UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Evaluación del tratamiento multimodal perioperatorio en el cáncer de páncreas resecable.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR PRESENTADA POR

Alvaro Gregorio Morales Taboada

Directores:

José Manuel Asencio Pascual
Pablo Lozano Lominchar

Madrid, 2023

© Alvaro Gregorio Morales Taboada, 2023

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Investigación Médico-Quirúrgica

Título: Evaluación del tratamiento multimodal perioperatorio enel cáncer de páncreas resecable.

Autor:

Alvaro Gregorio Morales Taboada.

Directores:

José Manuel Asencio Pascual
Pablo Lozano Lominchar

Madrid, abril 2023

"Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa."

Mahatma Gandhi

Directores:

Profesor José Manuel Asencio Pascual

- Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

- Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Pablo Lozano Lominchar

- Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Tutor:

Profesor Javier Arias Díaz

- Catedrático de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid.

- Decano. Universidad Complutense de Madrid.

Dedicatoria.

A mi twin Fernando, literal mi alma gemela, por su infinita fe en mi, por estar siempre a mi lado cuidando de cada paso que voy dando en la vida, sin su fuerza, cariño y apoyo nada de esto hubiera sido posible.

Agradecimientos

Sin duda después de terminar un trabajo como la tesis doctoral, a pesar del esfuerzo implícito en el doctorando y sus directores, uno se da cuenta que en realidad es un proyecto logrado por un gran equipo de personas dentro del ámbito académico y personal detrás de escena. Es por esto que quiero brindar mis mas sinceros agradecimientos a todos aquellos que de una u otra forma han participado en este proyecto en especifico. Sin embargo me gustaría hacer una mención especial a aquellos que se involucraron de manera directa en este proyecto.

Primero que nada agradecer a Dios, por permitir que todo esto se haga realidad, por guiarme siempre por el camino correcto rumbo a los objetivos marcados y sueños deseados.

A mi familia, que aunque estén lejos en distancia, siempre están cerca en pensamiento, su fuerza traspasa fronteras y me levanta día a día con ganas de seguir adelante. A mis padres Fernando y Norma, por su infinito amor y esfuerzo, a mis hermanas Marcela, Daniela, Laura y Aline por hacer tan divertida mi vida, por su amor incondicional y eterno apoyo. A mi hermano gemelo Fernando gracias por ser tu y quererme de esta manera, sin ti nada seria posible. A mi compañera de vida Rocío, por ayudarme a levantarme en mis momentos de flaqueza, por tu aguante e interminable paciencia, gracias por formar parte fundamental de todo esto.

A mis directores de tesis, al Dr. José Manuel Asencio por despertar en mi la curiosidad de la investigación desde el primer momento que llegue como residente y por darme la oportunidad de desarrollar este proyecto, su capacidad de trabajo y la vena investigadora que tiene es digno de admirar. Al Dr. Pablo Lozano por confiar en mi, por su cercanía y apoyo incondicional siempre que lo he necesitado, sus ganas y crecimiento profesional encienden en mi la motivación de seguir creciendo. Sin duda sin ellos, no hubiera sido posible este trabajo.

Al profesor Javier Arias, por aceptar ser mi tutor de este proyecto, por su predisposición, eficiencia y amabilidad con las que me ha facilitado el proceso.

Al equipo de Cirugía Hepatobilipancreática y Trasplante del hospital Gregorio Marañón, mis mentores, por arroparme y creer en mi en todo momento, por ponerme el listón tan alto y por tanto alimentar en mi ese deseo de ser mejor día a día. Al Dr. Enrique Velasco, al Dr. Arturo Colon, al Dr. Benjamín Díaz Zorita, al Dr. Luis Rodriguez-Bachiller, al Dr. Sergio

Cortese y al Dr. José Ángel López Baena, por implicarse en mi formación desde el principio, su apoyo ha sido una parte fundamental de este proyecto. Sin duda alguna son mi ejemplo a seguir y provocan en mi una gran admiración.

Y, por ultimo, no puedo olvidarme de un pilar muy importante en mi vida, mis amigos, a todos quienes han estado de manera directa o indirecta apoyándome en todo momento. Mención especial para María Fernández, por su aporte científico y su apoyo incondicional, a Ariel Jullien por animarme y creer en mi, a Miguel Iparraguirre por sus muestras de cariño y admiración. Gracias por estar siempre ahí.

Abreviaturas y Acrónimos

Abreviaturas y Acrónimos

ADP: Adenocarcinoma ductal de páncreas.
AMS: Arteria mesentérica superior.
AGD: Arteria gastroduodenal.
APAMS: Abordaje primero de la arteria mesentérica superior.
CA 19-9: Antígeno Carbohidratado.
CPRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética.
CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica.
DPC: Duodenopancreatectomía cefálica.
EMP: Eje mesentérico portal.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
EUS: Ecografía endoscópica o ultrasonidos endoscópico.
EUS-FNA: Aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia.
EBRT: Radioterapia externa es aplicada de fuera del cuerpo.
GEM: Gemcitabina.
IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.
NIPM: Neoplasia intraductal papilar mucinosa.
NMC: Neoplasia quística mucinosa.
PET: Tomografía por emisión de positrones.
PAF: Poliposis adenomatosa familiar.
PanIN: Neoplasia intraepitelial pancreática.
pRC: Respuesta patológica completa.
QT: Quimioterapia.
QT-RT: Quimioradioterapia.
RVG: Retraso de vaciamiento gástrico.
RM: Resonancia magnética.
RT: Radioterapia.
RIO: Radioterapia Intraoperatoria.
SABR: Radioterapia estereotáctica ablativa.
SG: Supervivencia global.
SLE: Supervivencia libre de enfermedad.
SLRL: Supervivencia libre de recidiva local.
TC: Tronco celiaco.
TMpE: Total Meso-páncreas Excision. Escisión total del mesopáncreas.
TCMD: Tomografía contrastada Helicoidal Multidetector.
VMS: Vena mesentérica superior.
18F-FDG: 18Flour-fluorodesoxiglucosa.
5FU: 5-fluorouracilo.
3D-CRT: Radioterapia conformacional tridimensional.

Índice

ÍNDICE

1. Resumen **23**

1.1.- Resumen en castellano **25**

1.2.- Resumen en inglés **29**

2.- Introducción **33**

2.1.- Historia del páncreas y cirugía pancreática. **36**

2.1.1.- Historia de la cirugía del páncreas en España. 41

2.2.- Embriología, histología del páncreas. **43**

2.3.- Anatomía quirúrgica del páncreas. **44**

2.3.1.- Anatomía del mesopáncreas. 49

2.4.- CA 19-9 Historia y fisiología. **50**

2.5.- Patología tumoral. **53**

2.5.1.- Adenocarcinoma ductal de páncreas. 53

2.5.2.- Factores de riesgo. 55

2.5.3.- Alteraciones genéticas y lesiones precursoras. 57

2.5.4.- Clasificación histológica. 59

2.6.- Diagnóstico. **61**

2.6.1.- Diagnóstico clínico. 61

2.6.2.- Diagnóstico por imagen. 62

2.6.3. Diagnóstico mediante marcadores Tumorales. 69

2.7.- Estadiaje Tumoral. **70**

2.7.1.- Evolución de la clasificación de la resecabilidad. 70

2.7.2.- Estadificación patológica TNM, 8a edición de AJCC. 71

2.8.- Tratamiento del cáncer del cáncer de páncreas. **74**

2.8.1.- Tratamiento quirúrgico. 76

2.8.2.- Tratamiento quimioterápico. 87

2.8.3.- Tratamiento radioterápico y quimioradioterapico. 89

2.8.4.- Tratamiento Neoadyuvante. 91

2.8.5.- Tratamiento Adyuvante. 95

2.8.6.- Tratamiento con radioterapia intraoperatoria (RIO). 100

2.9.- Concepto de biológicamente límite, no anatómico. **105**

3.- Justificación **109**

Justificación. **111**

4.- Hipótesis **113**

Hipótesis. **115**

5.- Objetivos **117**

5.1.- Objetivos primarios. **119**

5.2.- Objetivos secundarios. **119**

6.- Material y métodos **121**

6.1.- Subgrupos de análisis **124**

6.2.- Análisis estadístico. **125**

6.2.1.- Análisis descriptivo. 125

6.2.2.- Comparación entre los grupos de neoadyuvanciacompleta (si/no).....125
6.2.3.- Análisis univariado del efecto de la neoadyuvanciacompleta sobre las variables de resultado.....125
6.2.4.- Análisis multivariado del efecto de la neoadyuvanciacompleta sobre las variables de resultado.....126

7.- Resultados.....129

Estadística.....131

7.1 "Biológicamente límite" vs "No biológicamentelímite".....132
7.1.1- Características clínicas y demográficas.....132
7.1.2- Características Pre-quirúrgicas.....133
7.1.3- Características quirúrgicas.....136
7.1.4- Características post-quirúrgicas.....138
7.1.5- Características de la progresión oncológica.....144

7.2 Biológicamente límite "NEO" vs "NO NEO".....147
7.2.1- Características clínicas y demográficas.....147
7.2.2- Características Pre-quirúrgicas.....148
7.2.3- Características quirúrgicas.....151
7.2.4- Características postquirúrgicas.....152
7.2.5- Características de la progresión oncológica.....157
7.2.6- Análisis multivariado.....160

7.3 No biológicamente límite "NEO" vs "No NEO".....163
7.3.1- Características clínicas y demográficas.....163
7.3.2- Características Pre-quirúrgicas.....165
7.3.3- Características quirúrgicas.....168
7.3.4- Características postquirúrgicas.....169
7.3.5- Características de la progresión oncológica.....173
7.3.6.- Análisis multivariado.....176

7.4 Estadio Very Early "NEO" vs "No NEO".....179
7.4.1- Características clínicas y demográficas.....179
7.4.2- Características Pre-quirúrgicas.....181
7.4.3- Características quirúrgicas.....183
7.4.4- Características post-quirúrgicas.....183
7.4.5- Características de la progresión oncológica.....188
7.4.6- Análisis multivariado.....191

8.- Discusión.....193

9.- Conclusiones.....203

10.- Bibliografía.....207

11.- Anexos.....227

1. Resumen

1.1.- Resumen en castellano

Título.

Evaluación del tratamiento multimodal perioperatorio en el cáncer de páncreas resecable

Introducción.

El cáncer de páncreas precoz es considerado una enfermedad micrometastásica de inicio, observando que hasta el 17% presenta enfermedad metastásica oculta identificada en el momento de la cirugía y más del 70% de los pacientes tienen metástasis ganglionares en el estudio anatomopatológico post-resección. Aunque la resección quirúrgica se considera hoy por hoy el único tratamiento potencialmente curativo, la resección sola no es suficiente, dando como resultado tasas de curación bajas, con tasas de supervivencia global (SG) promedio de aproximadamente el 10%. Por lo tanto, se han probado otros tratamientos complementarios como la quimioterapia, la radioterapia, y/o la radioterapia intraoperatoria en un enfoque multimodal, que a pesar de demostrar resultados alentadores, todavía alrededor de un 50% de los enfermos no llegan a recibir tratamiento adyuvante planificado. Actualmente en el cambio estratégico la resecabilidad no se establece únicamente por factores anatómicos, sino que asume elementos de la biología tumoral. Recientemente se ha acuñado el término "Biológicamente límite". Este concepto engloba a los tumores anatómicamente resecables con valores elevados de CA 19-9 (> de 37 U/ml) en estadios clínicos precoces I-II. Varios estudios han demostrado un pronóstico adverso en los pacientes con CA 19-9 elevado, esto implica que sea en algunos centros una indicación para tratar los pacientes resecables con tratamiento neoadyuvante. Sin embargo este estudio va mas allá intentando evaluar el beneficio de terapia neoadyuvante para pacientes con tumores potencialmente resecables en estadios incluso iniciales de la enfermedad.

Justificación.

El cáncer de páncreas precoz suele considerarse como una enfermedad micrometastásica de inicio y cuando presentan niveles del CA 19-9 elevado suelen asociar peor pronóstico con peores resultados oncológicos,

supervivencia más baja y mayor tasa de recidiva, que requiere de un cambio en la estrategia terapéutica basada en la evidencia. Una estrategia neoadyuvante, combinado con terapias locales podría aportar un mayor beneficio en los resultados oncológicos y supervivencia de estos pacientes.

Hipótesis.

El tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, como estrategia terapéutica multimodal mejora el control local y la supervivencia global en pacientes con cáncer de páncreas en estadio precoz y muy precoz.

Objetivo:

Este estudio pretende evaluar si los pacientes con cáncer de páncreas precoz "Biológicamente límites" tienen peor pronóstico, además del impacto del tratamiento neoadyuvante asociado a terapia local con RIO (Radioterapia Intraoperatoria) en una serie de pacientes con cáncer de páncreas en estadios precoces y muy precoces. Además se establecieron unos objetivos secundarios para valorar los factores pronósticos conocidos, control local de la enfermedad y la morbimortalidad postoperatoria asociada en pacientes con cáncer de páncreas precoz "Biológicamente límites" y "No biológicamente límites", sometidos a Neoadyuvancia.

Material y métodos.

En un periodo de 20 años 92 pacientes con cáncer de páncreas precoz (I-II), fueron intervenidos en nuestro centro; de esos pacientes 8 fueron excluidos del análisis por muerte perioperatoria y pérdida de seguimiento. De los 84 pacientes incluidos, en 59 casos los tumores fueron considerados como "Biológicamente límite" (CA 19-9 > 37U/L), y en 25 casos los tumores fueron considerados como "No biológicamente límite" (CA 19-9 <37U/L). Por último de estos 84 pacientes, 49 fueron clasificados como estadios muy precoces (IA-IB). Estos pacientes para su análisis se distribuyeron en dos grupos de acuerdo a si recibieron o no tratamiento multimodal intensificado con neoadyuvancia + resección + RIO grupo "NEO" o simplemente resección grupo "No NEO". La tasa de resección R0, la presencia de ganglios y la supervivencia se evaluaron en los diferentes sub-análisis

realizados (“Biológicamente límites”, “No biológicamente límites” y “Very Early”).

Resultados.

Se observa que la supervivencia de los pacientes con CA 19-9 elevado es menor que la de los pacientes con biomarcador normal con una mediana de SG en el grupo “Biológicamente límite” fue de 17 meses vs 24 meses en el grupo “No biológicamente límite”, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,030)

El sub-análisis según hayan recibido o no neoadyuvancia muestra que el residuo R0 fue del 85,7% y los ganglios (-) en un 78,6% en el grupo NEO de los pacientes “Biológicamente límites” y todos los pacientes “No biológicamente límites” tratados con neoadyuvancia fueron R0 y no se observo ganglios afectos en ninguno. Se observa una respuesta patológica completa (pRC) del 28%, en los pacientes con neoadyuvancia de ambos grupos. La mediana de SG en los pacientes con CA 19-9 elevado, del grupo “NEO” fue de 31,4 meses vs 13,1 meses en el grupo “No NEO”, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,006), con una reducción relativa del 62% en la tasa de mortalidad, HR: 0,38 IC 95% [0,20 – 0,79]) (p 0,008). La mediana de SG en los pacientes con CA 19-9 normal, del grupo “NEO” fue de 65,9 meses vs 16,2 meses del grupo “No NEO”, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos pero con una tendencia a la significación (test Log Rank p=0,08), con una reducción relativa del 61% en la tasa de mortalidad, HR: 0,39 IC 95% [0,13 – 1,18]) (p 0,08). Finalmente siguiendo la misma línea se observa una pRC del 44% y un beneficio en supervivencia en los pacientes very early stage con una mediana de SG en el grupo “NEO” de 48,3 meses vs 13,3 meses en el grupo “No NEO”, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,035)

Conclusiones.

Una estrategia neoadyuvante parece mejorar el control local y la supervivencia del cáncer de páncreas resecable, tanto en los pacientes con CA 19-9 elevado como en los pacientes con marcador normal, incluso en los estadios incipientes de la enfermedad.

1.2.- Resumen en inglés

SUMMARY

Title.

Evaluation of Neoadjuvant therapy impact in early pancreatic cancer

Introduction.

Up to 17% of patients with early pancreatic cancer have hidden metastatic disease at the time of surgery, and more than 70% have lymph node metastases on postresection pathology. Although surgical resection is currently the only potentially curative treatment, resection alone is not sufficient, leading to low cure rates with median overall survival rates of approximately 10%. In addition, multimodality approaches have included chemotherapy, radiotherapy, and intraoperative radiotherapy. Despite promising results, about 50% of patients do not receive planned adjuvant treatment. Currently, resectability is not solely determined by anatomical factors, but also by tumoral biology. Recently, the term "Bioborderline" was coined to describe anatomically resectable tumors with elevated Carbohydrate Antigen [CA 19-9 levels (>37 U/ml)] in early clinical stages I-II. Several studies have shown an adverse prognosis in patients with elevated CA 19-9, making it an indication in some health centers to treat with neoadjuvant therapy. In this study, neoadjuvant therapy was evaluated at even an early stage of disease.

Justification.

Early pancreatic cancer is usually considered as an early micrometastatic disease and when they present elevated CA 19-9 levels they are usually associated with worse oncological outcomes, poorer survival and higher recurrence rate, which requires a change in the evidence-based therapeutic strategy. A neoadjuvant therapy, combined with local therapies, could improve oncological outcomes and survival for these patients.

Hypothesis.

Patients with resectable tumors and an elevated CA 19-9 have a worse prognosis than those with a normal CA 19-9. Neoadjuvant treatment followed by surgery + IORT (Intraoperative Radiotherapy) as a multimodal therapeutic strategy improves local control and overall survival in patients with early very early pancreatic cancer.

Objective.

The aim of this study is to assess whether patients with early “Bioborderline” pancreatic cancer have a worse prognosis, as well as the impact of neoadjuvant treatment associated with local therapy with IORT in a series of patients with early and very early disease. Furthermore, secondary objectives were established to assess known prognostic factors, local disease control, and associated postoperative morbidity and mortality in patients with early "Bioborderline" and "Non Bioborderline" pancreatic cancer.

Material and methods.

Eighty-four patients with early pancreatic cancer (I–II) were included, of which 59 were considered “Bioborderline” (CA 19-9 > 37 U/L), and 25 were considered “Non-Bioborderline” (CA19-9 < 37 U/L). Finally, 49 of these 84 patients were classified as very early stage (IA-IB). These patients were distributed into two groups for sub-analysis, according to whether or not they received intensified multimodality treatment with neoadjuvant + resection + IORT (“NEO” group) or upfront surgery (“Non-NEO” group).The R0 resection rate, presence of nodes, survival, and recurrence rates were analyzed in different groups.

Results.

The survival of patients with elevated CA 19-9 levels is lower than the patients with normal biomarker with a median OS of 17 months in the "Bioborderline" group vs. 24 months in the "Non-Bioborderline" group, with statistically significant differences between both (Log Rank test p=0.030). The residual R0 was 85.7%, and nodes were negative in 78.6% of the patients in the NEO group of Bioborderline patients. All non Bioborderline patients treated with neoadjuvant were R0, and no affected nodes were

observed in any of them. A pathologic complete response (pCR) of 28% was observed in patients who received neoadjuvant treatment in both groups. The median overall survival (OS) in patients with elevated CA19-9 levels in the NEO group was 31.4 months vs. 13.1 months in the non-NEO (log-rank test p = 0.006), with a 62% relative reduction in the mortality rate (hazard ratio [HR] = 0.39, 95% confidence interval [CI]: 0.20–0.79; p= 0.008). The median OS in patients with normal CA19-9 levels in the NEO group was 65.9 months vs. 16.2 months in the non-NEO group, without statistically significant differences between the two but with a trend toward significance (log-rank test p = 0.08), with a 61% relative reduction in the mortality rate (HR = 0.39, 95% CI: 0.13–1.18; p = 0.08). Finally, the very early-stage patients showed a pRC of 44% and a survival benefit with a median OS in the "NEO" group of 48.3 months vs. 13.3 months in the "No NEO" group, with statistically significant differences between the two (Log Rank test p=0.035).

Conclusions.

A neoadjuvant strategy seemed to improve local control and the overall survival of patients with early pancreatic cancer, in those with elevated CA19-9 as patients with normal marker levels, even in patients with incipient disease.

2.- Introducción

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) es la cuarta causa más común de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los Estados Unidos y Europa con más de 100,000 muertes por año solo en Europa y, probablemente, será la segunda causa principal para 2030 si no se realizan avances significativos en el abordaje terapéutico. [1]

Aunque la resección quirúrgica completa es la piedra angular del tratamiento curativo para el ADP, el 10-20% de los pacientes, presentan un cáncer anatómicamente resecable al diagnóstico y dentro de estos solo un 60% completará la cirugía con intención curativa. Dentro de estos pacientes la recurrencia local y/o sistémica temprana después de la cirugía es común y responsable de la mayor parte de la mortalidad. Se han reportado series en las que el 30% de los pacientes con enfermedad localizada basada en estudios radiográficos puede tener enfermedad metastásica oculta en la laparoscopia. [2]

La mediana y la tasa de supervivencia a 5 años después de la resección pancreática para el cáncer de páncreas siguen siendo deficientes, con 14-20 meses y 25%, respectivamente. Actualmente, está claro que la cirugía es necesaria en cualquier estrategia de curación en el cáncer de páncreas pero por si sola es insuficiente. Estos resultados justifican un enfoque multimodal para mejorar los resultados terapéuticos del cáncer de páncreas resecado. La administración de quimioterapia adyuvante y la quimiorradiación ha demostrado una mejoría en la supervivencia global frente a solo cirugía convirtiéndose en un estándar en el cáncer de páncreas resecable. Desafortunadamente solo el 50% de los pacientes que se someten a pancreatectomía llegan a recibir la terapia adyuvante. [3, 4] El concepto de tratamiento neoadyuvante además del adyuvante en el cáncer de páncreas es una opción atractiva. Nos permite una mejor selección de pacientes, evitando la cirugía innecesaria, aumenta el efecto de la radioterapia, y puede potencialmente minimizar la enfermedad logrando el control locorregional y reduciendo las tasas de márgenes positivos y nódulos linfáticos. [5, 6]

En los últimos años han incrementado y potenciado los esfuerzos para definir la resecabilidad anatómica, con el fin de maximizar la proporción de pacientes con enfermedad en estadio inicial que se beneficiarán de la resección quirúrgica. Sin embargo, se ha prestado menos atención a la

definición de resecabilidad biológica, y tales esfuerzos podría tener mayor efecto en los resultados oncológicos postoperatorios. CA 19-9 o el antígeno sialil Lewis es un marcador tumoral que a menudo se usa en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de páncreas. Aunque no es beneficioso como un ensayo de cribado, es útil para fines pronósticos y para controlar la respuesta a la terapia. Se ha demostrado que el aumento de la producción y expresión de CA 19-9 está relacionado con la evolución temprana de la metástasis hematógena y que la supervivencia de cierta forma disminuye en pacientes con cáncer de páncreas con niveles elevados de CA 19-9, lo que le relacionaría con una mayor agresividad biológica de inicio, independientemente del tamaño del tumor. En la práctica actual, existe una gran variabilidad entre los grupos sobre el uso de los niveles de biomarcadores en los pacientes con cáncer de páncreas, sin embargo, los niveles de CA 19-9 de todos los pacientes con ADP deben ser evaluados en el momento del diagnóstico. Cualquier nivel de CA 19-9 por encima del umbral normal típico de 37 U/ml debería hacernos pensar que estamos frente a una enfermedad biológicamente más agresiva e impulsar la consideración de un abordaje oncoquirúrgico multimodal iniciando con la terapia neoadyuvante independiente de la resecabilidad y estadio temprano de la enfermedad. [7]

El principal objetivo de este estudio es analizar el impacto del tratamiento multimodal (+/-Neoadyuvancia+ cirugía +/- radioterapia intraoperatoria +/- adyuvancia), en la supervivencia global en paciente con ADP resecable biológicamente límite.

2.1.- Historia del páncreas y cirugía pancreática.

El páncreas por su peculiar situación retroperitoneal ha sido siempre un órgano misterioso y poco conocido. Las primeras descripciones anatómicas tuvieron lugar hacia el año 300 a. c., siendo en sus inicios torpemente interpretadas. Etimológicamente el nombre de la glándula deriva de una palabra griega (pan = todo y kreas = carne) esto es debido a que en las observaciones anatómicas en cadáveres humanos no se identificaba cartílago ni hueso alguno en este órgano confiriéndole una consistencia relativamente uniforme. [8, 9]

Son tres los tratados propuestos por el léxico griego-inglés como posibles fuentes de La palabra “Páncreas”, usada por primera vez por Aristóteles en la “Historia Animalium (un título latinizado en general y usado en el texto en inglés), la segunda fuente proporcionada por el lexicón esta a cargo de Rufus de Ephesus (a finales del primer siglo a.c.) en su tratado en griego traducido al inglés “On the naming of the parts of the human body”. La tercera referencia hace mención a la obra de Galeno “De Usu Partium Corporis Humani (título latinizado: abreviado UP y generalmente se usa en el texto en inglés: “On the usefulness of the parts of the human body”). [10]

A pesar de las menciones de la palabra páncreas en estos tratados fue Herophilus el llamado padre de la anatomía, el primero en reconocer el páncreas humano y lo llamó el "llamado páncreas". Años más tarde Claudio Galeno en sus trabajos y disección en animales como los simios, aceptó el descubrimiento de Herophilus e introdujo el sinónimo del páncreas llamándolo Kalicreas. [10-13]

Posteriormente a estas fechas se encuentran descripciones sobre este órgano en el Talmud de Babilonia un compendio de la cultura judía con datos recopilados entre el 200 a. c. y el 600 d. c. donde se le llama al páncreas el «dedo del hígado» considerado como un órgano accesorio de este. [11] Sin embargo, en otras latitudes como en Japón, la primera referencia sobre el páncreas no aparece hasta el periodo Edo (1727-1791) en que Kouan Kuriyama escribe un artículo anatómico a su maestro Toyo Yamawaki (1706- 1762). [9] En el año 1542 Andres Vesalius el padre de la anatomía moderna, fabrica una descripción del páncreas en su tratado de “Humani Corporis” otorgándole una función protectora para los vasos sanguíneos. [14]

En 1642, cuando Johann Georg Wirsung de nacionalidad alemana, describió en Padua-Italia, el conducto pancreático principal interpretando con dudas como un vaso sanguíneo, al año siguiente fue asesinado presuntamente por su maestro y un estudiante, probablemente por envidia. El hallazgo de Wirsung se considera por muchos autores como la fecha de inicio de la Pancreatología. [9]

Reignier de Graaf, un estudiante de Franciscus de Le Boë Sylvius (Holanda), descubrió el jugo pancreático, usando una pluma hueca de ganso para canular el conducto pancreático de un perro en 1663. Más tarde Claude

Bernard en sus trabajos sobre la digestión pancreática los cuales llevó a cabo entre 1849- 1856, demostró que el jugo pancreático era igualmente importante para la fisiología de la digestión, porque antes de sus descubrimientos la digestión gástrica era considerada como la única en la fisiología digestiva. Eberle sugirió que el jugo pancreático emulsificaba las grasas y Valentin demostró que actuaba sobre el almidón. Bernard demostró que la digestión gástrica es solo un acto preparatorio y que el jugo pancreático emulsificaba las grasas que pasaban por los intestinos, separándolos en ácidos grasos y glicerina. Además, Bernard creó el primer modelo experimental de pancreatitis aguda al inyectar bilis y aceite de olivo en el páncreas de un perro. (14)

En 1869 en su tesis publicada, Paul Langerhans ("Junior"), un estudiante en el famoso Instituto de Patología de Berlín, encabezado por el eminente profesor Rudolph Virchow, describió los islotes del páncreas "islotes de Langerhans", un sistema endocrino dentro del páncreas. La descripción de Langerhans fue la primera buena descripción histológica del páncreas. Posterior a ello, Gustave Édouard Láguesse postuló que estas células producían una sustancia que influía en el metabolismo de los hidratos de carbono pero no fue hasta 1909 que a esa sustancia se la llamó Insulina por el belga Jean Meyer, aunque algunos lo atribuyen al fisiólogo escocés Edward Albert Sharpey-Shafer. (15)

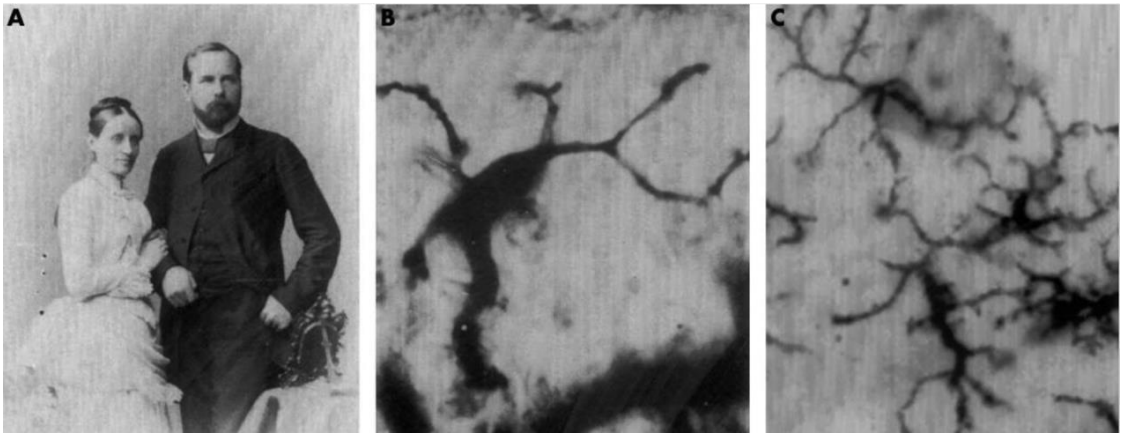


Figura 1. (A) Paul Langerhans con su esposa (B): la celda de Langerhans. (C) Este panel muestra una imagen digital de inmunofluorescencia moderna, que a pesar de la tecnología y casi 150 años agrega poco a su descripción original. (Imagen tomada de BMJ: S Jolles J Clin Pathol 2002;55:243)

Ivan Petrovich Pavloff, mediante una fístula pancreática especial, pudo indicar que las fibras secretoras del páncreas estaban en el nervio vago. En 1895, Dolinski descubrió que la introducción de ácidos en el duodeno causaba un flujo de jugo pancreático del que se infirió que el ácido en el jugo gástrico establece esta secreción, probablemente a través de la producción de la hormona que Bayliss y Starling (1902) llamaron secretina. Chepovalnikoff, descubrió que el jugo pancreático de una fístula adquiere una poderosa acción disolvente sobre las proteínas por contacto con la membrana duodenal o su extracto, un extracto que Pavloff asumió como una enzima especial (enteroquinasa) que activa el jugo pancreático. Estas investigaciones, resumidas en el libro de Pavloff "The Work of the Digestive Glands" son las más importantes contribuciones a la fisiología de la digestión en nuestro tiempo. [16]

En relación con la cirugía del cáncer de páncreas, según A. Brunschwig, Friedrich Trendelenburg (Bonn-Alemania) fue probablemente el primero en extirpar exitosamente un tumor sólido del páncreas en 1882. En 1889 fue reportada la primera resección en la cabeza de páncreas, fue una enucleación de una masa, realizada por Giuseppe Ruggi en el hospital de la universidad de Boloña. Cinco años después en 1894, Domenico Biondi eliminó un tumor que surgió de dos tercios de la cabeza del páncreas, el paciente sobrevivió un año y medio. En febrero de 1898, Alessandro Codivilla (Fig.2) realizó una escisión en bloque de la mayor parte del duodeno y la cabeza del páncreas para el carcinoma de páncreas. Es sorprendente que también en febrero del mismo año, sólo unos días después William Stewart Halsted realizó la primera resección exitosa transduodenal de un tumor ampular. [17, 18]

En 1912 que W. Kausch llevó a cabo la primera duodenopancreatectomía parcial exitosa en dos etapas, el paciente murió después de 9 meses tras una colangitis. Dos años después Georg Hirschel en Heidelberg-Alemania, realizó una duodenopancreatectomía en una etapa, el paciente murió al año de la cirugía. En 1922 Ottorino Tenani en Florencia-Italia realizó en forma exitosa una duodenopancreatectomía con resección en el segundo tiempo de parte de la cabeza del páncreas, 2 cm mas allá del limite de crecimiento ampular. Posteriormente, Allen Whipple durante el periodo de 1935 a 1940 tras su modificación y la realización junto a Nelson, de la primera

duodenopancreatectomía en un tiempo registrada, popularizó este procedimiento que hoy en día lleva su nombre. [14, 18]

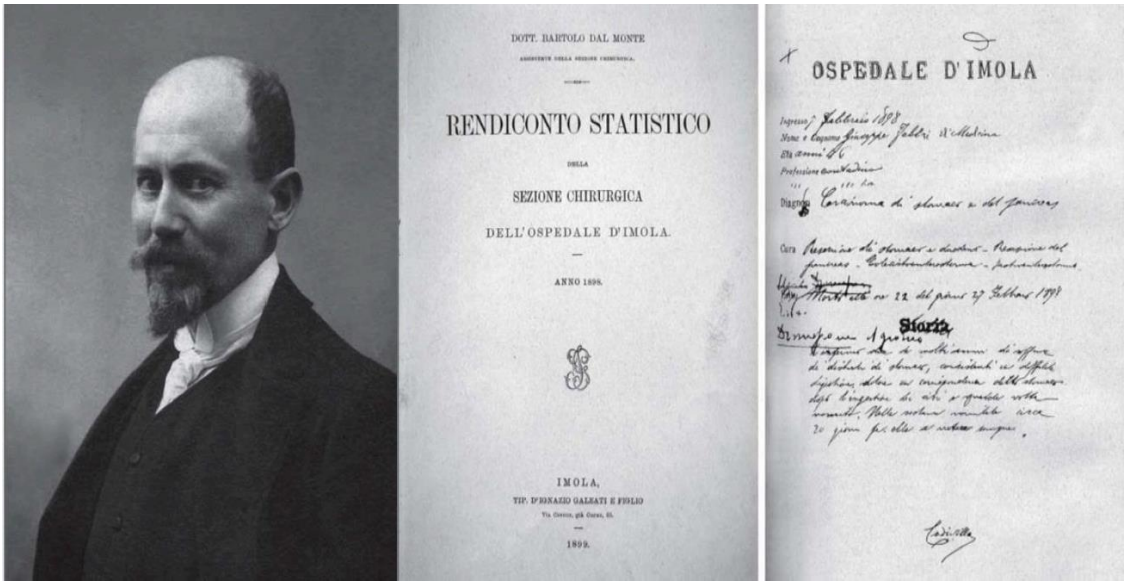


Figura 2. (A) Alessandro Codivilla (1861-1912). Realizó la primera duodenopancreatectomía en 1898, Imola, Italia. (B) Reporte del Hospital de Imola de 1898, firmado por Codivilla. (Imagen tomada de JAMA Surgery: *Arch Surg.* 2009;144(12):1179-1184)

En 1937 Alexander Brunschwig en Chicago realizó la primera duodenopancreatectomía anatómica; es decir la resección completa de la cabeza del páncreas hasta la vena mesentérica superior en dos tiempos. Trimble en 1941 reportó en Norteamérica, una duodenopancreatectomía en una sola etapa. En 1944 ya se habían reportado al menos 115 intervenciones. [18]

Desde 1940, cirujanos de todo el mundo han informado muchas modificaciones de la cirugía en un tiempo. La mortalidad era alta en un inicio, con reportes de un 25-30% de mortalidad. Recientemente, con un descenso de menos del 5% en algunos centros quirúrgicos con gran experiencia en el procedimiento, con una morbilidad en torno al 40%. Sin embargo, el objetivo de la duodenopancreatectomía sigue siendo el mismo que el del inicio y es la resección de toda la enfermedad tumoral posible y restituir la continuidad intestinal.

2.1.1.- Historia de la cirugía del páncreas en España.

La historia de la cirugía oncológica pancreática en España hace referencia en 1907 a Salvador Cardenal quien realiza la primera extirpación de tumor pancreático (fibroma en la cola del páncreas). Luis Urrutia en 1923, en su libro "Enfermedades del hígado y del páncreas" hace referencia al tratamiento quirúrgico de quistes y pseudoquistes con marsupialización. No fue hasta mediados de los años 40, donde se comienza a tener referencias indirectas en las lecciones de patología médica del Dr. Jiménez Díaz (1948), de la realización de pancreatectomías por tumores pancreáticos, aunque con desenlace fatal. Sin embargo hay que llegar al inicio de los años 50 para identificar la primera publicación de una DPC (duodenopancreatectomía cefálica) en nuestro país, realizada por Leopoldo Domínguez Navarro (1951), en el Hospital Militar Gómez Ulla de Madrid en un paciente de 22 años con un tumor de páncreas que resultó ser un linfosarcoma, y también termino con fallecimiento. Desde esa publicación comienza la década que verá el desarrollo de la DPC y la cirugía pancreática en un sentido moderno en España, a partir de 2 focos de la geografía española y en circunstancias muy diferentes: en Barcelona, en el seno de los prestigiosos Servicios de Cirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y de la Escuela de Patología Digestiva, a cargo de Pi-Figueras, Vicente Artigas, Soler-Roig y Antonio Llaurado; y en Oviedo de la mano de un magnífico cirujano Luis Estrada. [19]

Soler-Roig fue uno de los pioneros de la colangiografía peroperatoria y la papilotomía transduodenal, Antoni Llauradó fue de los primeros en realizar hepaticoyeyunostomías y llevó a cabo más de 1.000 papilotomías y Pi-Figueras fue el gran divulgador de la coledocoduodenostomía en España, lo que contribuyó a la realización de las primeras DPC a mediados de los años 50. El análisis de las hojas operatorias de la época muestra cómo desde febrero de 1946 Puig-Sureda y Llauradó intentan realizar una DPC en al menos 10 ocasiones, sin embargo solo se completan en dos y ambas con fallecimiento. En 1953 en la primera ponencia al III Congreso Nacional de Cirugía de Granada titulada "Aspectos quirúrgicos de la estasis biliar" Pi-Figueras, Artigas y Llauradó aportan su estadística de 28 casos de neoplasias de cabeza de páncreas tratados con diferentes técnicas entre las que hay 2 DPC, ambas con muerte inmediata. Habrá que llegar a 1954 para identificar la primera publicación de una DPC en dos tiempos con supervivencia

postoperatoria, aportada por Pi Figueras, Artigas y Esterlich al VII Congreso Español de Patología Digestiva y de la Nutrición de Santiago de Compostela. Ese mismo año Vicente Artigas publica una excelente revisión sobre el "Estado actual de la cirugía del cáncer de páncreas" en el que ya propone la realización de la intervención en un solo tiempo quirúrgico y, excepcionalmente, la derivación biliar externa preoperatoria, así como la realización de las anastomosis pancreático-yeyunal y colédoco-yeyunal. Es precisamente este autor quien argumenta que el problema terapéutico del cáncer de páncreas es un problema diagnóstico y no de técnica quirúrgica, dando un paso gigante en la pancreatología española en su libro "Patología quirúrgica del páncreas" (1956). En 1976 el Dr. Puig la Calle recogió la que parece ser la experiencia de conjunto de todos los servicios, 142 casos de neoplasia de cabeza de páncreas operados en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, entre los años 1958 y 1972. Se practicaron 65 DPC, en 59 enfermos se realizo la operación de Whipple con una mortalidad del 30%. [19, 20]

El Dr. Luis Estrada constituye el segundo pilar que llevó al desarrollo de la cirugía pancreática en España. Su estancia en la clínica Lahey marcó su futuro como pionero de la cirugía pancreática en España. Tras volver a España, en 1956 publicó sus 2 primeros casos de DPC por cáncer de páncreas en 2 tiempos ambos con sobrevida postoperatoria.

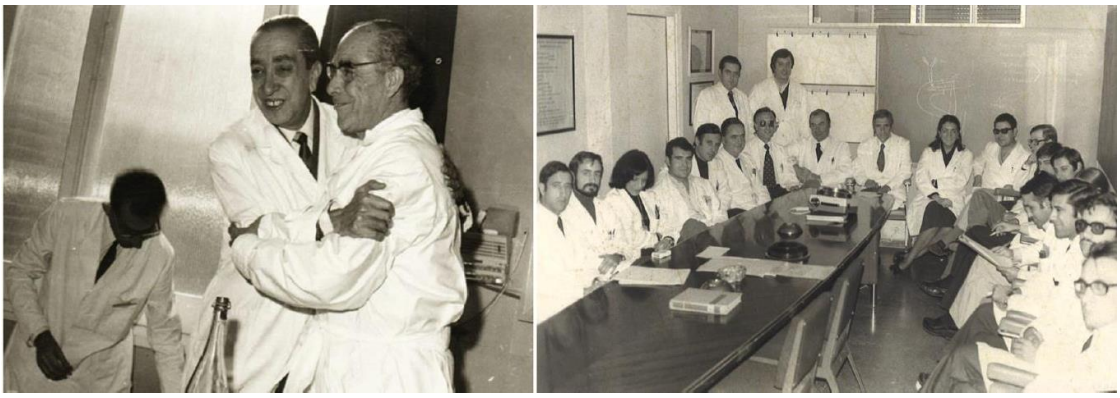


Figura 3. (Izquierda) Jaume Pi-Figueras y Vicenc Artigas Riera (Derecha) Luis Estrada y su equipo en el Hospital Nuestra Señora de Covadonga en los años 70. (Imágenes tomadas de ELSEVIER: Cir. Esp. 2017;95:190-8)

A finales de ese mismo año aportó una casuística de 8 casos en los que en 3 había podido realizar la DPC, uno de ellos en un solo tiempo, el único con fallecimiento. En 1979 publica su experiencia global con el cáncer de

páncreas y ampular incluyendo a 100 pacientes tratados durante los años previos y otra de 1981 con 170. En la primera, incluía 21 DPC y 4 pancreatectomías totales y en la última 30 DPC y 7 totales, con una mortalidad en una y otra intervención del 33 y del 28%, respectivamente, cifras similares a las que refirió el Dr. Puig la Calle en su revisión de 1976. (19, 21, 22)

2.2.- Embriología, histología del páncreas.

Embriológicamente el páncreas lo forman dos yemas, una dorsal que se encuentra en el mesenterio dorsal, y otra ventral que se encuentra cerca del conducto colédoco, ambas se originan a partir del revestimiento endodérmico del duodeno. Cuando el duodeno rota para formar la C, la yema pancreática ventral se desplaza hacia la dorsal, y finalmente pasa a situarse por debajo y detrás de la yema pancreática dorsal para más tarde hacia la 7ma semana fusionarse, tanto parénquima como sus conductos. (Fig. 4)

El proceso o apófisis unciforme además de la parte inferior de la cabeza del páncreas esta formado por la yema ventral, el resto por la yema dorsal. El conducto pancreático principal (Wirsung) está formado por la parte distal de la yema pancreática dorsal y todo el conducto pancreático ventral. La parte proximal del conducto pancreático dorsal se oblitera o bien persiste para formar un pequeño conducto accesorio (Santorini). Al tercer mes de vida fetal a partir de tejido parenquimatoso se desarrollan los islotes pancreáticos (Conductos de Langerhans) y se dispersan en todo el páncreas. La secreción de insulina se produce a partir del quinto mes. El mesodermo visceral que rodea las yemas pancreáticas forma el tejido conjuntivo pancreático. (23)

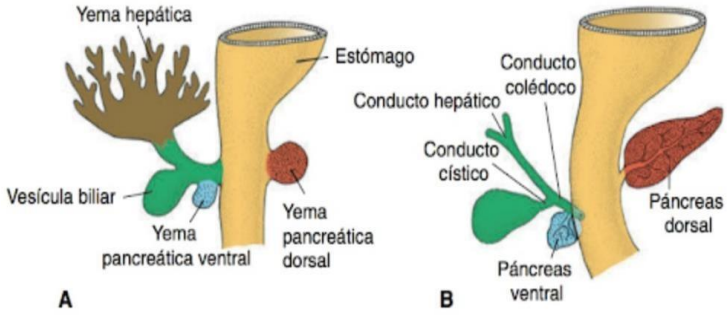


Figura 4. (A) 30 días, (B) 35 días. Yema pancreática ventral al principio se encuentra cerca de la yema hepática, pero más tarde se desplaza posteriormente alrededor del duodeno para fusionarse con la dorsal. (Imagen tomada de Sadler TW. Langman Embriología Médica. 16 ª Ed).

Una vez formado el páncreas consta de un tejido glandular mixto, endocrino formado por los islotes de Langerhans y otro exocrino formado por acinos pancreáticos. La mayor proporción del páncreas la componen los acinos pancreáticos en casi 98%, los cuáles están formados por células con núcleo redondeado con citoplasma basófilo. La parte apical de estas células, que da hacia el interior del acino, es más clara debido a la acumulación de su producto de secreción, los denominados gránulos de zimógeno, que contienen precursores de enzimas digestivas. Su parte basal aparece siempre más teñida por la abundancia de retículo endoplásmico rugoso, responsable de sintetizar los precursores enzimáticos. Las secreciones del páncreas exocrino son en su mayoría formas inactivas de enzimas proteolíticas como la amilasa, lipasa, fosfolipasa A, colesterol esterasa, peptidasas, nucleasas, tripsina y quimotripsina además de electrolitos y bicarbonato. En el interior de algunos acinos pancreáticos se distinguen células más pálidas denominadas células centroacinares las cuales son las responsables de la formación de túbulos intraacinares para la conducción del producto liberado en los acinos. Estos túbulos convergerán en los conductos intercalares, éstos en los intralobulillares, éstos en los interlobulillares y éstos a su vez en los conductos pancreáticos que desembocarán en el tubo digestivo. El parénquima glandular endocrino está compuesto por los islotes de Langerhans los cuales se encuentran dispersos entre los acinos pancreáticos, en forma de cordones sostenidas por redes de reticulina y entre las cuales existen numerosos capilares fenestrados. Constituye el 1 – 3% del volumen del páncreas siendo más abundantes en la cola de la glándula. Son células pequeñas de citoplasma granular encargadas de secretar hormonas. En los islotes de Langerhans hay diversos tipos celulares: células α (secretan glucagón), células β (secretan insulina), células δ (secretan somatostatina) y células F (secretan polipéptido pancreático). El estroma lo conforma tejido conectivo trabecular, distribuido en una delicada cápsula que rodea al páncreas. De ésta parten tabiques que dividen la glándula en lobulillos y por los cuales recorren los vasos y nervios. [24]

2.3.- Anatomía quirúrgica del páncreas.

El conocimiento de la anatomía del páncreas, así como el área en el que se encuentra y sus relaciones, con los demás órganos resulta de importancia transcendental para la adecuada interpretación de la patología, y el correcto

abordaje quirúrgico como parte del tratamiento en el cáncer de páncreas. El páncreas es una glándula larga, asimétrica y fija, se encuentra encubierto en el retroperitoneo central a la altura de L2, consta de cabeza, cuello, cuerpo y la cola, sus principales relaciones con órganos a ese nivel son el duodeno hacia la derecha y el bazo hacia la izquierda. El drenaje exocrino de la glándula se realiza a través de dos conductos, el principal (Wirsung) que desemboca en la papilla mayor (a 7-10cm del píloro) posterior a la vía biliar principal en la segunda porción duodenal, y el conducto pancreático accesorio, de Santorini que drena la porción anterosuperior de la cabeza del páncreas y drena en el duodeno en la papila menor (30% no existe papilla menor) o en el conducto de Wirsung (10% no hay comunicación entre ambos conductos). La ampolla es la unión de los conductos biliar y pancreático, una dilatación del canal común biliopancreático. El esfínter de Oddi se refiere a las fibras musculares lisas que rodean una porción intramural del conducto biliar y la ampolla.

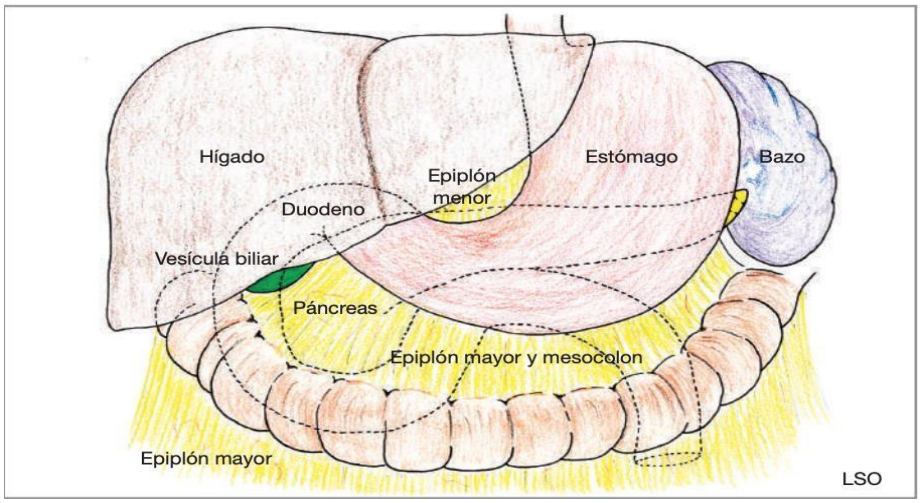


Figura 5. Situación y relación retroperitoneal del páncreas. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

La cabeza del páncreas se encuentra a la derecha del cuerpo vertebral de L2 y se extiende en un curso oblicuo hacia la izquierda y arriba sobre la columna vertebral, y luego ligeramente posterior hasta que la cola termina cerca del hilio esplénico. El cuello a menudo se define como la porción de la glándula que cubre la arteria y vena mesentérica superior (AMS y VMS), y separa la cabeza del cuerpo. El proceso uncinado del páncreas está embriológicamente separado del resto del páncreas y en los adultos se

extiende desde la cabeza lateral inferior de la glándula, ligeramente por detrás de la VMS y terminando en la AMS.

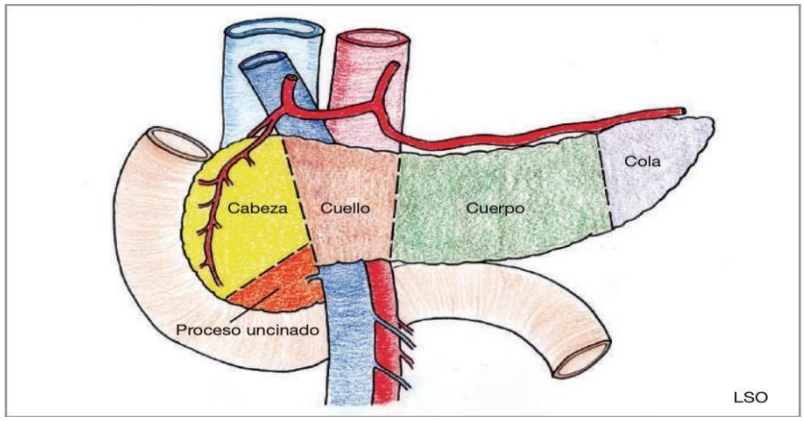


Figura 6. Partes del páncreas. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

El suministro arterial al páncreas proviene de múltiples vasos como del eje celíaco, AMS, y de la arteria esplénica. En la cabeza por sus caras anterior y posterior se encuentran las arcadas vasculares pancreatoduodenales anterior y posterior respectivamente quienes se encargan del abundante suministro de sangre en esta región, mientras que el cuerpo y la cola son predominantemente irrigados por ramas de la arteria esplénica (donde nace la pancreática dorsal) y ramas yeyunales. El flujo colateral a menudo presente entre el AMS y el eje celíaco, principalmente a través de la arteria gastroduodenal (AGD), se vuelve muy importante en la duodenopancreatectomía. En todos los casos, el flujo en la arteria hepática se confirma durante el pinzamiento de la AGD para detectar casos en los que el flujo de la arteria hepática depende significativamente de las colaterales del eje celíaco y AMS. En tales casos, puede ser necesario el bypass arterial, la preservación de la AGD y/o la división del ligamento arcuato, dependiendo del escenario clínico. En todos los casos se debe tomar en cuenta las variaciones anatómicas las cuales son comunes (>25% de los casos).

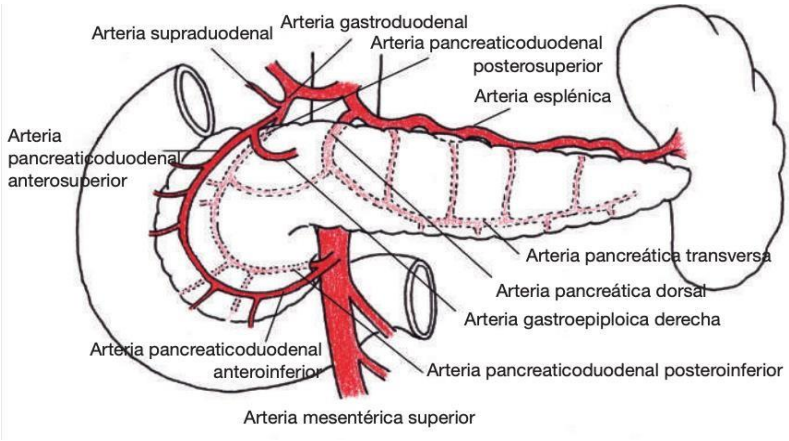


Figura 7. Suministro arterial. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

El drenaje venoso del páncreas es predominantemente portal, a excepción de pequeñas venas retroperitoneales sin nombre que pueden drenar posteriormente hacia el sistema lumbar y pueden, en casos de hipertensión portal, volverse clínicamente relevantes. Esto explica la frecuencia de metástasis hepáticas en relación con las pulmonares en el cáncer de páncreas avanzado. La cabeza del páncreas y el proceso uncinado drenan a través de las venas pancreaticoduodenales hacia la VMS y la vena porta, mientras que el cuerpo y la cola drenan a través de la vena esplénica. Durante la Duodenopancreatectomía varias venas prominentes deben ser ligadas y divididas en su confluencia con la VMS, con el objetivo de disecar el cuello del páncreas de la VMS. La anatomía vascular del páncreas es crucial de cara al tratamiento quirúrgico, de hecho, son estructuras que determinaran la resecabilidad o no de los tumores malignos.

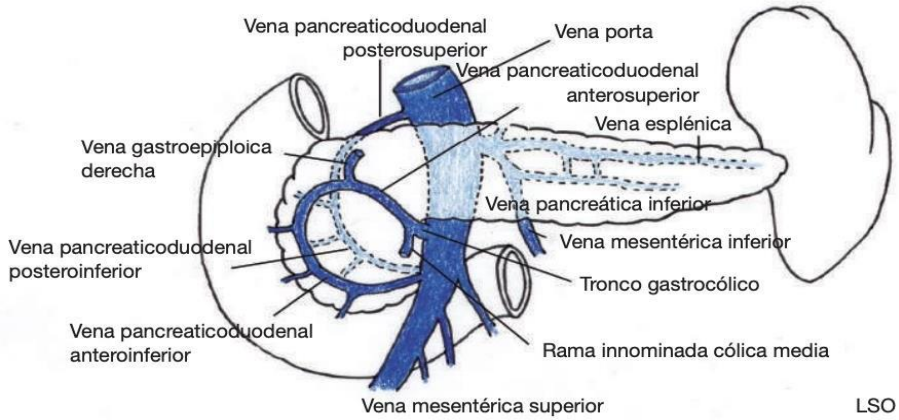


Figura 8. Suministro venoso del páncreas. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

El páncreas presenta un drenaje linfático centrífugo hacia los ganglios linfáticos estos viajan desde los acinos y siguen las arterias para drenar en los ganglios linfáticos peri pancreáticos. La cabeza y el cuello del páncreas drenan ampliamente en los ganglios pancreaticoduodenales, los ganglios mesentéricos superiores, los ganglios de la arteria hepática, los ganglios preaórticos y el tronco celíaco. El cuerpo y la cola drenan predominantemente en los ganglios esplenopancreáticos y una minoría en los ganglios preaórticos. Los islotes pancreáticos no tienen linfáticos. Cubilla clasifica a los ganglios linfáticos peripancreáticos en 5 grupos: superior (cabeza superior, cuerpo superior y gástricos), inferior (cabeza inferior y cuerpo inferior), anterior (pancreatoduodenal anterior, pilóricos y mesentéricos), posterior (pancreatoduodenal posterior y vía biliar común) y esplénico (cola de páncreas e hilio esplénico). El drenaje linfático sigue la dirección hacia el duodeno y no en sentido inverso. No existe comunicación entre los linfáticos peripancreáticos y las curvaturas mayor o menor gástrica.

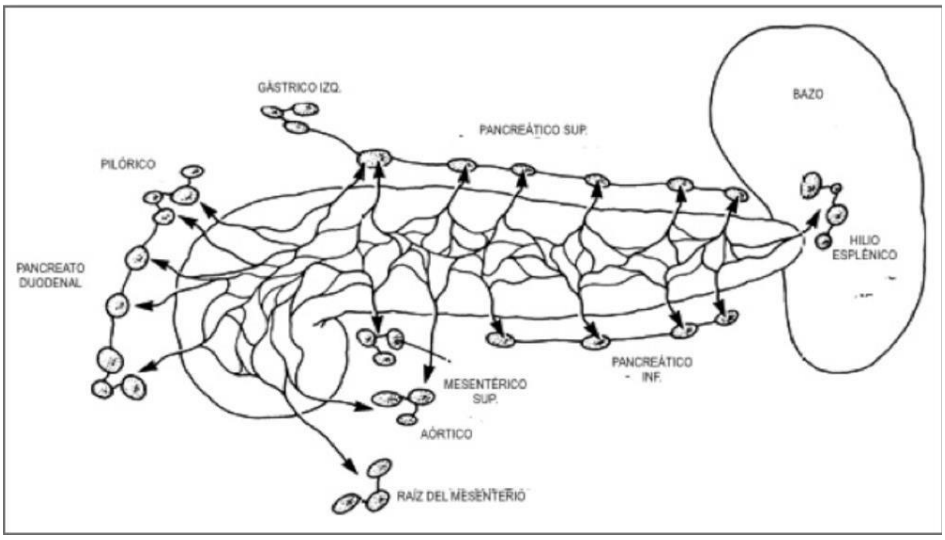


Figura 9. Drenaje Linfático del páncreas. (Imagen tomada de Mastery of Surgery. Fifth Edition, Esp.)

Otra clasificación de los ganglios peripancreáticos es la japonesa.

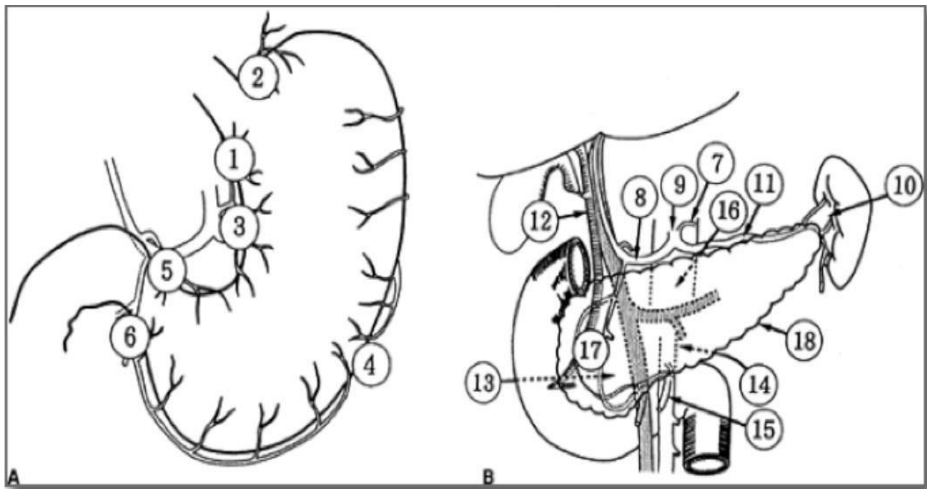


Figura 10. Grupos ganglionares del páncreas de acuerdo a la clasificación japonesa. En A se muestran los grupos ganglionares perigástricos. En B se muestran los grupos ganglionares pancreáticos. 1: paracardial derecho. 2: paracardial izquierdo. 3. Curvatura menor. 4: curvatura mayor. 5: suprapilóricos. 6: infrapilóricos. 7: arteria gástrica izquierda. 8: arteria hepática común. 9: tronco celiaco. 10: hilio esplénico. 11: arteria esplénica. 12: ligamento hepato-duodenal. 13: pancreático duodenales posteriores. 14: arteria mesentérica superior. 15: vasos cólicos medios. 16: paraaórticos. 17: pancreatoduodenales anteriores. 18: cuerpo inferior del páncreas. (Imagen tomada de Mastery of Surgery. Fifth Edition, Esp.)

En relación con la inervación el páncreas exocrino está muy inervado por fibras simpáticas y parasimpáticas en cambio el páncreas endocrino está inervado casi exclusivamente por el sistema parasimpático. [25]

2.3.1.- Anatomía del mesopáncreas.

Un concepto introducido por Gockel en 2007, denominado así a un área con una capa linfática perineural dorsal al páncreas con presencia de pliegue peritoneal y que además se une con la pared posterior del abdomen. Se trata de un tejido linfograso y conectivo situado entre la cabeza pancreática, la arteria mesentérica superior y el tronco celiaco (TC). Desde el punto de vista quirúrgico conceptualmente es muy interesante ya que es considerado como el punto de mayor frecuencia de desarrollo de resección R1 y de recurrencia locoregional. El concepto de mesopáncreas llamó la atención de los cirujanos introduciendo así la "Escisión total del mesopáncreas" o como sus siglas en ingles TMpE (Total Meso-páncreas Excision) mediante técnicas quirúrgicas de "Artery first" o "Posterior first" para garantizar una resección extendida

en bloque de los vasos linfáticos retropancreáticos. Sin embargo, estudios realizados en cadáveres no han demostrado la existencia clara de una capa peritoneal que una el páncreas a la pared posterior del abdomen y que envuelva todos los vasos sanguíneos, sistema linfático y ganglios, por lo que varios autores han sugerido denominar a este espacio como "pseudomesopáncreas". No obstante la descripción de la Sociedad Japonesa del Páncreas del plexo de la cabeza pancreática tipo II es anatómicamente consistente con el "mesopáncreas" y debe renombrarse como tal. [26-28]

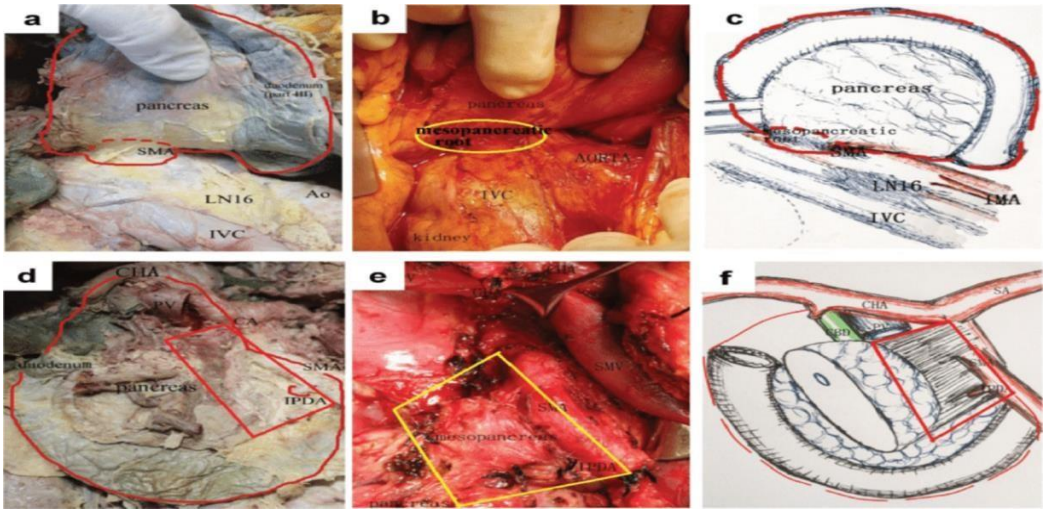


Figura 11. a, b y c. Anatomía y concepto de una escisión total del mesopáncreas. Vista retropancreática mediante maniobra extendida de Kocher. La línea punteada roja indica la extensión de TMpE. Un pequeño círculo rojo o amarillo indica la raíz mesopancreática. d, e y f. Vista anterior de la extensión de TMpE. El mesopáncreas se presenta como una estructura cuadrilátera. (Imagen tomada de *J Cancer* 2017; 8(17):3575-3584).

2.4.- CA 19-9 Historia y fisiología.

Fue descrito por primera vez por Koprowski y cols. en 1979, como marcador para carcinoma colorrectal. A partir de esa fecha comenzó a ser un marcador importante utilizado en el protocolo del estudio del carcinoma de páncreas. El CA 19-9 o antígeno sializado de Lewis es un marcador tumoral que se detecta mediante radioinmunoensayo, es un glicolípido monosialogangliósido que puede ser detectado en niveles menores 37 U/ml, su elevación puede ser vista en varios tumores, incluyendo el pancreático, hepatocelular, gástrico y ovárico. Los niveles también pueden elevarse en condiciones benignas como la obstrucción biliar extra hepática observada en pacientes con coledocolitiasis y pancreatitis secundaria. [29, 30]

Es producida por células ductales pancreáticas y biliares, secretada por epitelios gástricos, colónicos, endometriales y salivales. Se lo considera como un antígeno asociado al tumor mas que un antígeno específico del tumor. [31] Es el único biomarcador sanguíneo aceptado y de uso clínico hasta la fecha, convirtiéndose en el "Gold Standard" para el uso rutinario en el manejo de ADP. [32]

El CA19-9 requiere la presencia del antígeno de Lewis A para expresarse no presente en 8% a 10% de la población caucásica con el genotipo Lewis a-b. [33, 34] A pesar de esto, el CA19-9 ha demostrado ser útil para el manejo de la enfermedad, sobre todo en el estudio posterapia, indicando mal pronóstico y una pobre respuesta terapéutica a su elevación mantenida y/o progresiva. [35, 36]

En general la sensibilidad de este biomarcador es del 79% al 81% con una especificidad del 82% al 90% para el diagnostico en pacientes sintomáticos, con falsos positivos en torno al 10-60% (37-39). Al ser influenciado por la elevación de la bilirrubina se han observado también valores elevados en enfermedades benignas como pancreatitis, colangitis e ictericia obstructiva. [31, 33]

La evaluación preoperatoria del marcador como una herramienta de detección temprana e incluso como método de screening ha sido ampliamente estudiado en paciente sintomáticos y en pacientes asintomáticos incluso meses antes de la aparición del cáncer y la clínica, pero ninguno supo demostrar con base científica su utilidad dada la sensibilidad subóptima y el bajo valor predictivo de los niveles séricos de CA 19-9 además de la baja prevalencia de cáncer de páncreas. [37]

En la actualidad su valor de corte entre la normalidad y su expresión patológica es de 0-37 U/ml, una elevación mayor de 37 U/ml asociado a una masa pancreática se ha encontrado que muestra un valor predictivo mucho más alto, alcanzando una especificidad cercana al 100% para cáncer de páncreas si esta elevación se asocia además a pérdida de peso significativa de más de 9 Kg. (20 libras) y un nivel de bilirrubina de 3 mg/dl. [31, 38, 40-43] Si se utilizan valores de corte más altos, la especificidad aumenta de modo que, a niveles superiores a 1000 U/ml, la especificidad del marcador se aproxima al 100% y en un 96% este valor tan elevado es capaz de pronosticar la

irresecabilidad del tumor. [31] Por lo tanto, el uso de CA 19-9 preoperatorio para determinar la resecabilidad ha sido de gran interés y ampliamente evaluado. En un estudio realizado se muestra que los niveles preoperatorios de CA 19-9 superiores a 150 U/ml han demostrado tener un valor predictivo positivo del 88% para determinar la irresecabilidad de la enfermedad localmente avanzada o metastásica, mientras que los niveles inferiores a 150 U/ml tienen un valor predictivo negativo del 64%. Otros autores consideran que valores mayores de 300 U/ml, predicen irresecabilidad en el 80% de los pacientes. Sin embargo, se debe aclarar y destacar que el CA 19-9 con respecto a la resecabilidad es mejor evaluarlo conjuntamente con la clínica y las pruebas de imagen, aumentando su rentabilidad. [7, 44]

La relación entre el CA19-9 y la localización del tumor dentro del páncreas además de su relación con el grado de diferenciación también han sido estudiadas, no encontrando diferencias en sensibilidad entre los tumores que se encuentran en la cabeza con los de la cola, pero en cambio al predecir la diferenciación tumoral, la evidencia limitada disponible sugiere que, en general, los tumores mal diferenciados muestran niveles más bajos de CA 19-9 en suero en comparación con los tumores moderadamente o bien diferenciados. [31]

Es también importante remarcar la utilidad de los niveles de CA 19-9 como biomarcador de pronóstico del ADP, proporcionando información de pronóstico útil ya que los pacientes con niveles séricos preoperatorios normales tienen una mediana de supervivencia prolongada (32-36 meses) en comparación con los pacientes con CA 19-9 elevado con una mediana de 12-15 meses. [38] Autores como Berger y cols. Determinaron el pronóstico por grupos según su nivel preoperatorio de CA 19-9, estos fueron 4: (Indetectable), (normal <37 U/ml), (38-200 U/ml) y (> 200 U/ml). Los pacientes con niveles séricos de CA 19-9 preoperatorios indetectables y aquellos con niveles de <37 U/ml tuvieron una mediana de supervivencia de 32 y 35 meses respectivamente, en comparación con los pacientes con niveles séricos de CA 19-9 entre 38-200 U/ml o > 200 U/ml quienes mostraron una mediana de supervivencia mas baja de 22 y 16 meses, respectivamente.[45]

En relación con el estadio de la enfermedad, los estudios publicados demuestran una fuerte correlación entre los niveles séricos de CA 19-9 preoperatorios elevados y el estadio clínico posterior del cáncer de páncreas, así alrededor del 80 a 90% de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado (estadio III-IV) tendrán un nivel sérico de CA 19-9 notablemente elevado (>100 U/ml). [7, 38]

Si bien un nivel de CA 19-9 de 37 U/ml se considera ampliamente como normal, existen informes de niveles variables asociados con el pronóstico de malignidad como vimos. Recientemente un estudio americano encontró una asociación entre los niveles de CA 19-9 previos al tratamiento >800 U/ml y la enfermedad en estadio avanzado, con una peor supervivencia en todas las etapas clínicas de la enfermedad.[46]

En resumen, los niveles séricos preoperatorios de CA 19-9 en pacientes con cáncer de páncreas se correlacionan no solo con el estadio de la enfermedad, sino que también predicen de forma independiente la supervivencia general. Un nivel indetectable o un nivel sérico de CA 19-9 de <37 U/L. se asocia con una mediana de supervivencia entre 22-40 meses en comparación con una mediana de supervivencia entre 7-30 meses en pacientes con niveles de CA 19-9 > 37 U /L.[7]

Aunque su uso pronóstico pretratamiento es aún limitado, los niveles post-tratamiento aislados han demostrado ser universalmente confiables y precisos para predecir el pronostico y la recurrencia. Debido a su vida media larga, a las 4-6 semanas postoperatorias, quienes normalizan el CA 19-9 tienen mejor pronóstico en comparación con quienes no lo normalizan. [31]

2.5.- Patología tumoral.

2.5.1.- Adenocarcinoma ductal de páncreas.

El ADP representa aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de páncreas, por lo que existe una identificación del término “cáncer de páncreas” con este tipo tumoral. [47, 48]

El cáncer de páncreas se considera una de las neoplasias más letales, con un pronóstico todavía sombrío, debido a su presentación de carácter asintomático o mostrar síntomas inespecíficos, por lo que en la mayoría de

los casos (80%) se diagnostica de forma tardía presentando extensión a otras regiones. [49]

El ADP es una neoplasia de tipo epitelial infiltrante, invasiva y con diferenciación glandular. Histológicamente se caracteriza por una disposición desordenada de las glándulas, pleomorfismo nuclear, lámina glandular incompleta, necrosis luminal, glándulas neoplásicas adyacentes a los vasos e invasión perineural, linfática y vascular. Puede presentarse como bien, moderada o pobremente diferenciado, pero es muy común encontrar elementos bien y pobremente diferenciados dentro del mismo tumor lo que le hace un tumor heterogéneo además de presentar una intensa reacción desmoplásica, con la presencia de un tejido estromal que puede llegar a suponer el 80% de la masa tumoral. [50-52]

La mayoría de los ADP (60-70%) ocupan la cabeza del páncreas. [53] Se estima que el tiempo para que un tumor ductal pancreático progrese de una etapa T1 a una etapa T4 es de aproximadamente 14 meses. [54]

El 7-9% de todas las muertes por cáncer a nivel mundial se atribuyen al cáncer de páncreas, diagnosticándose en más de 300,000 pacientes en todo el mundo por año, con un 15% (45,000) de nuevos casos identificados en los Estados Unidos y aproximadamente el 2,1% de todos los tumores diagnosticados en España, lo que supone unos 4.000 casos nuevos/año, con un patrón creciente similar en otros países desarrollados, manteniéndose estable en los hombres (2.2%), pero incrementando en 2,8% en las mujeres. La incidencia en nuestro país se puede considerar media (tasa ajustada mundial en 2002: 6,6 nuevos casos/100.000 habitantes/año en hombres y 3,9 en mujeres), pero con un ascenso muy importante que se inició en los años 50 y continúa en la actualidad. [55-59]

El 80% de los pacientes diagnosticados sobrevivirán 1 año o menos, colocándose en la tercera causa principal de muertes relacionadas con el cáncer al año en hombres y mujeres, , con proyección a incrementar, siendo probablemente la segunda causa principal de muertes relacionadas con el cáncer para el año 2030. [1, 55, 60, 61] A pesar de las mejoras graduales en el diagnóstico y el tratamiento en los últimos 20 años, el pronóstico de la enfermedad se mantiene, dependiendo principalmente del estadio clínico de la enfermedad, aunque en etapas iniciales es hay otros factores que

ensombrecen el pronóstico como el estado de los márgenes quirúrgicos tras la extirpación del tumor, grado de diferenciación tumoral, marcador tumoral Ca 19-9 elevado tras la cirugía. Por tanto, el pronostico de ADP se mantiene en una tasa de supervivencia a 5 años de menos del 10% y una mediana de supervivencia global de menos de un año. [58, 59, 62, 63] La supervivencia en España es similar a la media europea, que se sitúa en torno al 4% para los hombres y al 5% para las mujeres.[59]

Para los pacientes diagnosticados de ADP, la resección quirúrgica es hasta el momento la única posibilidad de supervivencia a largo plazo y con intención curativa dependiendo del estadio clínico al diagnóstico, sin embargo, sólo el 15-20% de los casos son susceptibles de resección quirúrgica debido a la extensión local y/o metástasis, de los cuales sólo el 25% sobrevive 5 años tras la cirugía, ya que suele darse recurrencia de la enfermedad. [51, 64]

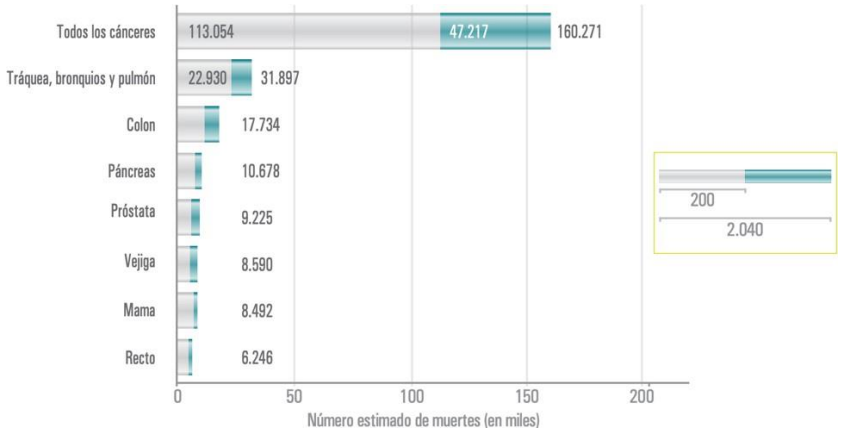


Figura 12. Mortalidad del ADP tanto en hombres como en mujeres. (Imagen tomada de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2022).

2.5.2.- Factores de riesgo.

La comprensión acerca de que es lo que causa o predispone al ADP es todavía incompleta, sin embargo se han identificado algunos factores de riesgo importantes que incluyen la edad avanzada, la probabilidad de padecer esta enfermedad aumenta a partir de los 55 años, pero la mayoría se diagnostican a los 65-75 años de edad, menos del 10% se diagnostica a edades tempranas. Otros factores asociados son la diabetes mellitus, obesidad, raza afroamericana, antecedentes actuales o previos de consumo de tabaco, pancreatitis crónica e historia genética familiar. [54, 59, 65]

Fumar y estar expuesto a un ambiente fumador confiere un mayor riesgo de desarrollar ADP, hay un riesgo 2,2 veces mayor de desarrollar cáncer de páncreas en los fumadores frente a los que nunca fumaron, incluso los ex fumadores con menos de 5 años de haber dejado el tabaco tiene mayor riesgo en comparación con los no fumadores (OR: 1,71-1,78 respectivamente), siendo comparable el riesgo a mas de 5 años de dejar de fumar. En general un 25% de los cánceres pancreáticos son atribuibles al consumo de cigarrillos y los análisis genéticos demuestran que los cánceres pancreáticos de los fumadores tienen más mutaciones que los de los que nunca han fumado. [66]

Se han sugerido también el alcohol, el café, la inactividad física, la ingesta de carne, azúcar, la colecistectomía previa, pancreatitis, diabetes mellitus además de la exposición a determinados agentes infecciosos como el Helicobacter pylori, el virus de la hepatitis B o el virus de inmunodeficiencia humana como factores de riesgo asociados pero hasta el momento no se ha demostrado su relación por lo que parecen poco probables como verdaderos factores de riesgo a desarrollar ADP. [67-70]

Aunque el 80% del ADP es esporádico existe una parte que tiene relación con la historia familiar, cuando dos o mas familiares de primer grado están afectados se considera un fuerte factor predictor de desarrollo de ADP, representando el 5-10% de los casos. [71, 72]

Varios síndromes genéticos, se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas como las mutaciones BRCA1 y BRCA2 que presentan un mayor riesgo, siendo de 3.5 a 10 veces más en los portadores de la mutación BRCA2, quienes a su vez tienen relación con un mayor riesgo de cáncer de mama, próstata y ovario. Además, existen varios síndromes familiares relacionados con un mayor riesgo de desarrollar esta patología como el síndrome de Peutz-Jeghers, definido por las mutaciones STK11 / LKB1, una enfermedad autosómica dominante, que aumenta en 132 veces el riesgo de desarrollar ADP. Otros factores genéticos asociados a síndromes clínicos como el melanoma múltiple familiar atípico que implica mutaciones en CDKN2A, la poliposis adenomatosa familiar (PAF, mutaciones APC), síndrome de Lynch (MSH2, mutaciones MLH1 / HNPCC) y pancreatitis

hereditaria (mutaciones PRSS1), demostraron un mayor riesgo y asociación con el cáncer pancreático. [71, 73, 74]

PREDISPOSICIÓN HEREDADA	GEN AFECTADO	RIESGO DE ADP hasta los 70 años (%)
Síndrome de Peutz-Jeghers	LKB1	36
Síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples	CDKN2, CDK4	17
Síndrome de cáncer hereditario de mama y de ovario	BRCA1, BRCA2	3-8
Síndrome de LI-Fraumeni	TP53	<5
Síndrome de Lynch	MLH1, MLH2	<5
Poliposis adenomatosa familiar	APC	<5
Pancreatitis hereditaria	PRSS1, SPINK1	40
Fibrosis quística	CFTR	<5
Cáncer de páncreas familiar	BRCA2, PALB2, ATM	8-12 (2 FPG) 16-38 (>3 FPG)

Figura 13. Síndromes hereditarios que incrementan el riesgo de ADP. (Modificado de Bartsch y cols). [75] (FPG:familiar de primer grado).

2.5.3.- Alteraciones genéticas y lesiones precursoras.

Un análisis exhaustivo de tumores pancreáticos identificó un conjunto central de 12 vías de señalización que se alteraron genéticamente en 67% a 100% de los tumores estudiados. Estas mutaciones permiten que el cáncer evada la apoptosis, crezca sin restricciones y realice metastasis a distancia.

Figura 14. Rutas de señalización y procesos celulares alterados en adenocarcinoma ductal pancreático. (Modificado de Samuel y Hudson). [76, 77]

Uno de los primeros y principales eventos genéticos implicados en la patogénesis de ADP es una mutación en el punto de activación del oncogén KRAS, una mutación del controlador oncogénico que se encuentra en más del 90% de todos los ADP. [76, 78]

Las aberraciones genéticas posteriores incluyen la inactivación de génes supresores de tumores, que incluyen CDKN2A, TP53 y SMAD4, que codifican para p16INK4A, p53 y SMAD4, respectivamente, y contribuyen a la evolución histológica de las lesiones precursoras. En conjunto, estas 4 alteraciones comprenden los "4 grandes" en el ADP aunque muchas otras mutaciones somáticas recurrentes se encuentran en frecuencias más bajas (5% -10%), incluidos los que afectan las vías funcionales particulares del cáncer como el daño en la reparación del ADN o la regulación de la cromatina. [78, 79]

Una combinación variable de los 4 grandes se altera en la mayoría de los casos de ADP, casi todos muestran KRAS junto con uno o mas de los otros tres. En general, se encontraron un promedio de 63 mutaciones por tumor individual que indica heterogeneidad entre la mayoría de los tumores pancreáticos a pesar de tener un núcleo de mutaciones comunes. [80]

Al observar los genes individualmente, no hay una diferencia significativa en el resultado en pacientes con mutaciones KRAS y CDKN2A, pero las mutaciones TP53 y SMAD4 fueron evidentemente asociado con enfermedad metastásica generalizada y con peores resultados clínicos. [81]

En relación con las lesiones precursoras se han reconocido tres tipos de lesiones para el cáncer de páncreas ductal: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM) y neoplasia quística mucinosa (NMC). El ADP convencional proviene principalmente de PanIN. Las lesiones PanIN se clasifican como de bajo grado (PanIN-1A o 1B), grado intermedio (PanIN-2) o de alto grado (PanIN-3), aunque existe un consenso emergente en la comunidad investigadora para pasar a una clasificación simplificada de 2 niveles: "Bajo grado" (PanIN-1 y -2) “Alto grado" PanIN-3). El Panin-3 casi nunca se encuentra sin una neoplasia invasiva concomitante, sin embargo se pueden encontrar lesiones PanIN -1 y -2 incluso en ausencia de cáncer. [78, 82]

La PanIN reemplaza la anterior nomenclatura de hipertrofia, hiperplasia, metaplasia, displasia, cáncer in situ, etc. La progresión de una célula normal a un ADP invasivo implica la acumulación de mutaciones heredadas y/o adquiridas en un lapso de aproximadamente 17-20 años por lo que su componente genético es innegable. [48, 78]

A pesar del potencial de estas lesiones para la transformación maligna, la identificación de PanINs en márgenes de resección R0 en pacientes con ADP, no se correlaciona con la supervivencia, independientemente de su grado de displasia. [83]

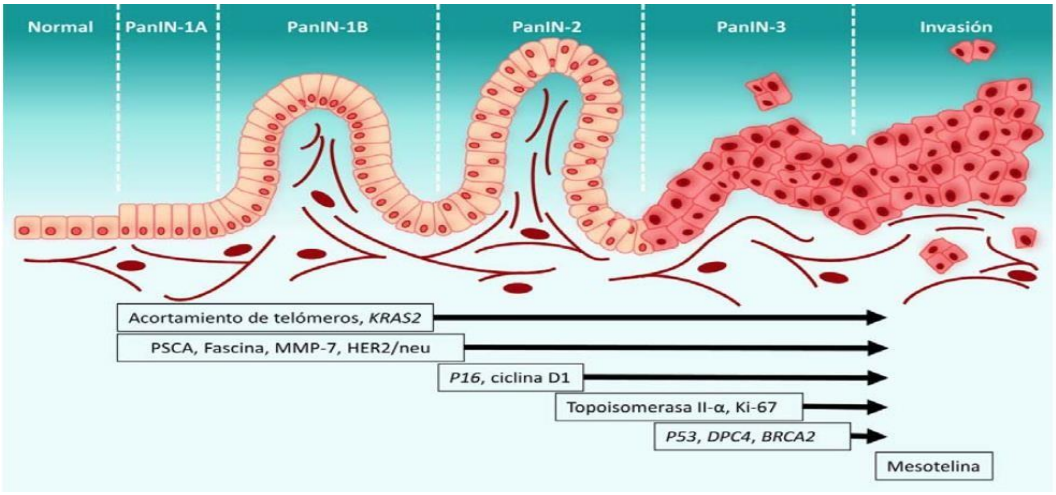


Figura 15. Modelo de progresión de ADP invasivo. (Adaptado de Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al). [78, 84]

2.5.4.- Clasificación histológica.

La patología generalmente se considera como la columna vertebral de los diagnósticos en pacientes con ADP. La mayoría (40% a 60%) de las resecciones son para adenocarcinoma pancreático, 10% a 20% para adenocarcinoma ampular, 10% para colangiocarcinoma distal, 5% a 10% para adenocarcinoma duodenal y 10% a 20% para enfermedad benigna. Sin embargo, es importante notar que este desglose solo involucra tumores resecables. Por lo tanto es probable que la incidencia de adenocarcinoma de páncreas que compone los tumores periampulares sea mucho más alta de lo que se informa. [85]

La mayoría de ADP surgen de la cabeza, el cuello o el proceso uncinado y son la patología tumoral más predominante que se observa en esta región con aproximadamente el 60% en la cabeza, 15% en el cuerpo, 5% en la cola, y un

20% de pacientes tiene una afectación tumoral difusa del órgano. Son tumores infiltrativos desde las primeras etapas. La heterogeneidad morfológica suele ser un hallazgo particularmente común en el ADP. Las variantes incluyen el carcinoma adenoescamoso (representado por una masa blanca y multinodular de color blanco grisáceo, con diferenciación ductal escamosa en al menos 30% del tumor), el carcinoma coloide (posee grandes acumulaciones de mucina, que generalmente surgen en asociación con NIPM de tipo intestinal con células neoplásicas suspendidas en al menos el 80% de la neoplasia), el carcinoma indiferenciado o anaplásico (es más grande que el ADP convencional pero tiene características macroscópicas muy similares y no muestra un patrón definitivo de diferenciación), la variante con células gigantes osteoclásticas (tiene focos de hemorragia y necrosis, compuesto de 2 tipos células: las pleomórficas que son las células neoplásicas reales y las células gigantes osteoclásticas, que no tienen un comportamiento maligno) , el carcinoma en anillo de sello (constituido casi exclusivamente por células en anillo de sello), el medular (con diferenciación pobre, con un patrón de crecimiento sincitial prominente), carcinoma hepatoide (caracterizado por masas multilobulares blancas amarillentas) y por último, el carcinomas mixto (consisten en grandes masas con focos necróticos). [86, 87]

Una o varias de las variantes descritas anteriormente se pueden encontrar dentro del mismo tumor y la bibliografía indica que la heterogeneidad tumoral es un contribuyente prominente a la resistencia de medicamentos y falla terapéutica. [86]

El ADP tiene 3 grados histológicos de acuerdo a la diferenciación glandular, la producción de mucina, el numero de mitosis y las características nucleares, de menor a mayor tendríamos el bien diferenciado; caracterizado por glándulas bien diferenciadas, producción intensiva de mucina y de 0 a 5 mitosis por 10 campos de alta potencia (HPF), el moderadamente diferenciado; caracterizado por estructuras en forma de ductos moderadamente diferenciadas y glándulas tubulares, producción irregular de mucina (menor al diferenciado) y 6 a 10 mitosis por 10 (HPF), los núcleos tienen un polimorfismo moderado y el pobremente diferenciado; se caracteriza por glándulas poco diferenciadas, áreas sólidas y patrones de células individuales, abortivo estructuras mucoepidermoides y pleomórficas, producción de mucina escasa o ausente, y más de 10 mitosis por 10 HPF, y

núcleos con marcado pleomorfismo y aumento de tamaño. El carcinoma indiferenciado o anaplásico es por definición G4. Son mas frecuentes los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados. [87]

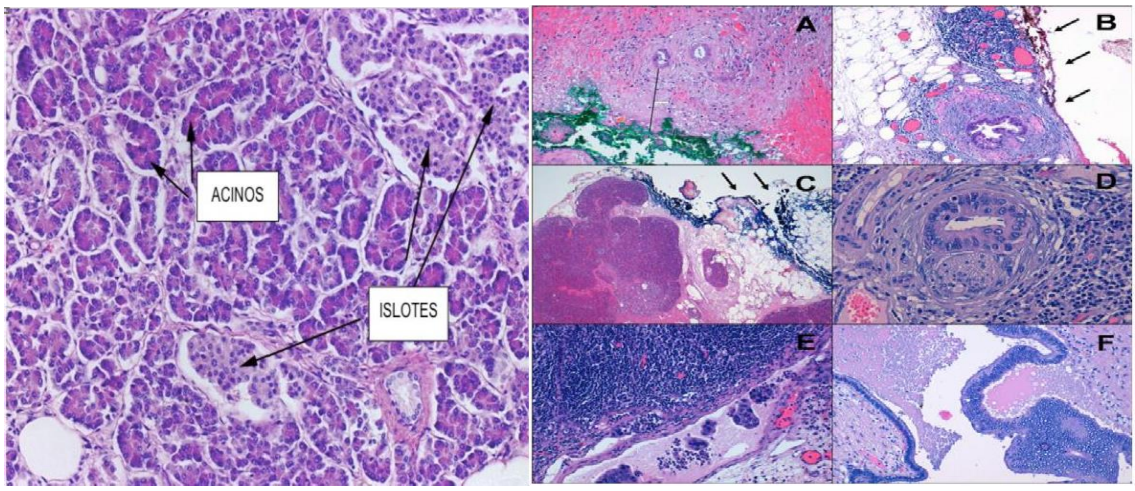


Figura 16. Izquierda: Histología normal del páncreas. **Derecha:** (A) Imagen microscópica en la que se observa glándulas tumorales a menos de 1 mm del margen de resección con tinta verde: R1 por invasión directa. HE 100. (B) Infiltración vascular que se encuentra a menos de 1 mm del margen con tinta naranja (flechas): R1 por invasión vascular. HE 200. (C) Margen de transección pancreático con tinta morada (flechas) en el que no se evidencian lesiones tumorales. HE 40. (D) Detalle de invasión perineural. HE 400. E: Invasión linfática por grupos de células tumorales. HE 200. F: PANin grado 2. HE 200. (Imagen tomada de Revista Española de Patología. 2010;43(4):207-14). [88]

2.6.- Diagnóstico.

2.6.1.- Diagnóstico clínico.

Los síntomas de presentación del cáncer de páncreas dependen de la ubicación del tumor dentro del glándula, así como en el escenario de la enfermedad. Son difíciles de diagnosticar temprano dada la escasez de hallazgos clínicos específicos. Aproximadamente un 36,8% son asintomáticos especialmente aquellos con tumores pequeños y la enfermedad en estadio temprano. [89]

Semiológicamente se distinguen en síntomas como anorexia, cansancio, fatiga, prurito, disconfort abdominal, dolor abdominal inespecífico, náuseas, vómitos, depresión, episodios de pancreatitis aguda, diarrea, esteatorrea; y signos como disminución de peso, ictericia indolora, coluria, hipocolia o acolia, hiperglicemia o diabetes de inicio reciente, hipoglucemia, hipercalcemia, signo de Courvoisier, palidez, hemorragia digestiva alta, hepatomegalia, nódulos metastásicos (Virchow, Blummer, Mary Joseph), y

su frecuencia varía según la localización y estadiaje del tumor. Las lesiones de cabeza de páncreas o proceso uncinado y sobre todo las cercanas a la vía biliar principal causan signos de colestasis como ictericia indolora, prurito, acolia y coluria; siendo el tipo de presentación más frecuente por su mayor frecuencia en la cabeza de páncreas. Si se localiza cerca del conducto pancreático puede causar pancreatitis aguda. Los cánceres localizados en el cuerpo y cola debutan con pérdida de peso y dolor abdominal, además es común que lo hagan en estadios avanzados.

Estadísticamente los síntomas mas frecuentes son el dolor abdominal (85% de los casos) probablemente por infiltración esplácnica, la ictericia obstructiva (60-70%, localizado en la cabeza del páncreas, manifestado con colestasis por obstrucción de la vía biliar) y el síndrome constitucional (con pérdida de peso no justificada). Otras manifestaciones más raras pero específicas del cáncer de páncreas son el síndrome de Trousseau (tromboembolismos venosos migratorios en localizaciones poco frecuentes), presente en el 7% de los casos y que se presenta más a menudo en los tumores de cuerpo y cola de páncreas. [90-92]

2.6.2.- Diagnóstico por imagen.

Las pruebas complementarias por imagen se han convertido en una parte fundamental en el diagnóstico del cáncer de páncreas, su utilidad no solo se basa en el diagnóstico y estadiaje de la enfermedad, si no que también juega un papel importante para determinar tanto la resecabilidad como la monitorización del tratamiento óptimo del cáncer de páncreas. Cada modalidad de imagen tiene cuatro, diferentes aspectos de evaluación:

- Identificación del tumor primario.

- Resecabilidad tumoral local.

- Metástasis a distancia.

- Monitoreo del tratamiento.

a) Ecografía.

Es con frecuencia la herramienta de diagnóstico de primera línea para pacientes que presentan dolor abdominal, y/o ictericia obstructiva , ya que es

una modalidad no invasiva, y que gracias a su portabilidad, su amplia disponibilidad y alta sensibilidad, resulta muy rentable, aunque su limitado campo de visión, la frecuente interposición de gas, el hábito corporal del paciente y la experiencia del operador hacen que su precisión y/o sensibilidad para detectar el cáncer de páncreas sea controvertida, oscilando entre el 50% y el 90%. Una masa hipoecogénica, la dilatación del conducto pancreático y la dilatación del conducto biliar son características típicas de la imagen del tumor de cabeza de páncreas cuando se observa en ecografía, sin embargo, en los casos de cáncer pancreático de cuerpo y cola, la detección de tumores es bastante mas difícil debido a la falta de dilatación biliar y la presencia de gas en el estómago y el colon transverso, que causan sombra posterior. En general, la ecografía transabdominal es un método de primera imagen aceptable, aunque no es un método confiable para un diagnóstico preciso o la exclusión de tumores pancreáticos pequeños, es la prueba de primera línea para indagar con pruebas mucho más específicas. [92-96]

b) Tomografía computarizada.

La Tomografía Computarizada Helicoidal Multidetector (TCMD) es la técnica de imagen más comúnmente seleccionada para diagnosticar cáncer de páncreas, su tasa de sensibilidad para lesiones pancreáticas en de aproximadamente 89-97%, con limitaciones para detectar en un 23% lesiones pequeñas <20mm, y en un 33% tumores de menos de 15mm. Esta baja sensibilidad para detectar tumores de pequeño tamaño, puede deberse no solo al tamaño, sino también a las características patológicas del tumor, por ejemplo tumores con una baja celularidad tumoral, tumores con tejidos acinares intratumorales e islotes celulares, además de necrosis tumoral menos prominente. [92, 97, 98]

El protocolo páncreas, debe ser con cortes finos (3 mm) y en tres fases. Fase arterial (17-25s después del comienzo de la inyección de contraste) con una captación significativa de contraste a nivel vascular y con muy poco realce del parénquima vecino. La siguiente fase parenquimatosa (35-50s después del inicio de la inyección de contraste), con un fuerte realce del parénquima pancreático dibujando muy bien los vasos arteriales y finalmente la tercera fase es la fase portal venosa (55-70s después del inicio de la inyección de contraste), con gran captación de contraste por las venas portales, siendo una

fase útil para la valoración de afectación venosa y/o metástasis hepáticas. [96, 99]

Característicamente adenocarcinoma de páncreas tiene una imagen hipovascular debido al gran componente de fibrosis que contiene, se observa como una masa hipodensa poco definida mejor detectado en la fase parenquimatosa, que se vuelve relativamente isodensa en la fase tardía portal a diferencia de los tumores endocrinos del páncreas que tienen una imagen hipervascular. El TCMD ha demostrado su mejor rendimiento para la evaluación de la afectación vascular, que es el factor hoy por hoy más importante para predecir la resecabilidad tumoral. El valor predictivo positivo, la sensibilidad y especificidad para predecir la resecabilidad del cáncer de páncreas localmente avanzado fue del 89%, 100% y 72%, respectivamente. Define el compromiso vascular venoso, portal (con menor precisión) y arterial peripancreática, como el contacto (o "abutment", <180o de la circunferencia del vaso) o el atrapamiento tumoral (o "encasement", >180o). [99-102]

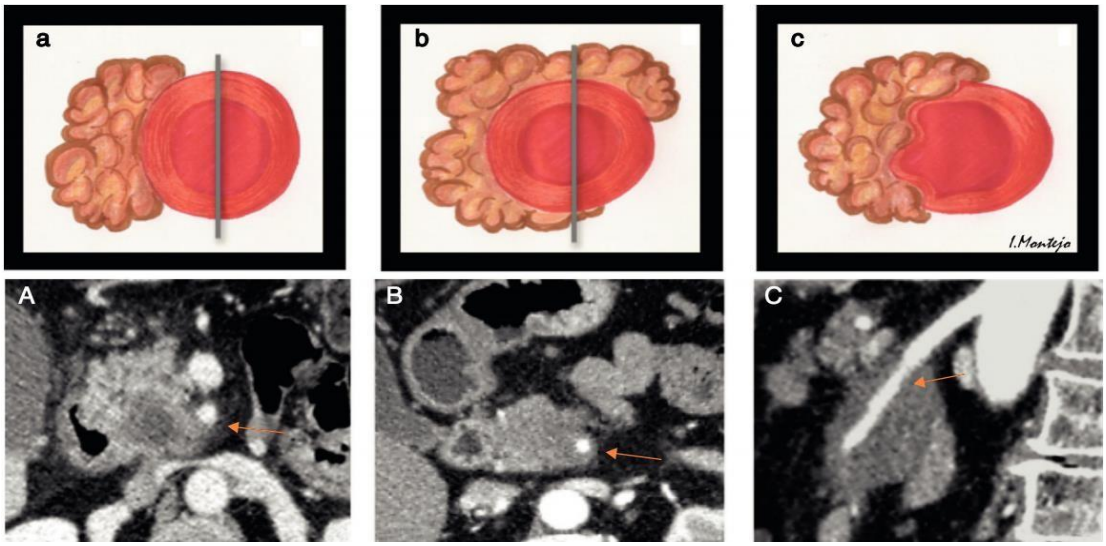


Figura 17. Evaluación arterial. (A) Adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) en cabeza pancreática que contacta con la arteria mesentérica superior (AMS), contacto que es inferior a 180◦ de la circunferencia del vaso. (B) ADP en cabeza pancreática que rodea por completo la circunferencia de la AMS, es decir, existe un contacto tumor-vaso superior a 180. (C) Irregularidad parietal de la AMS por contacto/infiltración con ADP de cabeza pancreática. (Imagen tomada de la revista Radiología, Volume 60, Issue 1, 2018)

c) Resonancia Magnética.

La resonancia magnética (RM) rara vez es la primera modalidad de imagen utilizada para el diagnóstico de tumores pancreáticos, pero a menudo se

realiza junto con la tomografía, sobre todo cuando hay o se sospecha una obstrucción biliar distal, pero no se puede observar o se tiene dudas de una masa en la TCMD. Ofrece ventajas al evitar la radiación ionizante, al mejorar el contraste entre los diferentes tejidos, y a su capacidad de modificar las secuencias para mejorar tanto la identificación de la lesión así como limitar los artefactos.

La RM y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) son especialmente útiles en la detección de tumores del conducto biliar distal, lo que permite una identificación más fácil del alcance de un tumor y la visualización de los conductos biliares y pancreáticos.

La imagen del adenocarcinoma de páncreas en T1 es hipointensa en comparación al páncreas normal, mejorando su observación en la secuencia de supresión grasa. En T2 es hiperintenso. Tras la administración de gadolinio permanece hipointenso en comparación al páncreas normal que es hiperintenso y finalmente en fases tardías puede ser isointenso.

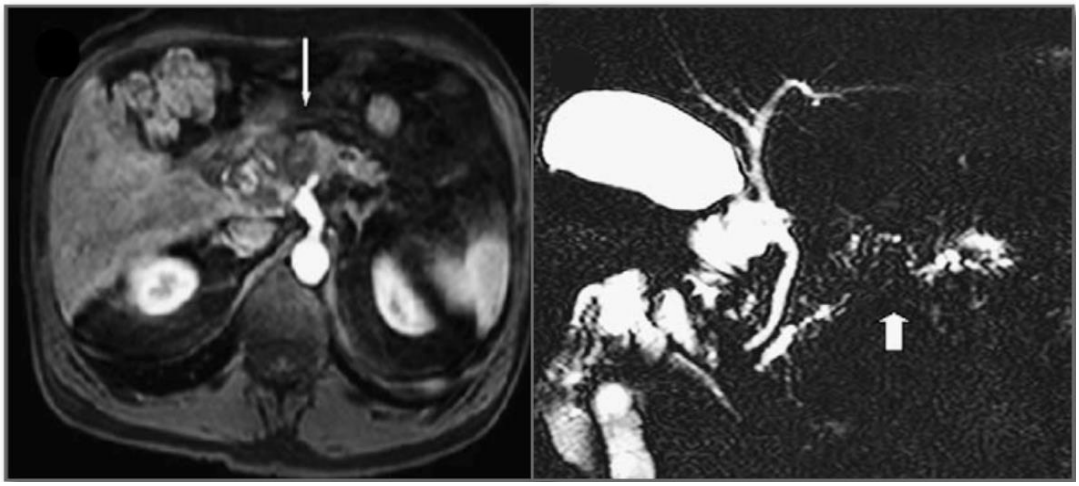


Figura 18. En la primera imagen observamos una RM en T1 con gadolinio que muestra la masa hipointensa (flecha) correspondiente a un adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado con invasión de la arteria hepática. En la segunda imagen observamos una colangiopancreatografía por RM que muestra un segmento "mudo" del Wirsung asociado a cambios de pancreatitis crónica co-existente. (Imagen tomada de Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2009;30(3):586-95)

Su sensibilidad aumenta en casos de sospecha de enfermedad extrapancreática, especialmente en casos de lesiones hepáticas sospechosas menores a 1 cm observadas en la TCMD.

En general no ha demostrado su superioridad frente a la TCMD sobre todo en la estadificación, sin embargo hay estudios que demuestran su mejoría en tumores muy pequeños e isoatenuantes en la TCMD. [92, 103, 104] Como ya se ha demostrado, el diagnóstico parece mejorar combinando ambas técnicas. [98, 105]

d) Tomografía por emisión de positrones (PET):

Es una modalidad de imagen molecular establecida y realizada con 18Flour-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG), un análogo de la glucosa, siendo el radiotrazador más utilizado. La captación del radiotrazador 18F-FDG por el cáncer de páncreas, dependerá mucho de la agresividad tumoral y el grado de reacción desmoplásica. Una revisión sistemática informó que para el diagnóstico de ADP, la PET tenía una sensibilidad superior del 92% en comparación con la TC (87%) y la RM (69%), mientras que la especificidad de la TC del 96% y la RM del 93% eran superiores a las de la PET (65%) (106). Con respecto al ganglio linfático, su sensibilidad tiene un más bajo rango del 21-42%. Sin embargo, ha demostrado ser más sensible en el seguimiento tras el tratamiento para demostrar, y/o diferenciar recurrencia, o enfermedad no visible en otras pruebas. La PET/TC es una modalidad que combina imágenes funcionales de PET con imágenes anatómicas de TC, ambas adquiridas en un solo pórtico que cubre todo el cuerpo, su amplia cobertura anatómica permite la evaluación de todo el cuerpo siendo útil para la evaluación de la enfermedad metastásica. Una limitación principal es la posibilidad de captación de falsos positivos en estructuras normales o enfermedades benignas, como los procesos inflamatorios. Al igual que en otras neoplasias malignas, existen estudios que relacionan el grado de captación de la FDG (Standard Uptake Value-SUV) con el pronóstico, pero nada establecido a día de hoy. [103, 107-110]

En general su utilidad en el diagnóstico, la estadificación inicial, la evaluación de la respuesta al tratamiento, la diferenciación del tumor recurrente de la fibrosis postratamiento y la planificación de la radioterapia de pacientes con ADP está evolucionando y se considera "en desarrollo" según las directrices actuales. [110, 111]

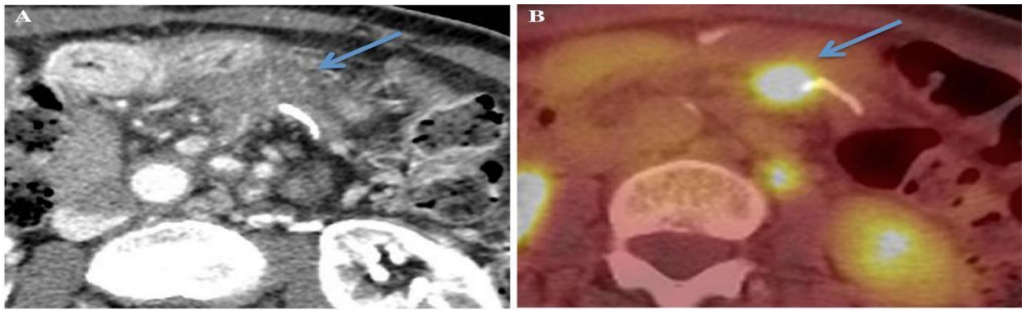


Figura 19. En estas imágenes observamos el Valor agregado del PET/TC en la detección de recurrencia tumoral. Se demuestran diferentes patrones de recurrencia tumoral en PET/TC después de la cirugía de Whipple, todos los cuales no fueron detectados o causan confusión en las imágenes del TC. Imagen (A). TC e imagen (B). PET/TC fusionados: La flecha indica recurrencia en sitio de la pancreaticogastrostomía. (Imagen tomada de la revista Abdom Radiol (NY) 2018 Feb;43(2):415-434). [110]

e) La ecografía endoscópica o ultrasonidos endoscópico (EUS).

Una herramienta de alto rendimiento en el ADP, capaz de ofrecernos imágenes de alta resolución, siendo capaz de detectar lesiones pequeñas de <2mm, con una sensibilidad y sobre todo precisión diagnóstica elevada observando su mayor utilidad en el estudio de invasión vascular con un 85% de sensibilidad y un 91% de especificidad, además de la predicción de resecabilidad con un 90% y 86% de sensibilidad y especificidad respectivamente. En relación con la estadificación ganglionar por EUS se observa un 69% de sensibilidad y 81% de especificidad en los estudios. [105, 112, 113]

Otra de sus ventajas y quizá de las más recomendadas de esta técnica es la posibilidad de obtención de una biopsia guiada en tiempo real. La aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia (EUS-FNA), es un método comúnmente utilizado para el diagnóstico definitivo de lesiones pancreáticas sospechosas, con una sensibilidad y especificidad general de 85% y 98%, respectivamente. [114] Este procedimiento es generalmente seguro con una tasa general de morbilidad relacionada con EUS-FNA de 0.98% y mortalidad de 0.02%. [115] Su uso se vio limitado por el miedo a la diseminación de células tumorales en el recorrido de la aguja, pero un estudio reciente ha indicado que podría llevarse acabo sin consecuencias sobre la eficacia de la cirugía, y que la recurrencia gástrica o la siembra peritoneal de células cancerosas por EUS-FNA no parece tener importancia clínica ni afectar los resultados a largo plazo en estos pacientes, debiendo recomendarse

especialmente en casos dudosos, en contraposición con la biopsia percutánea del páncreas que esta contraindicada en tumores resecables. [70, 116]

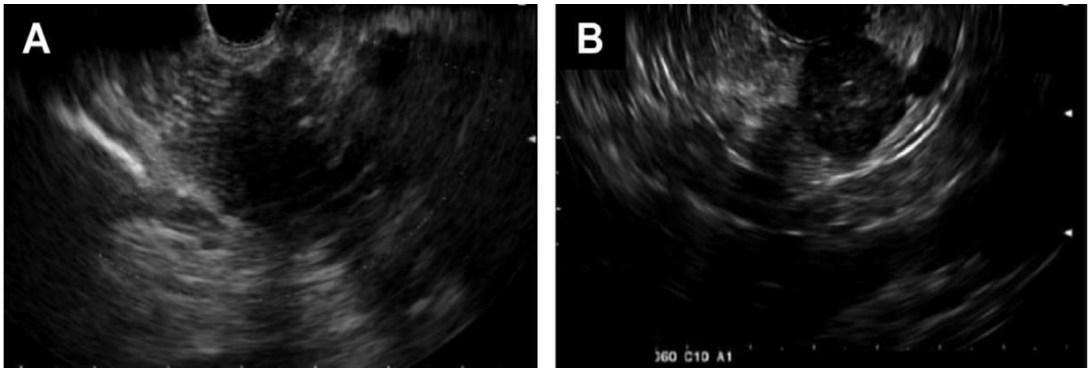


Figura 20. Aspecto encoendoscopico de un adenocarcinoma (A) y un tumor neuroendocrino (B) en la cola del páncreas. El adenocarcinoma tiene márgenes irregulares mal definidos en comparación con el contorno redondo bien definido del tumor neuroendocrino. (Imagen tomada de Surg Clin North Am 2016 Dec;96(6):1257-1270). [117]

En relación con sus limitaciones destacamos su invasividad, la poca disponibilidad y depender de la experiencia del que la realiza por lo que, a pesar de haber demostrado superioridad en algunos aspectos frente al TC, sigue siendo este último la imagen de elección para la evaluación del ADP. [98]

f) Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CPRE).

La CPRE es una técnica que permite la valoración de la anatomía de los conductos pancreáticos y biliar a través de una endoscopia y la administración local de un medio de contraste, pero debido al riesgo de posibles efectos adversos mas comunes (5-10% de riesgo de desarrollar complicaciones importantes) y la disponibilidad de colangiopancreatografía por RM, la CPRE rara vez tiene un papel diagnóstico primario. [117, 118]

Otro rol importante aunque menos sensible si se lo compara con la EUS-FNA es su utilidad en el diagnóstico histológico a través de la citología pudiendo obtener muestras de tejido mediante cepillado, biopsias intraductales y citología de stents retirados. [119] Hay datos publicados que muestran la superioridad de la EUS-FNA en comparación con CPRE sola en el diagnóstico citológico de masas pancreáticas solidas, mostrando la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnostica de la EUS-FNA de 98.9%, 93.3% y 98.1%, respectivamente en comparación con 72.1%, 60% y 71.4%, respectivamente para la CPRE. [120]

Finalmente el papel principal de la CPRE en pacientes con cáncer de páncreas es paliativo e implica el alivio de la obstrucción biliar, con la colocación de stents. [117]

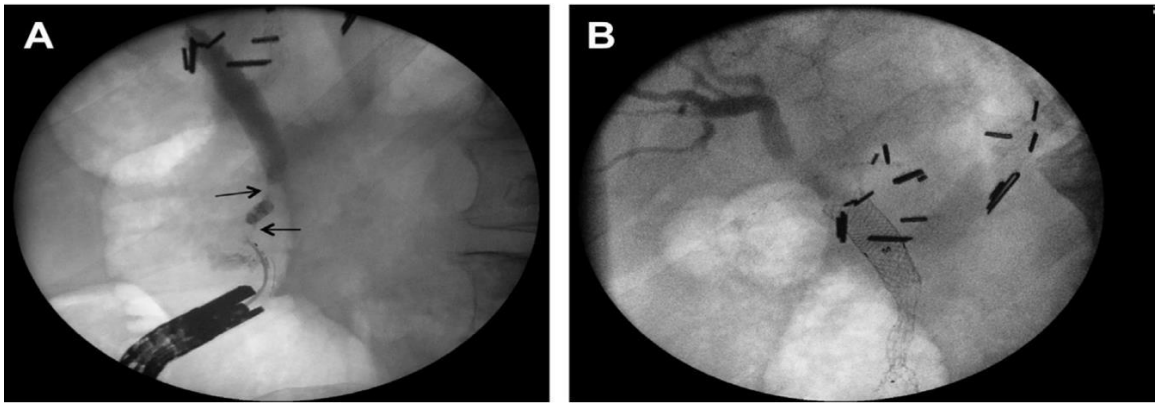


Figura 22. Paciente con cáncer de cabeza de páncreas, metastásico que debuta con ictericia obstructiva. (A) CPRE muestra estenosis severa maligna del conducto biliar común distal (flechas). (B) Se colocó un stent de metal biliar descubierto. . (Imagen tomada de Surg Clin North Am 2016 Dec;96(6):1257-1270)

g) Laparoscopia exploradora.

En algunos casos se utiliza como método de estadificación permitiendo evaluar lesiones metastásicas, carcinomatosis peritoneal y/o afectación vascular, sobre todo en pacientes con duda de enfermedad avanzada o con grandes tumores en cuerpo y cola pancreática, evitando de esta manera una laparotomía innecesaria. Sin embargo, su uso en tumores aparentemente resecables no está muy aceptado. [70]

2.6.3. Diagnóstico mediante marcadores Tumorales.

Varios marcadores tumorales pueden encontrarse elevados, pero ninguno de ellos actualmente es suficientemente sensible o específico para ser diagnóstico por si solos. El único antígeno aceptado y de uso clínico hasta la fecha es el antígeno carbohidrato 19-9 sérico (sensibilidad 80%, especificidad 73%), también conocido como antígeno sializado de Lewis, en la actualidad se considera que valores >37U/ml están relacionados con un peor pronóstico. Otros biomarcadores como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 125 han sido usados en el diagnóstico y seguimiento del ADP, resultando ser menos precisos que el CA 19-9. Así, la sensibilidad del CEA y CA 125 se sitúa entre el 30-60% y la especificidad del 80%. [121, 122]

2.7.- Estadiaje Tumoral.

2.7.1.- Evolución de la clasificación de la resecabilidad.

La estadificación o diagnóstico de extensión del tumor es fundamental para determinar la resecabilidad del tumor, además de ser un factor importante en relación al pronóstico y las opciones terapéuticas del paciente. Aunque existen varios sistemas de estadificación tumoral, la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la más extendida, su ultima actualización en 2018 a la 8va edición, ha demostrado ser más relevante para el pronóstico que la estadificación de la séptima edición para el adenocarcinoma ductal pancreático al ser más aplicable y precisa. La actualización en la clasificación de la AJCC 8va edición responde a las críticas de las versiones anteriores con varios cambios en las categorías T y N, con el objetivo principal actual como ya dijimos previamente de proporcionar información sobre todo del pronóstico de la enfermedad, en lugar de guiar el manejo del paciente. En la octava edición, la etapa T (enfermedad de T1 a T4) se basa casi por completo en el tamaño del tumor, por ejemplo, solo la extensión del tumor más allá del páncreas ya no se considera T3. También se han agregado las subdivisiones a T1 (T1a ≤ 0.5 cm, T1b 0.5–1 cm y T1c 1–2 cm en su mayor dimensión). Se han modificado los criterios de tamaño para las categorías T2 y T3 (T2 definido como> 2 y ≤4 cm y T3 definido como tumores> 4 cm en su mayor dimensión), y la enfermedad T4 se ha definido como cualquier tumor que involucra al TC, AMS o AHC, independientemente del tamaño del tumor. La categoría N ahora se estratifica de acuerdo con el número de ganglios linfáticos regionales involucrados identificados en el momento de la resección quirúrgica y la evaluación por histopatología. N1 se define como metástasis probadas patológicamente en uno o tres ganglios linfáticos regionales y N2 como metástasis probadas en cuatro o más ganglios linfáticos regionales. Los criterios para M como ausencia (M0) o presencia (M1) de metástasis a distancia no cambiaron. [123, 124]

2.7.2.- Estadificación patológica TNM, 8a edición de AJCC.

TUMOR PRIMARIO (pT)
pTX: el tumor primario no se puede evaluar.
pTis: carcinoma in situ (esto incluye neoplasia intraepitelial pancreática de alto grado, neoplasia mucinoso papilar intraductal con displasia de alto grado, neoplasia tubulopapilar intraductal con displasia de alto grado y neoplasia quística mucínica con displasia de alto grado).
pT1: tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
pT1a: tumor ≤ 0,5 cm en su mayor dimensión.
pT1b: tumor> 0.5 y <1 cm en su mayor dimensión.
pT1c: tumor 1 - 2 cm en su mayor dimensión.
pT2: tumor> 2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
pT3: tumor> 4 cm en su mayor dimensión.
pT4: el tumor involucra el eje celíaco, la arteria mesentérica superior o la arteria hepática común, independientemente del tamaño.
AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

GANGLIOS LINFATICOS (pN).
pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
pN0: sin afectación ganglionar regional.
pN1: metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales.
pN2: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.
AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Los ganglios linfáticos regionales dependen del sitio del tumor. Se debe recuperar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para que la estadificación de los ganglios linfáticos se considere precisa en las resecciones curativas.

METASTASIS A DISTANCIA (pM).
pM0: sin metástasis a distancia.
pM1: metástasis a distancia.
PREFIJOS.
y: radioterapia preoperatoria o quimioterapia.
r: estadio tumoral recurrente.
AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS.
Estadio IA: T1N0M0.
Estadio IB: T2N0M0.
Estadio IIA: T3N0M0.
Estadio IIB: T1 - 3N1M0.
Estadio III: T1 - 3N2M0. T4 cualquier NM0.
Estadio IV: cualquier T cualquier NM1.
GRADO HISTOLÓGICO
GX: no se puede evaluar el grado **G1:** bien diferenciado **G2:** moderadamente diferenciado **G3:** pobremente diferenciado
AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual es de gran importancia evaluar un sistema de clasificación basado en la resecabilidad del tumor para identificar a los pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico. La enfermedad se clasifica como: 1) **Resecables** 2) **Resecables *borderline*** es decir, tumores que están involucrados con estructuras cercanas pero que no sean claramente resecables ni claramente irresecables con una alta probabilidad de resección R1. 3) **Localmente avanzado tipo A y B**, es decir, tumores que están involucrados con estructuras cercanas en un grado que los hace irresecables a pesar de la ausencia de evidencia de enfermedad metastásica o 4) **Metastásico**. Este sistema se utiliza en todas las pautas.[125]

CRITERIOS QUE DEFINEN EL ESTADO DE RESECTABILIDAD		
	ARTERIAL	VENOSO
RESECABLE	Sin contacto tumoral arterial. TC, AMS o AHC.	Sin contacto tumoral con la VMS o la VP o contacto ≤180 ° sin irregularidad en el contorno de la vena.
RESECABLE BORDERLINE	**Cabeza pancreática / Proceso uncinado:** • Contacto tumoral sólido con AHC sin extensión a TC o bifurcación de la arteria hepática que permite una resección y reconstrucción seguras y completas. • Contacto de tumor sólido con la AMS de ≤180 °. • Contacto tumoral sólido con variantes arteriales anatómicas, (Ejemplo: Arteria hepática derecha accesoria, arteria hepática derecha reemplazada, AHC reemplazada, y el origen de la arteria reemplazada o accesoria) la presencia y el grado de contacto tumoral deben tenerse en cuenta si está presente, ya que puede afectar la planificación quirúrgica. **Cuerpo / cola pancreática:** • Contacto de tumor sólido con el TC de ≤180 °. • Contacto tumoral sólido con el TC > 180 ° sin afectación de la aorta y con arteria gastroduodenal intacta y no afectada, lo que permite un procedimiento de Appleby modificado (algunos miembros del panel prefieren que estos criterios estén en la categoría no resecable).	• Contacto de tumor sólido con la VMS o VP > 180 °, contacto de ≤180 ° con irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la vena pero con vaso adecuado proximal y distal al sitio afectado, que permite una resección y reconstrucción venosa completa y segura. • Contacto tumoral sólido con la vena cava inferior (VCI).
NO RESECABLE	• Metástasis a distancia (incluida la metástasis de ganglios linfáticos no regionales) Cabeza pancreática / Proceso uncinado: • Contacto de tumor sólido con AMS> 180 °. • Contacto de tumor sólido con el TC> 180°. Cuerpo y cola: • Contacto de tumor sólido > 180 ° con la AMS o TC. • Contacto tumoral sólido con el TC y afectación aórtica.	**Cabeza pancreática / Proceso uncinado:** • VMS / VP no reconstruible debido a afectación tumoral u oclusión (puede deberse a tumor o trombo). • Contacto con la rama yeyunal mas proximal a la VMS. **Cuerpo y cola:** • VMS / VP no reconstruible debido a afectación tumoral u oclusión (puede deberse a tumor o trombo).

Figura 23. Clasificación clínica de CA de páncreas. NCCN Guidelines Versión 1.2020 Pancreatic Adenocarcinoma. [126]

2.8.- Tratamiento del cáncer del cáncer de páncreas.

El tratamiento exitoso del cáncer de páncreas continúa siendo un desafío en el siglo XXI. La resección, la quimioterapia, la radiación, o los cuidados paliativos son las opciones de tratamiento estándar actuales del ADP, el uso potencial de cada herramienta de tratamiento dependerá de la progresión de la enfermedad y el estado general del individuo al momento del diagnóstico. La eficacia y el resultado del tratamiento del ADP, actualmente están determinados en gran medida por la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Varía según sea una enfermedad resecable, resecable limite, localmente avanzada o metastásica.

Clásicamente la resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante son la única terapia curativa disponible, para la enfermedad resecable, sin embargo, solo el 10-20% de los pacientes con ADP se presentan en etapas iniciales, mientras que el 80-90% restante debutan con enfermedad localmente avanzada, no resecable o en la mayoría con metástasis a distancia, optando como primera línea en estas etapas por un tratamiento sistémico con quimioterapia con gemcitabina y capecitabina, o el análogo de pirimidina 5-fluorouracilo (5- FU), en entornos de monoterapia, en combinación con otras modalidades de tratamiento, como la radioterapia y/o poliquimioterapia como es el caso de FOLFIRINOX, un régimen compuesto por ácido folínico, 5-FU, irinotecán y oxaliplatino, que ha informado aumento en la supervivencia media en la etapa metastásica en comparación con gemcitabina sola. [55, 126-128]

Recientemente, se logró un progreso sustancial en la comprensión de los antecedentes genéticos del ADP y la biología molecular. Se han identificado hasta 4 subgrupos moleculares, cada uno con características genéticas heterogéneas y diferente comportamiento biológico (escamoso, progenitor pancreático, inmunogénica y exocrino endocrino aberrantemente diferenciado ADEX) siendo posibles objetivos terapéuticos específicos, sin embargo, aún no han sido desarrollados con éxito, y como resultado, el ADP sigue siendo refractario a la mayoría de los tratamientos disponibles, además su microambiente tumoral peculiar caracterizado por una excesiva reacción desmoplasica representa una barrera biológica importante para la actividad del fármaco, siendo este un enfoque terapéutico potencialmente válido.

Aunque las terapias dirigidas al estroma, así como las inmunoterapias son prometedoras para el futuro, aún no son una opción estándar. [129, 130]

En resumen, el tratamiento se basa en la etapa de la enfermedad, el estado funcional del paciente según la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y los objetivos de tratamiento del paciente y su familia (Figura 24). A los pacientes con enfermedad resecable y buen estado funcional se les ofrece resección quirúrgica. El paradigma actual para estos pacientes es primero cirugía seguida de quimioterapia adyuvante. A los pacientes con enfermedad límite resecable o localmente avanzada y buen estado de rendimiento se les ofrece quimioterapia neoadyuvante +/– radioterapia, seguida de exploración quirúrgica y resección, si corresponde. A los pacientes con enfermedad metastásica y buen estado de rendimiento se les ofrecen tratamientos paliativos que incluyen quimioterapia y derivación quirúrgica, mientras que los pacientes con un estado funcional de bajo rendimiento (ECOG 3 o >) no se beneficiará de la cirugía o la quimioterapia, y se le debe ofrecer mejor atención de cuidados paliativos. El drenaje biliar a menudo se requiere para los tumores ubicados en la cabeza del páncreas, independientemente de la etapa. [131]

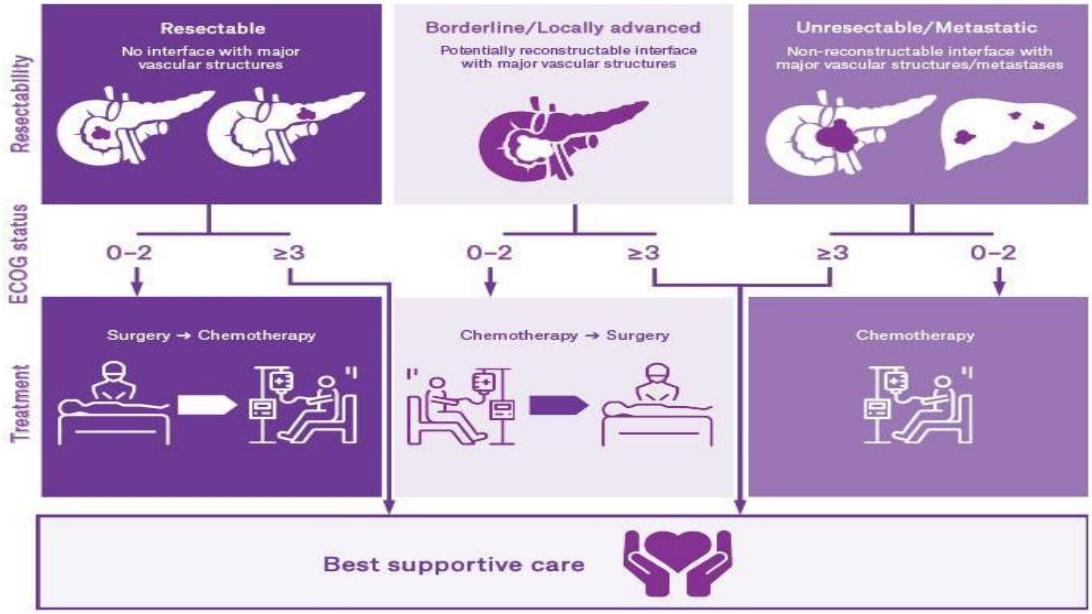


Figura 24. Algoritmo de tratamiento en ACDP. (Imagen tomada de Aust J Gen Pract 2019 Dec;48(12):826-831). [131]

2.8.1.- Tratamiento quirúrgico.

En la actualidad a pesar de los avances y estudios sobre el abordaje terapéutico del ADP, el único tratamiento curativo establecido como estándar es la resección quirúrgica de la enfermedad localizada con intención de conseguir una resección R0, la bibliografía reporta alrededor de un 20% de márgenes positivos en manos experimentadas, siendo el sitio principal el margen de la arteria mesentérica superior. Está demostrado el peor pronóstico de los pacientes con márgenes quirúrgicos comprometidos, aunque en algunos estudios recientes no se encuentran diferencias en cuanto a supervivencia tras comparar resecciones R0 y R1, posiblemente debido a la superioridad de la biología tumoral como determinante de supervivencia comparada al tipo de resección. De todas formas, lo deseado con la intervención quirúrgica continúa siendo una resección con márgenes libres de tumor por lo que debe ser el principal objetivo en aquellos pacientes resecables o resecables borderline. [132-135]

Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan enfermedad limitada al páncreas y potencialmente resecable (etapa 1–2). El 30% presenta enfermedad que interactúa con las principales estructuras vasculares, haciéndola irresecable o localmente avanzada (etapa 3), mientras que el 50% restante presenta enfermedad metastásica (etapa 4). [132]

En relación a este tratamiento, la mortalidad perioperatoria se sitúa por debajo del 5% en centros especializados de alto volumen (>15 procedimiento año) y en manos de cirujanos expertos, pero las cifras de morbilidad son mucho mas elevadas, en torno al 30-50%. El pronóstico del paciente con ADP ha mejorado, con una mediana de supervivencia tras el tratamiento quirúrgico y complementario alrededor de 22 meses y una tasa de supervivencia a 5 años, aproximadamente del 11% al 25% en la última década. Sin adyuvancia presenta una supervivencia a 5 años de 10-13%. La recidiva es prácticamente la norma y no la excepción, la mayoría lo hace en forma de metástasis (85%) y con menor frecuencia como recidiva local (40%). [58, 136-140]

Hay tres resecciones pancreáticas principales, Siguiendo los criterios de resecabilidad expuestos previamente (Figura 23), el tipo de cirugía

dependerá de la localización del tumor, así pues en tumores del cuerpo-cola, una pancreatectomía distal con esplenectomía es suficiente, sin embargo, tumores de la cabeza pancreática o del proceso uncinado, requieren una DPC, por ultimo, en ocasiones se necesitará realizar una pancreatectomía total. [132]

2.8.1.1.- Evolución de las técnicas quirúrgicas.

La cirugía puede realizarse tanto por vía abierta como por vía laparoscópica, esta última ha ido progresivamente expandiéndose en todo tipo de cirugía abdominal, incluyendo resecciones oncológicas, consiguiendo resultados seguros y equivalentes a los abordajes abiertos en cuanto a márgenes de resección, calidad de la linfadenectomía, morbilidad y supervivencia a largo plazo, pero en la cirugía pancreática especialmente en la DPC, es un reto particular debido a la complejidad del procedimiento. No existe evidencia basada en estudios prospectivos que definan el mejor abordaje para el cáncer de páncreas, dos recientes metanálisis que comparan estudios retrospectivos describieron, en el grupo de la DPC laparoscópica, menor sangrado intraoperatorio y una menor estancia hospitalaria en ausencia de diferencias significativas en cuanto a fístulas pancreáticas y otras complicaciones postoperatorias. Aunque estos datos parecen ir en favor de la técnica laparoscópica, los mismos autores recalcan la importancia de estudios prospectivos para definir la DPC laparoscópica como técnica de elección. [141, 142]

Más aceptado hoy en día es el abordaje laparoscópico en lesiones pancreáticas de cuerpo y cola con la posibilidad de realización de pancreatectomía corporocaudal. No obstante, continúa siendo controvertido para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático, no existiendo evidencia al respecto. A pesar de los resultados prometedores el abordaje laparoscópico, probablemente por las dificultades técnicas, todavía no se ha establecido como técnica de elección. La DPC tradicional representa en la mayoría de las instituciones el abordaje estándar. [143, 144]

Duodenopancreatectomía cefálica (Procedimiento de Whipple).

Una técnica descrita por kausch, pero popularizada por Whipple en 1935, es una técnica compleja, laboriosa y con una comorbilidad alta como vimos

previamente. La cirugía del cáncer de cabeza páncreas se compone de cuatro fases bien definidas, Fase I: fase de decisión de resecabilidad, Fase II: resección propiamente dicha, Fase III: reconstrucción, Fase IV: complementaria. El procedimiento comienza tras el abordaje abierto y/o laparoscópico, con la evaluación de la cavidad abdominal en busca de carcinomatosis, y/o infiltración vascular (TC, AMS, VMS, AH) que condicione la irresecabilidad. La AMS precisa maniobra completa de Kocher para examinar los primeros 5-6 cm de la arteria desde su salida de la aorta y es de las primeras estructuras a valorar antes de realizar maniobras irreversibles, después se debe valorar el TC y AH y confirmar la existencia de plano libre para una disección oncológica adecuada, de esta forma determinar si sería precisa una pequeña resección de la AH a la salida de la arteria gastroduodenal (AGD), porque si necesitara una resección más amplia podría suponer una contraindicación. Esta parte de la exploración debe ser más exhaustiva en tumores de cabeza, ya que en cuerpo y cola podría considerarse la extirpación de TC (intervención de Appleby) si existe vascularización alternativa suficiente por la AGD. Otro paso importante a la hora de la evaluación sería la exploración detenida de la raíz de mesenterio, tanto en salida de arteria cólica media de la AMS como en el drenaje venoso a la vena mesentérica superior. Por último, la exploración adecuada del eje mesentérico portal (EMP) no será completa hasta seccionar el páncreas, pero sí nos debemos asegurar de que quedan adecuados segmentos venosos proximal y distal, ante una posible resección, de cara a su reconstrucción. Esta toma de decisión intraoperatoria es tan importante de cara a obtener una resección completa R0. [145, 146]

La técnica clásica comprende la extirpación monobloque de: vesícula, vía biliar, seccionando sobre el nivel de conducto cístico, cabeza de páncreas hasta al menos el borde izquierdo del eje venoso mesentérico-portal, duodeno, primera asa de yeyuno y tercio distal del cuerpo y antro gástrico, y normalmente también se extirpa el tercio derecho del epiplón gastro-cólico.

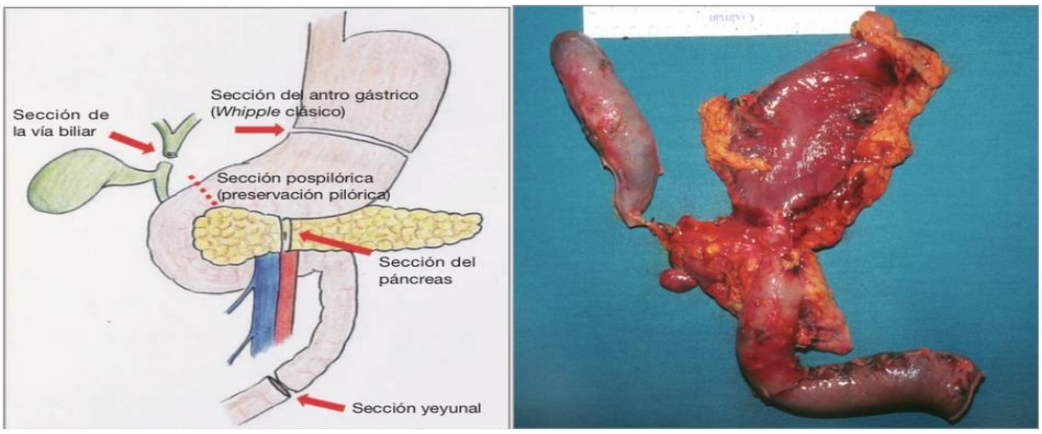


Figura 25. Izquierda: Esquema de duodenopancreatectomía cefálica (DPC-Whipple), Derecha: pieza de DPC. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

En nuestro día a día una secuencia práctica de la resección tras valorar resecabilidad, sería realizar el procedimiento siguiendo un orden, empezando por la colecistectomía, sección vía biliar a nivel del hepático común, disección de AH y AGD con sección de esta ultima y exposición amplia de vena porta en su porción hiliar, sección de antro gástrico incluidos vasos gastroepiploicos y epiplón correspondiente, sección y movilización del ángulo de Treitz y primera asa yeyunal asegurando buena vascularización y extirpando los ganglios de la zona, hasta lograr pasarla hacia el lado derecho de la raíz del mesenterio. Una vez realizado los pasos de aislamiento del páncreas continuamos con la sección del páncreas a nivel del istmo con protección del eje mesentérico portal, movilización de unos 2-3 cm del cuerpo pancreático, despegándolo de la vena esplénica para favorecer la anastomosis posterior con el yeyuno o estomago. Por ultimo se termina la resección completando la separación del proceso uncinado de la AMS, y extirpación minuciosa del mesopáncreas. [147]

Una vez realizada la sección pancreática se obtiene una biopsia intraoperatoria del borde de sección (unos 5 mm) y, si el tumor tuviese su origen en el colédoco distal, del borde de sección de la vía biliar. Si la biopsia del borde pancreático fuese positiva para tejido maligno se optaría por ampliar la resección pancreática parcial o totalmente, según los datos anatomopatológicos.

En la DPC con Preservación de píloro (Técnica descrita originalmente por Traverso-Longmire) lo único que cambia es que no se realiza gastrectomía y

se conserva píloro con sección del duodeno a 2-3cm del mismo. La preservación del píloro tiene varias ventajas teóricas como la prevención del reflujo de secreciones pancreatobiilares al estómago, la disminución de la incidencia de la ulceración marginal y la reducción del vaciado gástrico rápido. Sin embargo, en estudios posteriores que comparan la duodenopancreatectomía clásica con la duodenopancreatectomía con preservación pilórica no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a morbilidad, mortalidad, calidad de vida a largo plazo y SG. [148, 149]

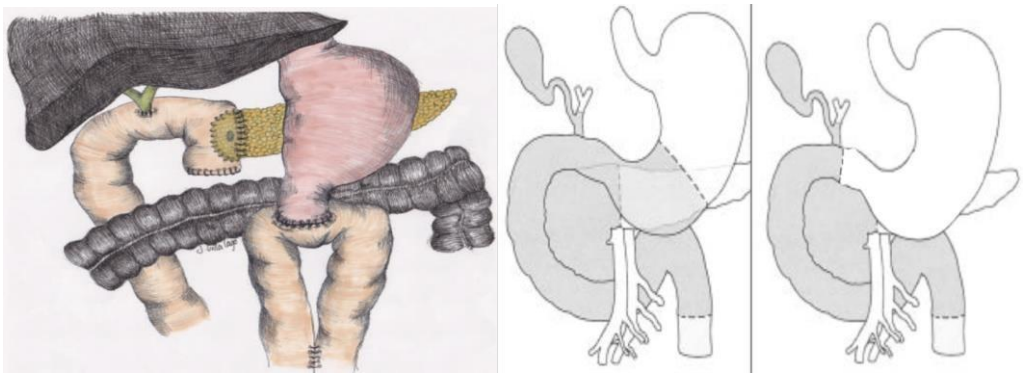


Figura 26. Izquierda: Esquema de DPC con Preservación de píloro (Técnica descrita originalmente por Traverso-Longmire), **Derecha:** Diferencia entre clásica (izquierda), y con preservación (derecha). (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

Una vez hecha la resección viene la fase de reconstrucción, del tubo digestivo siguiendo el orden clásico de anastomosis según Child: primero la pancreaticoyeyunal, en segundo lugar, la hepaticoyeyunal, y finalmente la gastroyeyunal. Alternativas son el montaje según Braun, con una anastomosis yeyunoyeyunal en el pie de asa o el montaje en Y de Roux, etc.

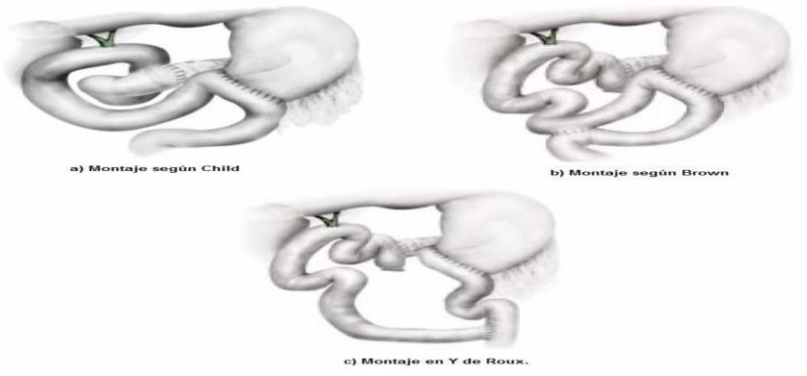


Figura 27. (a)Reconstrucción tipo Child, (b) Reconstrucción tipo Braun, (c) Reconstrucción tipo Y de Roux. (Imagen tomada de exéresis pancreatocefálicas (DPC). EMC.40-880-B.

Diferentes técnicas de anastomosis pancreatoyeyunal se han descrito (invaginante, término-terminal o término-lateral, anastomosis ducto-mucosa, binding y anastomosis de Blumgart), tantas variables en la técnica de esta anastomosis se deben a la alta incidencia de fístula pancreática. Como técnica estándar se realiza anastomosis termino-lateral, muco-mucosa, con o sin tutor intra-wirsung, pero existe la posibilidad de hacerla terminal o lateral simple, ducto-mucosa e invaginante. Con cualquiera de estas variantes se puede utilizar la tutorización del conducto pancreático o no. En la elección de una u otra técnica influyen factores como consistencia pancreática y diámetro del conducto de Wirsung. [147, 150]

La pancreatoyeyunostomía sigue siendo el talón de Aquiles de la DPC siendo su alternativa una anastomosis pancreatogástrica. Esta alternativa de anastomosis fue descrita por Waugh y Clagget en 1946, y es actualmente utilizada de preferencia por algunos autores probablemente debido a su mayor sencillez de ejecución, a la mayor proximidad de los dos órganos que permite una menor tensión sobre la anastomosis y a que el pH ácido inhibe la activación de las enzimas pancreáticas. Las variables de la pancreaticogastrostomía más usadas son la ducto-mucosa y la invaginante.

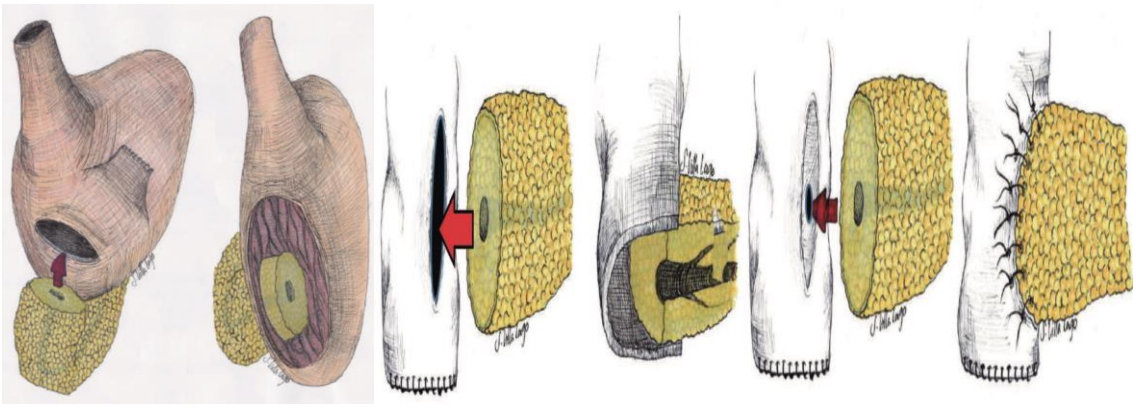


Figura 28. Izquierda: Pancreatogastrostomía invaginante. **Medio:** Pancreatoyeyunostomía invaginante. **Derecha:** Pancreatoyeyunostomía ducto-mucosa. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

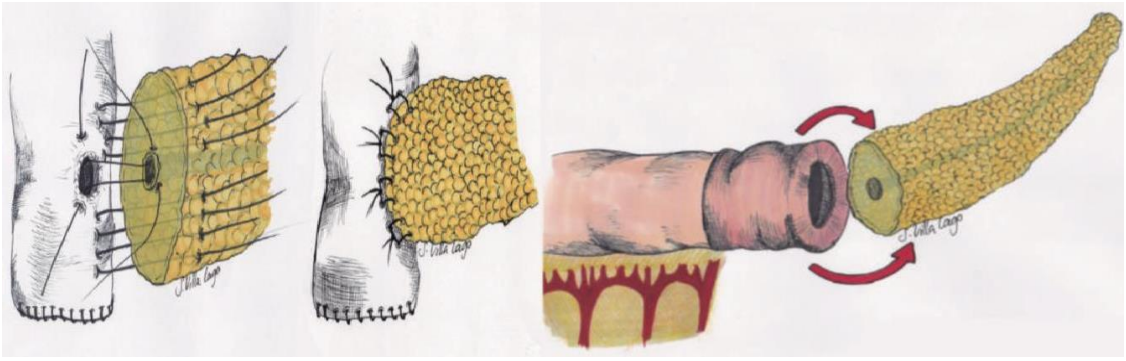


Figura 29. Izquierda: Pancreatoyeyunostomía de blungart, **Derecha:** Pancreatoyeyunostomía invaginante tipo Peng. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

Un estudio clínico randomizado controlado evidenció que las fístulas aparecían más frecuentemente en el grupo de la pancreaticoyeyunostomía (19,8% vs 8%, p = 0,002) pero más complicaciones (≥IIIa Clavien Dindo) aparecían en el grupo de la pancreatogastrostomía (24% vs 21%), sin diferencias significativas en cuanto a morbilidad global. Aunque un metaanálisis posterior confirmara la menor tasa de fistula tras una pancreatogastrostomía, la técnica de elección continúa siendo argumento de discusión. [151, 152]

La anastomosis biliar, no es muy problemática y parece admitida como válida, la hepático-yeyunostomía estándar termino-lateral monoplano con material reabsorbible monofilamento. La tutorización intraoperatoria para evitar fallos en la anastomosis dependerá del calibre. Existen diferentes opciones para realizar la gastroyeyunostomía. Una de ellas es la gastroyeyunostomía Billroth II, que consiste en realizar la anastomosis gastroyeyunal a unos 50 cm en sentido distal a la anastomosis biliar, utilizando la porción inframesocólica de la misma asa yeyunal que se sube hacia el estómago en posición antecólica (Una sola asa). La otra opción es un montaje en Y-Roux (dos asas), el tipo de reconstrucción está condicionado por el síndrome de vaciamiento gástrico retardado. La anastomosis ante cólica parece asociarse con menos problemas de vaciamiento gástrico que si se realiza transmesocólica, y algunos autores añaden una anastomosis latero-lateral yeyuno-yeyunal en omega de Braun entre el asa aferente y el asa eferente para evitar el reflujo biliar al remanente gástrico. [147]

Pancreatectomía corporocaudal.

Al ser tumores de diagnóstico tardío, su tasa de resecabilidad y la supervivencia son menores que en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas. Esta técnica quirúrgica es la estándar para los tumores resecables de cuerpo-cola. Cuando nos referimos a resección corporocaudal o distal, englobamos un gran número de variantes técnicas (pancreatectomía caudal, izquierda, distal ampliada, subtotal, etc.) que se diferencian por el volumen pancreático resecado (25-90 %), pero que se refieren a cualquier resección pancreática a la izquierda de la arteria gastroduodenal. La preservación esplénica estaría contraindicada en este tipo de tumores. Los resultados oncológicos son iguales tanto en la pancreatectomía laparoscópica como en la abierta, pero la primera posicionándose como la técnica de elección. Su gran problema también radica en las fístulas pancreáticas por lo que se han utilizado para el cierre tras sección desde sutura simple hasta sutura mecánica además de usar tanto refuerzos, como sellantes adicionales. El cierre simple no ha demostrado diferencias con el cierre mecánico. [147, 153, 154]

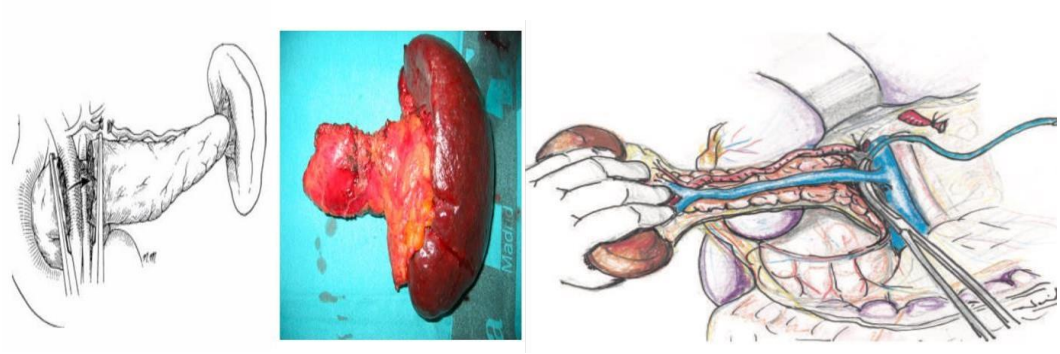


Figura 30. Imágenes de pancreatoesplenectomía. (Imagen tomada de la AEC: Guía de Cirugía Biliopancreática 2.ª Edición: 978-84-17554-11-8).

2.8.1.2.- Linfadenenctomía.

La vía linfática es conocida como una de las vías de diseminación del cáncer de páncreas, por ello en teoría, tras asociar una extensa linfadenectomía se conseguirían mejores resultados. Existen dos tipos de linfadenectomías, la estándar y la extendida. La resección estándar incluye el tejido peripancreático además de todo el tejido blando y linfáticos a la derecha de la arteria mesentérica superior así como el tejido areolar a lo largo de la arteria hepática proximal. La resección extendida incluye la linfadenectomía de la arteria hepática proximal, el tejido blando anterior a la vena cava inferior y

aorta, desde la vena porta hasta la mesentérica inferior. El objetivo principal es disminuir la recurrencia local y aumentar la supervivencia. Varios estudios randomizados, y dos metanalisis compararon ambas linfadenectomías, concluyendo que la linfadenectomía extendida era factible de hacerla pero a costas de un empeoramiento de la calidad de vida (diarreas), además de un aumento del tiempo quirúrgico, y con tasas de morbilidad y mortalidad similares a la linfadenectomía estándar sin beneficio en la supervivencia a largo plazo. [155, 156]

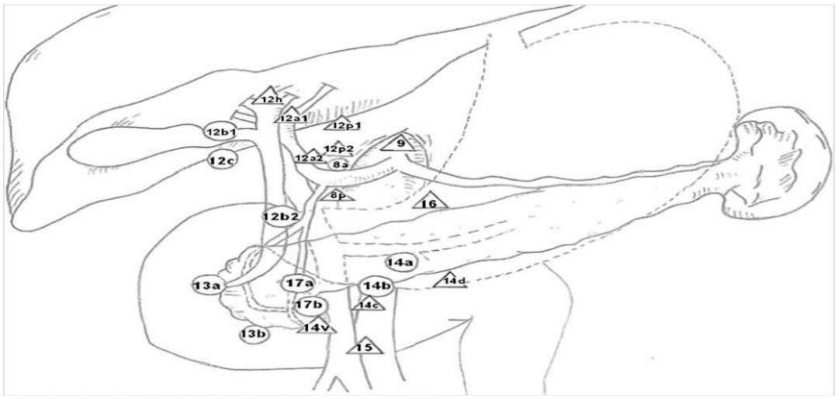


Figura 31. Linfadenectomía standard (△) vs radical (◯), arteria hepática común hasta tronco celíaco (8a), pedículo hepático hasta borde inferior hepático, cara anterior y borde derecho (12b1 – 12c), pancreático duodenales posteriores (12b2 - 13a – 13b), pancreático duodenales anteriores (17a – 17b), borde derecho de AMS, desde aorta hasta arteria pancreático duodenal inferior (14a - 14b). (Imagen tomada de la revista Eur J Surg Oncol. 2009;35:79-86).

2.8.1.3.- Abordaje primero de la AMS. (Artery first approach).

El abordaje primero de la arteria mesentérica superior (APAMS) o "artery-first technique". Es una técnica introducida para reducir la tasa de resecciones con margen afecto. En la primera descripción de Pessaux y et al. se expone el abordaje inicial de la AMS para valorar la resecabilidad al inicio de la intervención, identificar variantes anatómicas de la arteria hepática y disecar la "lámina retroperitoneal" antes de seccionar el cuello del páncreas. La arteria se diseca primero buscando que el tejido adyacente a su capa adventicia quede en la pieza quirúrgica y consiguiendo así un margen más amplio de tejido no infiltrado por tumor, siendo necesario seccionar las arterias pancreaticoduodenales. Presenta el inconveniente de que para abordar la AMS se requiere una amplia movilización inicial del duodeno (maniobra de Kocher) y la tracción y manipulación del área neoplásica con mayor riesgo de diseminación de células neoplásicas. [157] Se han descrito

seis técnicas diferentes de APAMS: 1. Abordaje posterior: para tumores posteromediales con afectación del eje venoso. 2. Abordaje uncinado media: para tumores del proceso uncinado. Permite la ligadura precoz de la arteria pancreaticoduodenal inferior. 3. Abordaje inframescólico: para tumores con dudosa infiltración de la AMS en su origen de la aorta. Permite un mejor acceso a la cara posterior de la AMS. 4. Abordaje posterior izquierdo: para tumores de uncinado o del margen inferior del páncreas. Facilita la disección de la AMS sin realizar disección de Kocher. 5. Abordaje anterior: para tumores del margen inferior del páncreas. Facilita la disección retroperitoneal en tumores localmente avanzados con neoadyuvancia. Esta técnica precisa requiere sección del páncreas y del estómago. 6. Abordaje superior: para tumores del borde craneal del páncreas. Permite descartar precozmente la infiltración de TC y AMS. A pesar de la existencia de varios estudios que apuntan a que la técnica APAMS aumenta la tasa de resecciones R0, aumenta el número de ganglios extirpados y parece reducir las tasas de recurrencia local, con una mayor supervivencia a corto plazo, faltan estudios randomizados y controlados y con un análisis a mayor largo plazo. [145, 158]

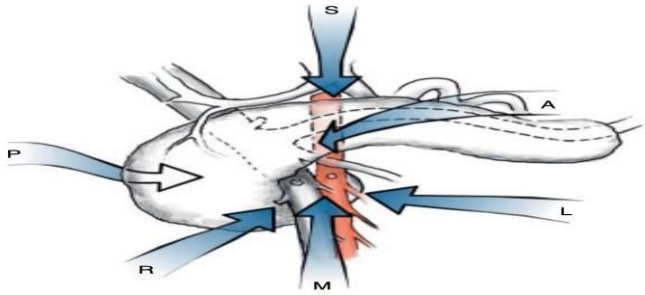


Figura 32. Seis abordajes de la arteria mesentérica superior: S, abordaje superior; A, abordaje anterior; P, abordaje posterior; L, abordaje posterior izquierdo; R, abordaje uncinado derecho / medial; M, abordaje mesentérico. (Imagen tomada del British Journal of Surgery 2012; 99: 1027–1035) [145]

2.8.1.4.- Evidencias en el abordaje mínimamente invasivo.

La cirugía resectiva laparoscópica pancreática ha sufrido una gran evolución que todavía prosigue y se practica cada vez en más centros. A pesar de esto el papel de la cirugía laparoscópica en este tipo de tumores sigue siendo bastante limitado y por los pocos centros donde se hace se puede considerar incluso "experimental". Esto es porque los pacientes no obtienen beneficios apreciables de una intervención que requiere una considerable habilidad técnica y un tiempo operatorio prolongado. En casos muy bien seleccionados, se pueden obtener los mismos resultados, pero no existe una

evidencia de esto. En estos momentos no existe una indicación especifica para la cirugía laparoscópica en tumores de cabeza de páncreas. En cambio, la pancreatectomía distal laparoscópica se ha convertido en un procedimiento estándar para los tumores benignos de cuerpo y cola y en algunos casos para las lesiones premalignas. Esta vía de abordaje se utiliza principalmente para la estratificación y el tratamiento paliativo (Derivación biliodigestiva) de este tipo de lesiones. En cuanto a la cirugía robótica, esta ofrece ventajas para el cirujano gracias a la alta definición del campo quirúrgico y la libertad de movimiento fino del robot, pero debe considerarse solo en pacientes seleccionados y centros de volumen. Se necesitan más estudios para probar las ventajas intraoperatorias y postoperatorias de las técnicas de mínima invasión, en comparación con la cirugía abierta. [159]

2.8.1.5.- Complicaciones.

Como vimos antes al ser una cirugía de alta complejidad se pueden presentar complicaciones postoperatorias en tasas de hasta 30-50%. [137]

COMPLICACIONES	FRECUENCIA
Retraso vaciamiento gástrico	5-37%
Fistula pancreática	12-36%
Hemorragia post-operatoria	5-16%
Infección de la herida	7-10%
Absceso abdominal	6-15%
Fuga biliar	2-12%
Reintervención	3-5%

Tabla 1. Morbilidad después de la cirugía de páncreas. [137]

En la mayoría de las series más modernas la gravedad de las complicaciones se describe según específicas clasificaciones, como la de Dindo-Clavien, sin embargo, en este caso es mejor resaltar las más frecuentes por separado. [160]

La fistula pancreática se define según la clasificación del International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) como: “salida a través de un drenaje de cualquier volumen mesurable de líquido a partir del tercer día postoperatorio con una amilasa > 3 veces el valor sérico normal”.

Criterios	No fístula	Fístula grado A	Fístula grado B	Fístula grado C
Amilasa en drenaje	< 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal
Situación clínica	Bien	Bien	Con frecuencia bien	Mal/grave
Tto específico	No	No	Si	Si
ECO/CT (si obtenido)	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
Drenaje persistente (> 3 semanas)	No	No	Normalmente si	Si
Signos de infección*	No	No	SI	SI
Reingreso†	No	No	SI	SI/ No
Sepsis	No	No	No	SI
Reoperación	No	No	No	SI
Muerte 2ª a fístula	No	No	No	SI

Tabla 2. Clasificación de fistula pancreática, * Los signos de infección incluyen fiebre mayor de 38ºC, leucocitosis, y eritema localizado, induración o drenaje purulento. † Cualquier reingreso en el hospital dentro de los 30 días después del alta desde la intervención quirúrgica inicial. (161)

El retraso de vaciamiento gástrico (RVG) se caracteriza por la necesidad de una descompresión gástrica prolongada y/o la imposibilidad de tolerancia de la nutrición oral y también se define según unos criterios específicos. Las fugas anastomóticas de la hepatoyeyunostomía o de la gastroyeyunostomía son raras y aparecen en menos de un 5-12% de los casos en centros de alto volumen, las complicaciones infecciosas son algo más frecuentes. La hemorragia postoperatoria, definida según criterios precisos, representa otra temible complicación del postoperatorio. El riesgo de insuficiencia pancreática endocrina o exocrina aumenta en aquellos pacientes con una pancreatitis crónica previa, fibrosis de la glándula o resistencia a la insulina.(137, 161-163)

2.8.2.- Tratamiento quimioterápico.

La cirugía es necesaria en cualquier estrategia de curación del cáncer de páncreas pero por si sola es insuficiente. (3)

Durante décadas la quimioterapia ha sido el tratamiento de primera línea para el ADP y otros tipos de cáncer de páncreas. La tasa de mortalidad a 5 años es de 93-95%, lo que significa que la quimioterapia también es ineficaz por si sola a largo plazo para el cáncer de páncreas y metástasis relacionadas. (164)

El tipo de quimioterapia (QT) empleado en el tratamiento del ADP depende del objetivo terapéutico perseguido, en general está indicado en todos los casos, independientemente de que haya sido o no posible la resección quirúrgica del tumor, salvo en estados metástasicos con mal estado general

(ECOG: 3/4), edad avanzada y corta esperanza de vida, situaciones en las que se debe considerar tratamiento de soporte en torno al 15-20% de los casos. [165, 166]

2.8.2.1.- Evolución de la quimioterapia en el cáncer de páncreas.

Tras varias décadas empleando el 5-fluorouracilo (5FU) como tratamiento principal en la terapia de ADP, la gemcitabina (GEM) constituye uno de los tratamientos estándar para esta enfermedad, ya que ha mostrado mejores resultados que el 5FU en términos de supervivencia (tasa a 1 año en ADP avanzado 18% y 2% para GEM y 5FU, respectivamente). No obstante, existen otros fármacos detallados en la tabla 3, que también son utilizados para el tratamiento de ADP, en regímenes combinados o en monoterapia. [167, 168]

FARMACOS APROBADOS PARA EL TRATAIENTO DE ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREATICO	
FLUOROURACILO (Adrucil)	CAPECITABINA (Xeloda)
GENCITABINA (Gemzar)	CISPLATINO (Platinol)
ERLOTINIB (Tarceva)	PACLITAXEL (Taxol)
IRINOTECÁN (Campostar)	DOCETAXEL (Taxotere)
OXALIPLATINO (Eloxatin)	IRINOTECÁN LIPOSOMAL (Onivyde)
PACLITAXEL LIGADO A ALBUMINA (Abraxane)	MITOMICINA (Mutamycin)

Tabla 3. Fármacos utilizados en el tratamiento quimioterápico del Ca de páncreas.

Según varios estudios clínicos, la QT adyuvante ha conseguido mejorar el pronóstico de estos pacientes, con respecto a aquellos que fueron tratados solo con cirugía, en diferentes aspectos clínicos como la recurrencia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. [169, 170]

Tradicionalmente la cirugía de inicio se ha considerado el tratamiento de elección de los adenocarcinomas resecables, seguida de un tratamiento adyuvante, Sin embargo, la neoadyuvancia se está empezando a emplear en el contexto de tumores borderline, localmente avanzados o resecables con factores de alto riesgo como una elevación considerable de CA19-9, tumores de gran tamaño, adenopatías regionales significativas en las pruebas preoperatorias o síntomas relacionados con el tumor. [169, 171]

En los últimos 40 años han surgido informes conflictivos sobre el tratamiento complementario a la cirugía curativa del ADP resecable, sobre la neoadyuvancia en los tumores borderline y localmente avanzados. Las

directrices actuales de la NCCN recomiendan la quimioterapia como tratamiento adyuvante de los tumores resecados y recomiendan la neoadyuvancia, con regímenes de QT sólo o QT-RT en casos de tumores borderline o localmente avanzados. [126]

2.8.3.- Tratamiento radioterápico y quimioradioterapico.

En general, los pacientes con ADP pueden recibir dos tipos diferentes de radiación, externa o interna. La radioterapia externa es aplicada de fuera del cuerpo (EBRT) y existen distintos tipos, incluyendo radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y radioterapia estereotáctica ablativa (SABR). Por otro lado, la radiación interna se aplica desde el interior del cuerpo durante la cirugía, implantando una fuente radiactiva lo más cerca posible del tumor. Con fines de disminuir la toxicidad, la radioterapia debe fraccionarse convencionalmente; fracciones de 1.8-2 Gy con dosis totales de 50-55 Gy. El planeamiento terapéutico recomendado es el tridimensional y con intensidad modulada. La ventaja que este tipo de tratamiento podría suponer para los pacientes con ADP es un tema que suscita controversia debido a la discrepancia en los resultados obtenidos, aunque un estudio de autopsia en 2009 de pacientes que murieron por cáncer de páncreas proporcionó evidencia de la importancia del control primario del tumor en el cáncer de páncreas. El estudio encontró que el 30% de los pacientes, murieron de progresión local de tumores primarios sin evidencia de enfermedad metastásica, lo que sugiere la importancia de la RT para proporcionar control local de los tumores primarios. [172]

Algunos autores sugieren que la RT, podría aportar beneficios a los pacientes con ADP, tanto en la radioterapia adyuvante como en la neoadyuvante, especialmente cuando nos encontramos ante tumores borderline, en los que la RT neoadyuvante podría conseguir que tumores previamente clasificados como irresecables lleguen a ser resecables tras el tratamiento. Por otro lado su uso puede ver beneficios en la optimización tras cirugía en los pacientes que no puedan recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia, por distintos motivos, como elevada morbilidad, diseminación temprana, etc. [173, 174]

Por lo general, cuando se hace uso de la RT para el tratamiento del ADP, esta se combina con QT en un intento de potenciar el efecto antitumoral, aunque

su uso actual también es objeto de debate. En un primer estudio randomizado de muy pequeño tamaño, los resultados apuntaban en los años ochenta a un beneficio en supervivencia de la asociación de tratamiento con 5-FU y RT (dosis de 40 Gy) adyuvante frente a cirugía sola. Sin embargo, en otro estudio posterior de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), de mayor tamaño, el beneficio en supervivencia media de la rama de QT-RT no llegó a alcanzar una significación estadística. En 2004, se publican los resultados del estudio ESPAC 1 que constaba de cuatro ramas: QT adyuvante, QT-RT adyuvante, QT seguida de QT-RT y observación. Este estudio estaba diseñado para comparar dos a dos, es decir evaluar el beneficio de llevar QT frente a no llevarla y el de realizar QT-RT frente a no realizarla. Se incluyeron 285 pacientes y las diferencias en supervivencia media parecían indicar un beneficio de realizar QT pero no de realizar QT-RT, si bien este estudio no estaba diseñado para ver diferencias entre las cuatro ramas, estos resultados pusieron en duda durante algunos años el beneficio de la RT. Sin embargo, la publicación de dos grandes series de centros americanos, en 2008, del John Hopkins y de la Clínica Mayo, con resultados muy similares parecieron indicar un beneficio real en supervivencia de la QT-RT frente al tratamiento solo con cirugía, con supervivencia media de 21 meses frente a 14 meses respectivamente, aunque este estudio el grupo de adyuvancia correspondía a pacientes con características de mejor pronostico. Ese mismo año se publica el estudio del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), que comparó, 5-FU o gemcitabina por 3 semanas seguido de QT-RT basada en 5-FU 12 semanas más. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos brazos (supervivencia media con gemcitabina 20,5 meses vs 16,9 meses con 5-FU; p=0,5), aunque la toxicidad relacionada con el tratamiento fue significativamente superior en el grupo de 5-FU. Estos resultados muestran que la QT-RT combinada con gemcitabina parece ser un buen esquema de tratamiento. Sin embargo, otras investigaciones determinan que la QT-RT adyuvante no aporta beneficios significativos en la supervivencia de estos pacientes, e incluso que podría tener efectos negativos sobre la misma. [170, 175-177]

De acuerdo a la guía de la ESMO, no se recomienda, de manera genérica, el tratamiento mediante QT-RT para tumores localizados, excepto en ensayos clínicos. Sin embargo, su uso tras un periodo de QT antes de la cirugía se

considera la mejor opción en pacientes con tumores borderline. Respecto a los tumores localmente avanzados, la QT-RT basada en capecitabina es la más recomendada. [166]

2.8.4.- Tratamiento Neoadyuvante.

Conceptualmente la terapia multimodal preoperatoria (quimioterapia, quimio radioterapia y/o ambas) tiene ventajas teóricas y prácticas. El tejido bien oxigenado y no devascularizado es más susceptible a los efectos de la quimioterapia y la radiación, lo cual aumentan la eficacia de la quimioradioterapia. En un esfuerzo por mejorar el tratamiento global del cáncer de páncreas la quimioterapia neoadyuvante con o sin radioterapia cobra su importancia en el manejo inicial del cáncer de páncreas localmente avanzado, borderline, e incluso en el cáncer de páncreas resecable con factores de alto riesgo como una elevación considerable de CA19-9, tumores de gran tamaño, adenopatías regionales significativas en las pruebas preoperatorias o síntomas relacionados con el tumor. [171]

Tiene múltiples beneficios potenciales, incluido el tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica oculta, un mejor cumplimiento de la quimioterapia en general, el potencial de reducir los tumores y aumentar las tasas de resección con margen negativo, así como mejorar la selección de los pacientes que probablemente se beneficiarán de la cirugía. [178] En resumen, los objetivos teóricos del tratamiento neoadyuvante son aumentar las tasas de resecabilidad, evaluar la sensibilidad del paciente al tratamiento y aumentar la supervivencia. El valor de la RT neoadyuvante fue evaluado hace ya tres décadas, en 1980, en un estudio retrospectivo que comparaba 23 pacientes con tumor radiológicamente resecable que recibieron RT previa a la cirugía (50 Gy) con 31 pacientes que se sometieron directamente a cirugía. La tasa de DPC curativa fue similar en ambos grupos (74% vs 61%), la supervivencia al año fue superior en el grupo de la RT (75% vs 43%), pero la supervivencia a los 3-5 años fue similar en ambos grupos (28% vs 32% a los 3 años y 22% vs 26% a los 5 años). A pesar de las limitaciones metodológicas, un estudio epidemiológico de análisis de supervivencia fue realizado entre 1988-2003 demostrando un aumento de la SG en los pacientes que recibían RT antes de la cirugía, aun así su uso se encuentra en actual debate por falta de evidencia solida. [179, 180]

El creciente enfoque en las opciones neoadyuvantes está respaldado principalmente por datos de estudios pequeños de una sola institución y varios metanálisis grandes. Probablemente la mayor evidencia científica a favor de la quimiorradioterapia preoperatoria viene de una serie de estudios realizados en la M. D. Anderson Cancer Center que demostraron una mayor tasa de resecciones R0 y una mayor SG con una supervivencia media de 21 meses en los pacientes operados tras QT-RT. En estos estudios se evidenció un mejor control local de la enfermedad tumoral pero no una disminución de la tasa de metástasis a distancia. [181]

En uno de los metanálisis más grandes realizados hasta la fecha, Gillen y cols. combinaron datos de 111 ensayos neoadyuvantes realizados entre 1966 y 2009, 56 de los cuales eran estudios fase I y fase II en pacientes con cáncer de páncreas resecable, borderline y localmente avanzados que recibieron neoadyuvancia con QT (96,4%) o RT (93,4%), 4.394 pacientes con diagnóstico de ADP se agruparon en dos cohortes: Enfermedad resecable y no resecable. Los pacientes diagnosticados inicialmente con enfermedad no resecable, de estos el 46,9% se sometieron a exploración quirúrgica después de la terapia neoadyuvante y el 69,9% de ellos pudieron someterse a una resección exitosa, con una tasa de R0 del 79,2%, con una mediana de supervivencia de 20,5 meses similar a la de los pacientes con tumores inicialmente resecables. A pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos, estos datos sugieren la importancia de reevaluar a todos los pacientes con tumores localmente avanzados/borderline tras neoadyuvancia para seleccionar candidatos potenciales para cirugía. [182] D'Angelo y cols. En 2017, realizaron uno de los primeros metaanálisis para informar la supervivencia mediante el análisis por intención de tratar. Analizaron 12 estudios neoadyuvantes prospectivos con ADP resecable, borderline y localmente avanzado, publicados entre 2008 y 2015, obteniendo una tasa de resección del 65%, y una mediana de supervivencia similar de 22,78 meses. [183]

Más recientemente, Versteijne y cols. Realizaron un metaanálisis sobre datos agrupados de 38 ensayos, nuevamente utilizando el análisis intención de tratar, e incluyeron un total de 3.484 pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas resecable o Borderline, sin diferencias entre neoadyuvancia y cirugía de inicio, para los resecables, sin embargo, si hubo diferencia en

supervivencia, a favor de la terapia neoadyuvante sobre la cirugía inicial, en pacientes con enfermedad borderline (19.2 v 12.8 meses). Las tasas de R0 favorecieron a los que recibieron terapia neoadyuvante, tanto en la enfermedad resecable (85% vs 71.4%) como en la borderline (88.6% vs 63.9%). [184]

En 2016 Suker y cols. Realizaron un metaanalisis de 11 estudios con terapia neoadyuvante con FOLFIRINOX, enfocado a la enfermedad localmente avanzada, un total de 315 pacientes fueron analizados, con una tasa de resección de 25%, y una mediana de supervivencia estimada de 24.2 meses. [185]

Las líneas de investigación mas modernas se están centrando en los esquemas FOLFIRINOX (5-FU/leucovorin-irinotecan-oxaliplatino) o gemcitabina + nab-paclitaxel con o sin RT. [186-188]

Hay varios estudios sobre terapia neoadyuvante en enfermedad borderline, y localmente avanzada, pero pocos estudios se han centrado solo en cáncer de páncreas resecable donde hoy por hoy se encuentra en debate en busca de aceptar una evidencia, aunque no consistente, pero con una marcada tendencia a mejorar los resultados en este tipo de pacientes. Durante las dos últimas décadas varios estudios muestran beneficios tras la terapia neoadyuvante en resecables, pero quizá lo mas importante es que, entre los pacientes que son capaces de completar toda la terapia multimodal prevista, la mediana de supervivencia general mejora en casi 12 meses (34-45 meses frente a 22-26 meses) en comparación con un enfoque de cirugía inicial. Es un hallazgo remarcable ya que se considera que el aumento en supervivencia no se debe a terapias nuevas, si no mas bien a un cambio en la forma de tratar. [189-192]

En 2017, Mokdad y cols, publicaron un estudio retrospectivo único que utiliza un análisis de puntaje de propensión para investigar el papel de la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de páncreas en etapa temprana, para esto utilizaron la National Cancer Database (NCDB) entre 2006 y 2012. Un total de 2,005 pacientes tratados con terapia neoadyuvante seguida de cirugía se compararon con 6,015 pacientes que se sometieron a resección inicial potencialmente curativa para ADP en estadio temprano (estadio clínico I o II según la clasificación TNM 2010). El grupo de terapia

neoadyuvante demostró una mejor supervivencia en comparación con el grupo de cirugía inicial (mediana de SG, 26 meses frente a 21 meses, HR 0,72; IC del 95%, 0,68 a 0,78; p <0,01). Los pacientes en el grupo de resección inicial tenían una etapa T patológica más alta (pT3 y T4: 86% frente a 73%; P <0.01), ganglios linfáticos positivos más altos (73% frente a 48%; P <0.01) y un margen de resección positivo más alto (24% frente a 17%; P <0,01). Estos hallazgos podrían respaldar el uso de terapia neoadyuvante, particularmente como una herramienta en pacientes seleccionados, para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático resecable, aunque estos datos deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones inherentes de los análisis retrospectivos de grandes bases de datos. [193]

Los ensayos clínicos en fase II en curso que incorporan pacientes con cáncer de páncreas con enfermedad borderline, investigan el papel de nuevas combinaciones neoadyuvantes como FOLFIRINOX o gemcitabina, nab-paclitaxel con o sin RT. Por ejemplo, el ensayo de fase II Alliance A021501 (NCT02839343), que se está llevando a cabo actualmente en los Estados Unidos, aleatoriza a los pacientes con cáncer pancreático borderline a tratamiento neoadyuvante con mFOLFIRINOX × 8 ciclos o mFOLFIRINOX × 7 ciclos + 5 días de RT seguido de FOLFOX x 4 ciclos. El estudio PANDAS-PRODIGE44 (NCT02676349), que se inauguró en Francia en 2016, también compara mFOLFIRINOX neoadyuvante con mFOLFIRINOX con RT. En este estudio, los pacientes con enfermedad borderline se seleccionan aleatoriamente para el tratamiento con mFOLFIRINOX neoadyuvante con o sin quimioterapia preoperatoria con capecitabina. También hay múltiples ensayos de un solo brazo que combinan gemcitabina y nab-paclitaxel con radioterapia SBRT. Estos incluyen el ensayo CKPáncreas (NCT03199144), abierto en Luxemburgo; y un ensayo de la Universidad de Colorado (NCT02723331) que está inscribiendo tanto a resecable como a borderline. El ensayo de fase III NEOLAP (NCT02125136) intensificará la terapia siguiendo el tratamiento con nab-paclitaxel y gemcitabina con FOLFIRINOX en pacientes con tumores borderline o localmente avanzado. Además, el ensayo SWOG 1505 (NCT02562716), que ha completado la acumulación, compara directamente mFOLFIRINOX neoadyuvante con gemcitabina más nab-paclitaxel en la enfermedad resecable. Por último, un interesante estudio aleatorizado

multicéntrico en fase Ib / II (NCT02305186) está en marcha y evaluará la seguridad y los efectos inmunológicos de QT-RT en combinación con inmunoterapia (pembrolizumab) en pacientes con cáncer de páncreas resecable o borderline. En general los regímenes varían con respecto a la quimioterapia neoadyuvante y quimiorradiación para la enfermedad resecable, enfermedad borderline y enfermedad localmente avanzada. El panel incluye regímenes aceptables como FOLFIRINOX, FOLFIRINOX modificado, gemcitabina, paclitaxel unido a albúmina y gemcitabina, cisplatino (para pacientes con BRCA1/2 u otras mutaciones de reparación del ADN). La radiación después de la quimioterapia se puede incluir en el entorno neoadyuvante. Si se administra la terapia preoperatoria, se recomienda una reevaluación después de completar el tratamiento y justo antes de la cirugía anticipada. [126]

En conclusión, en los tumores borderline aunque no existen estudios de fase III que comparen la resección quirúrgica primero y posterior adyuvancia o la neoadyuvancia antes de la cirugía, la mayoría de las grandes instituciones y la guías de la NCCN recomiendan empezar con la neoadyuvancia. En los tumores resecables, aunque el abordaje tradicional con resección y posterior tratamiento adyuvante sigue siendo el más empleado y recomendado según las guías de la NCCN, y la ESO, numerosos estudios en fase II están analizando la mediana de supervivencia de los pacientes operados tras neoadyuvancia.

2.8.5.- Tratamiento Adyuvante.

Después de la resección curativa, la quimioterapia adyuvante puede mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. En 1985 se realizó el primer ensayo controlado con asignación aleatoria sobre el tratamiento complementario adyuvante del cáncer de páncreas por el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG). Este grupo Comparó 5-FU + RT con la observación tras resección curativa y demostró un aumento de la supervivencia en el grupo de los pacientes tratados con QT-RT (SG de 20 meses vs 11 meses de la observación). [194]

Entre 1994 y 2000, el European Study Group for Pancreatic Cancer Trial 1 (ESPAC-1) asignó al azar a pacientes en un diseño factorial de 2x2 a quimiorradioterapia adyuvante basada en 5-FU (70 pacientes), quimioterapia

con 5-FU (74 pacientes), quimiorradioterapia seguida de quimioterapia (72 pacientes) u observación (69 pacientes). Tras 47 meses de observación se observó que la supervivencia de los que recibieron QT-RT fue significativamente menor de los que recibieron QT sólo (10% vs 20%, p=0,05). Al mismo tiempo, los pacientes que recibieron QT mostraron una supervivencia a los 5 años superior al grupo de la observación (21% vs 8%, p<0,009). Estos hallazgos llevaron a la conclusión de que la QT proporciona un aumento de la supervivencia mientras que la QT-RT puede ser perjudicial. [169, 195]

El estudio CONKO-001 reclutó a 368 pacientes con cáncer de páncreas resecado R0 o R1 entre 1998 y 2004 para observación o quimioterapia adyuvante. A diferencia del ensayo ESPAC-1, se utilizó gemcitabina intravenosa (1000 mg / m2 los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas, 6 ciclos) ya que recientemente se demostró que mejora la supervivencia general y la calidad de vida en comparación con el bolo 5-FU en el entorno paliativo. En el análisis por intención de tratar, los pacientes que recibieron gemcitabina adyuvante durante 6 meses (n=179) tuvieron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior (13,4 meses vs 6,9 meses, p<0,001). En los resultados presentados en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2008 la mediana de supervivencia fue de 22,8 meses vs 20,2 meses, p<0.006 y la supervivencia a 3 años de 23,5% vs 7,5% y a 5 años de 16,5% vs 5,5%, siendo superior en el grupo de pacientes con tratamiento adyuvante comparados con el grupo de observación. Estos hallazgos apoyan el papel de gemcitabina como terapia adyuvante en el cáncer de páncreas. [178, 196, 197]

Los dos regímenes de quimioterapia diferentes, bolo 5-FU y gemcitabina, se compararon en el estudio ESPAC-3, un gran estudio aleatorizado con supervivencia general como objetivo principal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento, con una mediana de supervivencia general similar (23.0 versus 23.6 meses, P = 0.39), y una mediana de supervivencia libre de progresión (14.1 meses versus 14.3 meses P = 0.53). El estudio demostró que gemcitabina y 5-FU más ácido folínico son igualmente efectivos como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de páncreas resecado, pero cuando se combinaron todos los efectos secundarios graves, la gemcitabina tuvo un perfil de seguridad más

favorable que el 5-FU (7,5% versus 14,0%, P <0,001) y se convirtió en la opción preferida para la mayoría de los oncólogos. [198]

La terapia puede retrasarse hasta las 12 semanas tras cirugía si el paciente aun no se ha recuperado del todo para estar en buenas condiciones para recibir 6 ciclos, no existiendo diferencias en resultados si se empieza antes de las 8 semanas, pero si existen peores resultados al no completar la QT.

El ensayo clínico japonés JASPAC-01 comparó el derivado de fluoropirimidina S1 con gemcitabina en pacientes resecados (R0). S-1 es una combinación de tegafur, un profármaco de 5-FU disponible por vía oral, y gimeracilo y oteracilo, dos fármacos que modulan el metabolismo de 5-FU para disminuir la inactivación de 5-FU y reducir los efectos secundarios gastrointestinales. El objetivo primario de este estudio fue demostrado al encontrar la no inferioridad del S-1 en comparación con gemcitabina, y mostró una mejora del Hazard ratio de muerte de 0.57 (P = 0.0001) con un aumento de la supervivencia global a 5 años de 44.1% en el grupo S-1 en comparación con 24.4% en el grupo de gemcitabina. Convirtiéndose de esta manera una terapia estándar para pacientes japoneses y algunos países asiáticos, no así en el mundo occidental ya que estos resultados deben confirmarse, al existir diferencias en la farmacocinética de S-1 entre pacientes asiáticos y occidentales que dan como resultado diferentes dosis máximas toleradas de S- 1. [199-201]

El reciente ensayo adyuvante de fase III aleatorizado ESPAC-4 para pacientes con cáncer de páncreas resecado (R0 o R1) comparó la monoterapia con gemcitabina con la combinación de gemcitabina más capecitabina (Aprobado previamente en el entorno paliativo) (830 mg/m2 dos veces al día por vía oral durante 21 días seguidos de 7 días de descanso). 732 pacientes de diferentes países europeos fueron asignados al azar a los dos brazos de tratamiento entre 2008 y 2014. EL 80% con enfermedad ganglionar positiva, y 60% R1 tras la cirugía. El grupo de tratamiento combinado con gemcitabina y capecitabina mostró una mediana de supervivencia global mejorada de 28.0 meses versus 25.5 meses, (P = 0.032) y una supervivencia estimada a 5 años de 28,8% versus 16,3%, siendo estos resultados mas acentuados en pacientes con R0 (mediana de supervivencia global 39.5 meses versus 27.9 meses; Hazard ratio de muerte 0.68) en

comparación con los pacientes R1 (23.7 meses versus 23.0 meses; Hazard ratio de muerte 0,90), a costa de mayor toxicidad pero controlable. Según el estudio ESPAC-4, la combinación de gemcitabina y capecitabina debe considerarse como un tratamiento adyuvante estándar para pacientes con cáncer de páncreas resecado. [202, 203]

Los dos protocolos que han demostrado ser superiores a la monoterapia con gemcitabina en pacientes paliativos están bajo investigación: FOLFIRINOX y gemcitabina más nab-paclitaxel. [204, 205]

El estudio francés-canadiense PRODIGE 24 / CCTG PA.6 (NCT01526135) asignó al azar a 493 pacientes a 12 ciclos de FOLFIRINOX modificado quincenal (150 mg en lugar de 180 mg / m2 de irinotecán y sin bolo de 5-FU) o 6 ciclos de gemcitabina en pacientes con resección macroscópicamente completa y ECOG: 0 o 1 (se excluyeron pacientes con CA19-9 mayor de 180ug/L. Los resultados de este estudio se presentaron en la reunión anual de 2018 de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, con mejores resultados para el grupo de FOLFIRINOX modificado adyuvante con una mediana de supervivencia libre de enfermedad (21.6 versus 12.8 meses; razón de riesgo 0.59, IC95%: 0.47-0.74) y mediana de supervivencia global (54.4 versus 35 meses, razón de riesgo 0.66, IC95%: 0.49-0.89). Con una alta tasa de toxicidad de grado 3/4 pero parecían manejables. La conclusión fue que el FOLFIRINOX modificado se debe ofrecer claramente a todos los pacientes resecados que estén en forma para recibir este protocolo. [206]

Ahora que hay una variedad de opciones para la terapia adyuvante, la elección de primera línea se basa en gran medida en el estado de rendimiento del paciente y la función hepática con terapias de segunda línea basadas en la recaída de la enfermedad y posibles toxicidades. Si hay una enfermedad progresiva o recurrente después de algún tiempo (digamos al menos seis meses) después del uso inicial de FOLFIRINOX, el paciente puede ser tratado con FOLFIRINOX nuevamente.

El estudio APACT tiene criterios de inclusión similares al estudio PRODIGE 24, también utiliza la monoterapia con gemcitabina como brazo de control y lo compara con la quimioterapia combinada con nab -paclitaxel (125 mg / m2 en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días) y gemcitabina (1000 mg / m2

los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), el objetivo principal en la supervivencia libre de enfermedad, actualmente se ha alcanzado la acumulación de pacientes en espera de resultados. [207]

El ensayo RTOG 0848, un gran estudio aleatorizado de fase III con 952 pacientes que investiga el valor de la quimiorradiación adicional para pacientes sin progresión después de la quimioterapia adyuvante estándar con gemcitabina esta actualmente en curso.

Según la evidencia de varios ensayos aleatorizados de fase III resumidos anteriormente, la quimioterapia adyuvante es actualmente el tratamiento estándar después de la resección del cáncer de páncreas sin evidencia de ensayos aleatorios de buena calidad para apoyar el uso de la quimiorradiación. En consecuencia, las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica establecen que no se debe administrar quimiorradiación adyuvante a pacientes con cáncer de páncreas fuera de los ensayos clínicos. (166)

ALGORITMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA EL CANCER DE PANCREAS

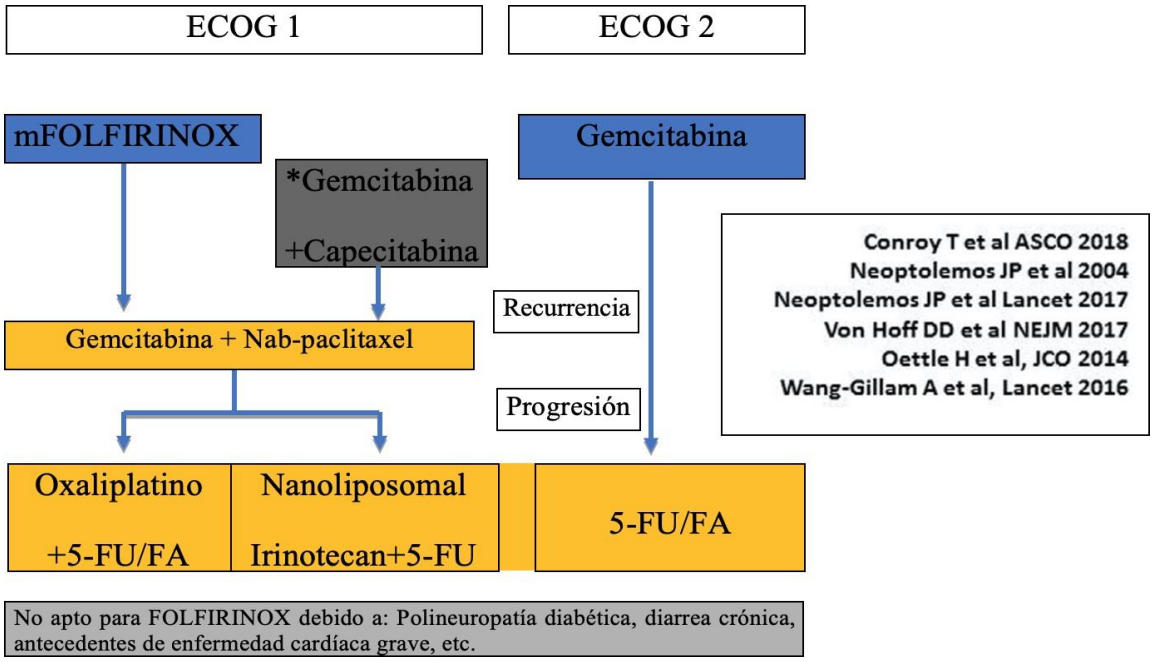


Figura 33. Algoritmo representativo para la administración de quimioterapia adyuvante basado en la mejor evidencia actual en ensayos de fase III. Una vez que ocurre la recurrencia de la enfermedad, los pacientes son tratados con las siguientes mejores terapias alternativas basadas en la evidencia obtenida en el entorno avanzado.

2.8.6.- Tratamiento con radioterapia intraoperatoria (RIO).

Según la evaluación histológica tras cirugía en el cáncer de páncreas, <15% de los pacientes sometidos a resección R0 tienen un estadio pN0, >50% padecen linfangiosis carcinomatosa y > 50% sufren infiltración extrapancreática del plexo nervioso (208). Esto se traduce en altas tasas de recidiva local cercanas al 50-80%, en pacientes con enfermedad resecada y localmente avanzada. La radioterapia intraoperatoria se define como la aplicación de una fracción única de irradiación de dosis altas durante un procedimiento quirúrgico. Las técnicas de RIO permiten la administración de altas dosis de radioterapia al tiempo que excluyen parte o la totalidad de las estructuras sensibles limitantes de la dosis, aumentando la dosis efectiva de radiación y de esta manera mejorando el control local del tumor, en pacientes resecables y localmente avanzados. [209] Es comúnmente usada como refuerzo a la radioterapia de haz externo, tras el tratamiento preoperatorio, y antes del tratamiento postoperatorio, y su uso debe restringirse a situaciones sin una oportunidad razonable para EBRT (por ejemplo, recurrencia después de la irradiación previa).

Figura 34. Vista general de un procedimiento con RIO, con un acelerador móvil ubicado en el quirófano. Los diferentes tipos de aplicadores cilíndricos, cuadrados o rectangulares de varios tamaños, de punta plana o biselados permiten su uso en la mayoría de los sitios anatómicos. (Imagen tomada de Critical Reviews in Oncology 59 (2006) 106–115).

Existen dos técnicas de administración de RIO, por medio de aceleradores lineales con haces de electrones o mediante altas dosis de braquiterapia. La mayor experiencia clínica está basada en la RIO con haces de electrones. Requiere de un quirófano dedicado con el acelerador lineal, la protección a la radiación, una consola de control y facilidades para la monitorización a distancia del paciente. Después de la extirpación quirúrgica del tumor, el

oncólogo radioterapeuta define el volumen objetivo en colaboración con el cirujano tratante. [210, 211] (Figura 35,36)

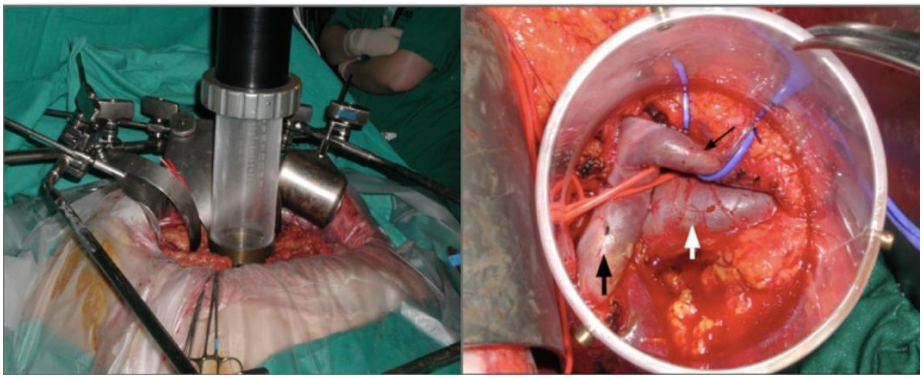


Figura 35. Aplicación de la RIO en el campo operatorio. A la derecha las estructuras del campo: la VP (flecha negra), la VCI (flecha blanca) y la VMS (flecha negra pequeña).

Los efectos de la radioterapia tienen lugar debido a su acción sobre el ADN rompiendo su doble cadena y sobre la membrana nuclear causando lesión irreversible. También causa la producción de radicales libres y altera el ciclo celular. La dosis y la energía están determinados por el estado de la resección y la geometría del campo a tratar. Así tumores de páncreas no resecados requieren energías de 12-18 MeV y tras resecciones de tumores resecables o resecables limite el lecho tumoral puede ser tratado mediante energías mas bajas entre 9-12 MeV. La energía más utilizada esta en el rango de 6–12 MeV. [212, 213]

2.8.6.1.- Historia y racionalidad de la RIO.

La primera descripción de la RIO fue realizada en España en 1905 por Comas y Prio para el tratamiento de una paciente con cáncer de útero. Los estudios iniciales en páncreas se realizaron en la Universidad de Kyoto, se estudio resección + RIO con dosis de 25-30 Gy. Nishimura y cols. informó una mejoría en la supervivencia y el alivio del dolor en una serie de pacientes con cánceres pancreáticos avanzados tratados con RIO a dosis de 20–40 Gy en comparación con el brazo de control. Estos estudios provocaron nuevas investigaciones como la de Shipley y cols. Que evaluaron la RIO con 20 Gy en pacientes con enfermedad irresecable en combinación con EBRT, con una mediana de supervivencia de 16,5 meses y con aproximadamente el 50% de alivio del dolor en la experiencia del Massachusetts General Hospital y de 13 meses en la Mayo Clinic. Roldan y cols. evaluaron retrospectivamente 159 pacientes tratados con RIO + EBRT postoperatoria, demostrando mejorar el

control local, pero no la supervivencia general. [214-217] También se ha utilizado en el cáncer de páncreas resecable asociado a quimioradiación con 5-FU como en la experiencia de la MD Anderson Cancer Center, con una tasa de recidiva local del 11%. [218]

La RIO ofrece varias ventajas en comparación con la EBRT, permite proteger las estructuras u órganos radiosensibles en riesgo. La definición del volumen objetivo se realiza bajo control visual que minimiza un posible error geográfico, los márgenes de seguridad pueden mantenerse al mínimo ya que no se deben tener en cuenta los movimientos sustanciales intra o interfraccionales y finalmente, el tiempo total de tratamiento se acorta. Pero también contempla inconvenientes, como no disponer de una evaluación patológica final del estado del margen para la estratificación del tratamiento. La toxicidad tardía podría aumentar al menos teóricamente, debido al uso de una dosis única alta, la documentación del tratamiento puede ser difícil y finalmente, hacer una RIO es un esfuerzo interdisciplinario importante y por lo tanto, solo está disponible en grandes centros. [210]

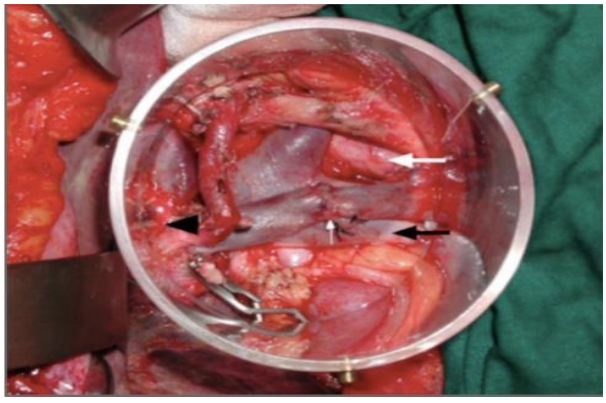


Figura 36. Aplicación de la RIO tras la resección de un adenocarcinoma pancreático localmente avanzado (ACPLA) con invasión de la VMS. Imagen tras resección y reconstrucción vascular (flecha blanca pequeña). Campo tras sección del tumor (resto de flechas).

2.8.6.2.- Evidencias en RIO en cáncer de páncreas resecable.

Para 1990, algunas instituciones habían explorado la RIO como un complemento de la pancreatectomía, en pacientes con tumores resecables. El National Cancer Institute (NCI), realizó un estudio prospectivo aleatorizado de 24 pacientes quienes fueron aleatorizados para recibir RIO (20Gy) con EBRT (Estadios II-IV). Donde se observó una mejora en el control local y la

supervivencia media en los pacientes que recibieron RIO (SG 18 vs 12 meses; p = 0,01). [219]

Todos los demás datos sobre RIO en enfermedad resecable se limitan a series retrospectivas de una o varias instituciones. Varios evaluaron los resultados en pacientes que se sometieron a resección por cáncer de páncreas, comparando cohortes que recibieron RIO versus no RIO. Casi todos muestran un beneficio en el control de la recurrencia locorregional mediante la adición de RIO (40-80%). Por ejemplo Zerbi y Cols. En un estudio de 90 pacientes que se sometieron a resección entre 1985 y 1993. 43 pacientes recibieron cirugía + RIO con dosis entre 12.5 y 20 Gy no observó diferencias en la mortalidad operatoria y las complicaciones tempranas, además de una mejora en el control de recurrencia local en el grupo de RIO con un 27% en comparación con el 56% en el grupo de solo cirugía, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global o libre de enfermedad. [220] Una segunda serie evaluó a 46 pacientes, de los cuales los últimos 26 recibieron RIO y EBRT adyuvante. La mediana de supervivencia en el grupo de solo cirugía fue de 10.8 meses en comparación con 14.4 meses en los pacientes que recibieron cirugía y RT (RIO+EBRT) (P = 0.06). El control local a 5 años fue significativamente mejor en el grupo de RIO con 30% frente a 58% (p <0.01). Un análisis multivariado demostró que la RIO era un factor pronóstico independiente para el control local y supervivencia. [221]

Una serie mas grande de Reni y cols. Evaluó 127 pacientes que recibieron cirugía + RIO y los comparó con una cohorte de 76 pacientes con solo cirugía. Como en los otros estudios, no se observó morbilidad y mortalidad operatoria adicional debido a la adición de la RIO. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con enfermedad en estadios I y II, la RIO redujo la tasa de recidiva local y prolongó significativamente el tiempo hasta la recidiva local, además de la supervivencia general en comparación con el grupo de solo cirugía. [222]

Datos adicionales de 2 series multiinstitucionales más grandes confirmaron el efecto favorable de RIO en el control local. Una de ellas es una serie europea de 5 instituciones que evaluó 270 pacientes tratados entre 1985 y 2006. Asociando RT neoadyuvante en el 24% de los casos. Se administró

una dosis media de RIO de 15 Gy (rango: 7,5-25 Gy) en el momento de la cirugía. Se observó un control local significativamente mayor en pacientes sometidos a RT preoperatoria, y una supervivencia global media de 30 meses en esta cohorte. Aunque estos resultados favorables pueden deberse en parte a un sesgo de selección por la RT preoperatoria, una mediana de supervivencia global así parece prometedora. [223, 224] En las últimas guias ESTRO se describen la técnica, indicaciones y dosis de RIO en CA. páncreas. Por lo general, se usan dosis únicas de 10-20 Gy. En tumores de páncreas resecados sin residuo macroscópico se utilizan dosis entre 10.0 y 12.5 Gy dependiendo del grado de residuo microscópico. [225]

2.8.6.3.- Evidencias en RIO en cáncer de páncreas localmente avanzado o irresecable.

En el cáncer de páncreas localmente avanzado, el papel de la RIO está más claramente definido. Muchos estudios han documentado tanto la seguridad como el control del dolor (resolución completa del dolor en el 75-90% de los casos). Nishimura y cols. estuvieron entre los primeros en mostrar que la adición de RIO en el cáncer de páncreas avanzado conduce a una mejora significativa en el alivio del dolor. Un estudio de la Mayo Clinic evaluó a 159 pacientes con cáncer de páncreas irresecable, 37 pacientes recibieron EBRT en combinación con RIO, con un control local de 1 año en 82% frente a 48% con solo EBRT. A pesar de este beneficio, no hubo diferencias en la mediana de supervivencia a largo plazo. [215, 217, 226]

El RTOG intentó evaluar la RIO en localmente avanzados, en un estudio multiinstitucional, observando la viabilidad de la RIO, pero no mostró claramente una ventaja frente a la terapia convencional. [227]

Desde 1978, los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado con buen estado funcional han sido considerados para RIO en el Massachusetts General Hospital. En 2005, Willett y Cols. informaron que 150 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado que recibieron RIO en este hospital consiguieron tasas de SG a 1, 2 y 3 años de 54, 15% y 7%, respectivamente. Vale la pena señalar que 5 pacientes sobrevivieron en los últimos 5 años. [228]

En 2016, el Massachusetts General Hospital, informó en un análisis retrospectivo de 85 pacientes con ADP localmente avanzado y resecable borderline, quienes recibieron tratamiento neoadyuvante con QT y/o QT-RT,

seguido de exploración quirúrgica en un quirófano equipado con RIO. 24 de 49 pacientes sometidos a resección tras terapia neoadyuvante recibieron RIO por márgenes cercanos positivos. No hubo diferencias significativas en los tiempos quirúrgicos, las complicaciones postoperatorias o la morbilidad operatoria en los pacientes que se sometieron a resección + RIO, frente a los que se sometieron a solo resección. La mediana de SG fue de 31.1 meses en pacientes que se sometieron a solo resección y de 35.1 meses en pacientes que se sometieron a resección + RIO. A pesar de la mayor incidencia de márgenes positivos en pacientes que se sometieron a resección + RIO, las tasas de recurrencia local fueron similares. 26 de 27 pacientes con enfermedad irresecable en la exploración recibieron RIO. La mediana de SG fue de 20,5 meses. En general la RIO en pacientes con cáncer de páncreas irresecable muestra que la mayoría de los pacientes experimentan alivio del dolor y un mejor control local. [229] En las últimas guias ESTRO se describen la técnica, indicaciones y dosis de RIO en CA. páncreas. Por lo general, para tumores con residuo macroscópico o no resecados se requieren dosis de 15-20 Gy dependiendo del grado de residuo macroscópico. [225]

2.8.6.4.- Evidencia en RIO en recurrencia local.

La combinación de cirugía + RIO y EBRT en pacientes con recurrencias locales aisladas de cáncer de páncreas parece tener un control local y una supervivencia global alentadores con una toxicidad aceptable. Este enfoque parece ser superior a la quimioterapia paliativa o la quimiorradiación sola y debe considerarse en un grupo de pacientes difíciles de tratar. [230]

2.9.- Concepto de biológicamente límite, no anatómico.

La definición de cáncer de páncreas borderline es un tema muy debatido. Las versiones propuestas a lo largo de los años se basan un concepto de resecabilidad técnica relacionada con la afectación de los vasos (venosos y arteriales), pero también a un alto riesgo de márgenes quirúrgicos positivos y recurrencia, lo que hace plantear dudas sobre el valor real de la cirugía inicial, siendo el enfoque de tratamiento solo para una minoría de pacientes, sugiriendo de esta manera una oportunidad al tratamiento preoperatorio. Es decir si un tumor es considerado resecable solo por su extensión anatómica puede tener un alto riesgo de recaída temprana después de la cirugía, debido a sus características biológicas intrínsecas. Esto lleva a la necesidad

sustancial de expandir el concepto de lo que es un tumor resecable borderline. En otras palabras, a parte de un limite técnico marcado por la afectación anatómica del tumor, se podría marcar un limite biológico que permita evaluar y/o predecir que a pesar de la resecabilidad técnica, estos tumores tienen una biología desfavorable que conduce a una recaída temprana o muerte. Esto es lo que definimos como cáncer de páncreas biológicamente límite. Varias técnicas innovadoras a nivel de imagen y molecular han sido y están siendo estudiadas, para el diagnostico de cáncer pancreático preinvasivo, sin embargo, estos enfoques siguen siendo solo especulativos y deben investigarse más a fondo dentro de ensayos clínicos bien diseñados. Por lo tanto, en la práctica clínica en este momento solo podemos confiar en factores pronósticos clínicos y patológicos, tales como el CA19-9, resultando ser en los últimos estudios un factor pronóstico de estadificación independiente para la supervivencia. [2, 7, 231]

El antígeno CA 19-9 tiene una variedad de mecanismos específicos que incluyen el mantenimiento de la homeóstasis inmunológica, además de servir como ligando para la E-selectina en las células endoteliales vasculares, y se cree que esto contribuye a su efecto en la biología del cáncer, lo que resulta en un fenotipo más agresivo, pero con la particularidad que al producirse también en epitelio biliar normal, una obstrucción benigna podría hacer difícil su valoración como hemos visto previamente. [232]

Las metástasis subclínicas a menudo están presentes en pacientes con ADP en el momento del diagnóstico, incluso cuando los hallazgos de los estudios de imágenes son normales, se ha demostrado clínicamente que los niveles elevados de CA 19-9 preoperatorios se correlacionan clínicamente con el descubrimiento de la enfermedad metastásica oculta radiográficamente en el momento de la laparoscopia diagnóstica, así como la recurrencia postoperatoria temprana y los peores resultados oncológicos. En general los pacientes con cualquier elevación de CA 19-9 por encima de lo normal deben considerarse bioborderline y por lo tanto, se debería tener en cuenta la quimioterapia sistemática preoperatoria antes de la resección con intención curativa, incluso en el contexto de resecabilidad anatómica. Existen múltiples ensayos de CA 19-9 disponibles, cada uno con un umbral superior de normalidad diferente, que varía de 37 a 55 U/ml. [231, 233, 234]

Con este concepto la comprensión de que el cáncer de páncreas es una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico es muy importante, una alta proporción de pacientes subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario para el triaje de pacientes y las estrategias iniciales de secuenciación e intensificación del tratamiento.

3.- Justificación

Justificación.

El adenocarcinoma pancreático ductal resecable es una enfermedad biológicamente agresiva de entrada ya que, a pesar de resecciones quirúrgicas completas, la supervivencia es escasa y todavía existen altas tasas de recidiva local y a distancia. En el momento actual el tratamiento de cirugía seguido de terapia adyuvante sigue mostrando unos resultados muy pobres, por este motivo seguimos buscando nuevas estrategias de tratamiento combinado y secuencial.

El tratamiento con quimioterapia adyuvante, es la única estrategia que ha sido capaz de mejorar la supervivencia en los pacientes resecados. Sin embargo, la mitad de los pacientes operados, no llegan a recibir este tratamiento debido a: metástasis precoces, mal estado general y/o complicaciones de la cirugía.

Varios estudios retrospectivos y prospectivos fase I/II han explorado el efecto de la terapia neoadyuvante con QT, QTR o ambas. Los resultados son prometedores, pero pocos trabajos se han interesado en analizar, esta estrategia terapéutica, aplicada a estadios tempranos de la enfermedad. El tratamiento neoadyuvante, combinado con terapias locales podría aportar un mayor beneficio en los resultados oncológicos de estos pacientes.

El tratamiento neoadyuvante aplicado en los pacientes con tumores biológicamente límite puede aportar ventajas sobre la terapia adyuvante, por varias razones:

1. Evaluación “in vivo” de la respuesta al tratamiento.
2. Garantizar que todos los pacientes operados reciben tratamiento con QT y, por tanto, se pueden beneficiar de la mejora de supervivencia asociada.
3. Detección de metástasis precoces durante el tratamiento. Permitiría una mejor selección de pacientes, evitando la cirugía innecesaria.
4. La RT aplicada perioperatoria tiene un efecto biológico mayor y por lo tanto se puede asociar a mejor control local de la enfermedad.

5. El tratamiento neoadyuvante se asocia a menor número de ganglios afectados y mayor número de pacientes con resección R0. Estos dos factores tienen una implicación directa en la supervivencia.

Este estudio pretende analizar el impacto del tratamiento neoadyuvante asociado a terapia local con RIO en una serie de pacientes con ADP en estadios precoces. Los pacientes se seleccionan no por su resecabilidad anatómica, sino por su condición biológica (niveles del CA 19-9 al diagnóstico). Con el objetivo de demostrar un aumento en la supervivencia, basados en que:

- Actualmente el tratamiento estándar es la cirugía + adyuvancia con resultados aun pobres en supervivencia.
- En tumores avanzados la neoadyuvancia ha demostrado mejorar la supervivencia, por lo que creemos que los estadios precoces tendrían mas beneficio.
- El CA 19-9 parece una herramienta eficaz para evaluar la biología tumoral.

Si los resultados del presente proyecto fueran favorables, nos permitirían abrir nuevas líneas de investigación dirigidas a cambiar el concepto de tratamiento adyuvante en estadios precoces del cáncer de páncreas resecable por el de tratamiento neoadyuvante.

4.- Hipótesis

Hipótesis.

El grupo de pacientes con cáncer de páncreas resecable que presentan un CA19-9 elevado, tienen peor pronóstico que aquellos con CA 19-9 normal. El tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, como estrategia terapéutica multimodal mejora los resultados oncológicos y la supervivencia global en ambos grupos en estadio precoz y muy precoz.

5.- Objetivos

5.1.- Objetivos primarios.

1. Demostrar que los pacientes con cáncer de páncreas precoz "Biológicamente límites" tienen peor pronóstico.

2. Evaluar el impacto en la supervivencia de la neoadyuvancia asociada a cirugía en comparación con cirugía de entrada, en pacientes con Cáncer de páncreas resecables.

3. Evaluar el impacto en la supervivencia de la neoadyuvancia asociada a cirugía en comparación con una estrategia de cirugía de entrada, en pacientes con Cáncer de páncreas muy precoces.

5.2.- Objetivos secundarios.

1. Comparar el impacto de la neoadyuvancia en los factores pronósticos conocidos en pacientes con cáncer de páncreas precoz "Biológicamente límites" VS "No biológicamente límites"

2. Evaluar el papel en el control local de la enfermedad de la neoadyuvancia en pacientes con estadios precoces

3. Comparar la morbimortalidad de paciente sometidos a Neoadyuvancia en cáncer de páncreas precoz, con los que se trataron con cirugía de entrada.

6.- Material y métodos

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, sobre una base de datos de registro prospectivo en el que se analizaron pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pancreático ductal intervenidos mediante una resección completa con intención curativa en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 1996 a diciembre de 2016 en el Hospital General y Universitario Gregorio Marañón.

Se incluyeron 92 pacientes con cáncer de páncreas resecable en estadio precoz al diagnóstico con y/o sin confirmación histológica completa, pero que presentaron imagen radiológica compatible asociado a elevación de CA 19-9 y que finalmente el diagnóstico se confirmó en la pieza de resección; pacientes con estadificación clínica TNM de la AJCC 8va edición en estadios precoces I-II (IA T1N0M0, IB T2N0M0, IIA T3N0M0, IIB T1-3N1M0). Esta clasificación se realizó principalmente TAC, y en algunos casos de duda se hizo uso además de ecoendoscopia, PET-TAC y RM. Los pacientes fueron sometidos a resección pancreática (Duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía total y distal), y fueron agrupados según si se les aplicó o no tratamiento con neoadyuvancia +/- RIO. Los criterios de exclusión principalmente fueron pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado y metastásico, cáncer de páncreas intervenido en forma paliativa, pacientes con datos perdidos en la base como por ejemplo aquellos que no presentaban niveles de CA19-9 al diagnóstico.

Los pacientes con niveles CA 19-9 elevados, tomando como punto de referencia basados en la bibliografía, valores mayores a 37 U/ml, asociado a estadio clínico precoz por imagen radiológica (TAC) que además confirme la resecabilidad anatómica, y características clínicas como perdida de peso (<15%), fueron considerados como “Biológicamente límites” y los pacientes con estadio clínico precoz por TAC y con CA 19-9 normal al diagnostico fueron considerados como “No biológicamente límites”.

Al principio del estudio se excluyen 8 pacientes de los 92 de la serie por pérdida de seguimiento, realizando un primer análisis de la serie (n=84), entre pacientes con CA 19-9 >37 U/ml (n=59), y pacientes con las mismas características pero con niveles de CA 19-9 por debajo de 37 U/ml (n=25).

Se compara características demográficas, tasas de resección, estadio clínico, SG, SLE y SLRL. Tras evaluar los resultados se realiza un siguiente análisis

por grupos a comparar, pacientes de teórico mal pronóstico, CA19-9 >37 U/L ("Biológicamente límite") y pacientes de teórico buen pronóstico, CA19-9 <37 U/L ("No biológicamente límite"), según haya o no recibido tratamiento neoadyuvante en ambas muestras (Grupo NEO vs NO NEO). Por último, se analiza un tercer subgrupo con teórico mejor pronóstico en estadio oncológico muy temprano al diagnóstico "Very Early", según haya o no recibido tratamiento neoadyuvante.

Los grupos NEO están conformados por pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante basado principalmente en quimioterapia (Tegafur 1200mg o Gemcitabina sola, dos pacientes recibieron FOLFIRINOX) y radioterapia externa (de 30 a 55 Gy en fracciones diarias de 1,8 Gy), más cirugía con RIO (1250cGy) +/- quimioterapia adyuvante (principalmente Tegafur + Gencitabina, y en algunos casos con Gencitabina + Paclitaxel). En estos pacientes se re-estadificó tras el tratamiento preoperatorio con prueba de imagen para valorar resecabilidad y niveles de CA 19-9. Y los grupos NO-NEO, están formados por los pacientes que fueron de entrada sometidos a cirugía +/- quimioterapia adyuvante (principalmente Tegafur + Gencitabina, y en algunos casos con Gencitabina + Paclitaxel).

Los datos demográficos, re-estadificación tras análisis histológico de la pieza, el CA 19-9 preoperatorio, tras neoadyuvancia y postoperatorio, las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo, la resección R0-R1, negatividad ganglionar, las tasas de recurrencia, la SG, y SLE se compararon en ambos grupos.

6.1.- Subgrupos de análisis

El grupo biológicamente límite esta conformado por 59 pacientes. Estos pacientes se distribuyen en dos grupos de acuerdo a si recibieron o no tratamiento multimodal intensificado con neoadyuvancia + resección + RIO +/- adyuvancia o simplemente resección +/- adyuvancia, en función de eso, fueron clasificados en grupo "NEO" a 14 pacientes quienes recibieron tratamiento intensificado, y grupo "No NEO" a 45 pacientes quienes fueron sometidos a resección +/- adyuvancia.

En el grupo No biológicamente límite incluimos 25 pacientes, clasificados en grupo "NEO" 7 pacientes quienes recibieron tratamiento intensificado, y

grupo “No NEO” 18 pacientes quienes fueron sometidos a resección +/- adyuvancia.

Por último, analizamos una serie en la que se clasifican a los pacientes con diagnóstico y estadio muy precoz, donde se incluyen tumores resecables de entrada en estadio IA-IB. La serie consta de 49 pacientes, divididos en grupo “NEO” 9 pacientes quienes recibieron tratamiento intensificado, y grupo “No NEO” 40 pacientes quienes fueron sometidos a resección +/- adyuvancia.

6.2.- Análisis estadístico.

6.2.1.- Análisis descriptivo.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o su mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables que no siguen una distribución normal. Se evaluó la normalidad de las variables mediante la inspección gráfica de los histogramas y de los gráficos cuantil-cuantil (q-q plot).

6.2.2.- Comparación entre los grupos de neoadyuvancia completa (si/no).

Se realizó una comparación de posibles variables de confusión entre los dos grupos de neoadyuvancia (si/no). Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de $\chi 2$ o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Para la comparación de variables cuantitativas que se ajustan a una distribución normal se utilizó la t de Student para muestras independientes. En el caso que la variable no se ajustara a dicha distribución se empleó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

6.2.3.- Análisis univariado del efecto de la neoadyuvancia completa sobre las variables de resultado.

Se realizó un análisis univariado del efecto de la neoadyuvancia (mortalidad global, recidiva general y recidiva local). Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para el estudio de cada uno de los eventos. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test de Log Rank.

Se obtuvieron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariado, para cada una de las variables de resultado, introduciendo la neoadyuvancia como variable independiente. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento. Se presentan los "razones de tasas" (hazard ratio, HR) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable *x*. Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable *x*. La contribución de una variable *x* se valora con el exponente e^{β}, que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable *x* se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante *t* de los sujetos.

6.2.4.- Análisis multivariado del efecto de la neoadyuvancia completa sobre las variables de resultado.

Para cada uno de los tres eventos de estudio (mortalidad global, recidiva general y recidiva local) se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con finalidad explicativa. Se trata de explicar cómo la neoadyuvancia completa influye en cada uno de los eventos de estudio ajustando por aquellas variables que pudieran actuar como factores de confusión. De esta manera podremos aislar de manera independiente el efecto de neoadyuvancia como factor de protector.

Se seleccionaron para el análisis multivariado como variables de confusión aquellos factores pronósticos conocidos relacionados con los eventos que en la comparación entre los dos grupos de estudio (neoadyuvancia si/no) presentaran una $p<0.10$ o fueran clínicamente relevantes. Se presentan los modelos ajustados por todas las variables de confusión seleccionadas por el criterio descrito con anterioridad como ganglios (+), residuo quirúrgico (R0-R1), CA 19-9 (mediana ><374), y factores de mal pronostico anatomopatológico como infiltración vascular en el grupo "Biológicamente límite" e infiltración perineural en el grupo "Very Early Stage". También se muestra el efecto de la neoadyuvancia ajustado por las diferentes combinaciones de las variables de confusión (Anexo VII-VIII).

Se evaluó el supuesto de proporcionalidad del modelo de Cox para cada uno de los modelos estimados mediante el test de residuos de Schoenfeld. El supuesto se cumplió en todos los modelos estimados.

Esta misma estrategia de análisis (univariado y multivariado) se realizó en los diferentes sub-análisis realizados ("Biológicamente límites", "No biológicamente límites" y "Very Early").

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 21.0 y STATA 15.1.

7.- Resultados

Estadística.

Se realiza un análisis descriptivo por grupos a comparar, pacientes de mal pronóstico teórico, CA19-9 >37 U/L ("Biológicamente límite") y pacientes de buen pronóstico teórico CA19-9 <37 U/L ("No biológicamente límite"), según haya o no recibido tratamiento neoadyuvante en ambas muestras (Grupo NEO vs NO NEO) ***Figura 7.1.***

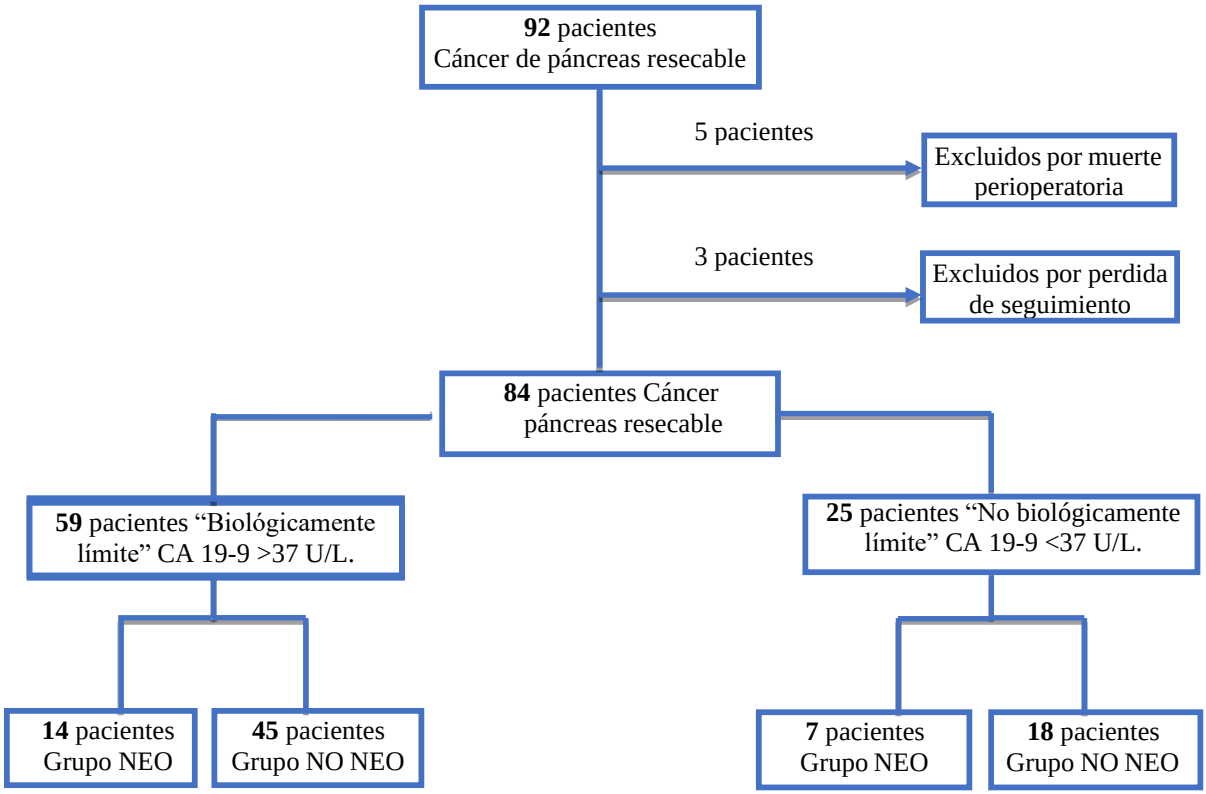


Figura 7.1.Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Para facilitar dicho análisis se agrupan las variables en los siguientes apartados: características demográficas; características prequirúrgicas; características quirúrgicas; características postquirúrgicas y las características de la progresión oncológica.

7.1“Biológicamente límite” vs “No biológicamente límite”

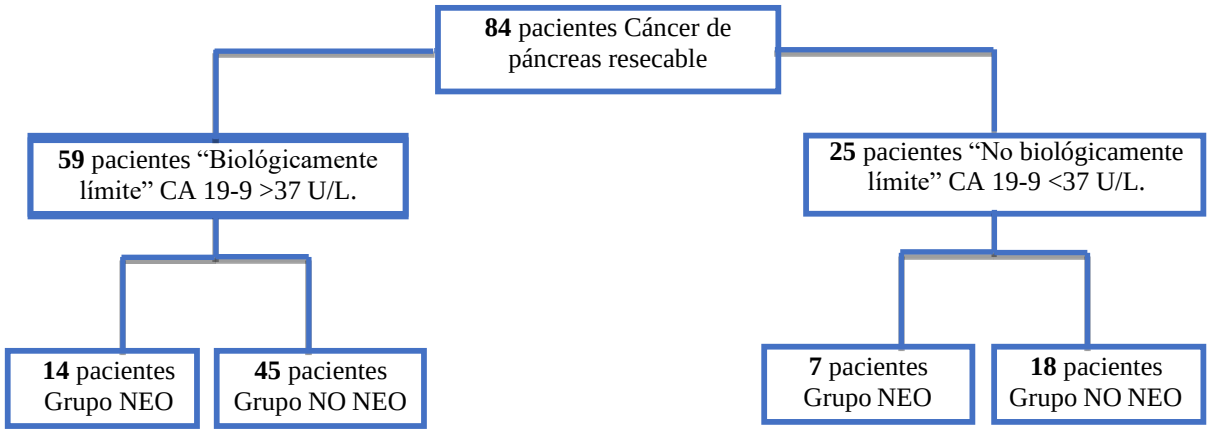


Figura 7.2. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio: “Biológicamente límite” vs “No biológicamente límite”

7.1.1- Características clínicas y demográficas.

La muestra de este grupo esta constituido por 84 pacientes de los cuales 51 son hombres y 33 mujeres. La distribución por sexo fue de un 60,7% en varones y un 39,3% en mujeres, repartidos de forma homogénea entre ambos grupos (p 0,93). La media de edad fue de 65 años (+/- 10 años) en el grupo de pacientes “Biológicamente límites” vs 64 años (+/- 12 años) del grupo control, no observando diferencias significativas entre ambos (p 0,53).

En la siguiente tabla se resumen las variables demográficas: ***Tabla 7.1.1.1, Tabla 6.1.1.2.***

Tabla 7.1.1.1 Variables demográficas.

	“Biológicamente límites”	“No biológicamente límites”	
	media (desviación tip.)	media (desviación tip.)	P
Edad	65 (10,3)	64 (11,8)	0,53
Bilirrubina	5 (RIQ. 1-10)	5,5 (RIQ. 1-14)	0,59
Hb	13,2 (1,7)	12,9 (1,7)	0,55

Atendiendo al estado funcional y general del paciente medido por el ECOG, observamos que el 48,8% de la muestra tenía un performance status de 0, siendo la distribución algo mayor en el grupo “No biológicamente límite” 60% VS 44% del grupo “Biológicamente límite”. Por el contrario según va

subiendo en el ECOG 1 (33,3%) y en el ECOG 2 (17,9%), la distribución por grupos tiende a ser mayor en el grupo "Biológicamente límite" observando un 35,6% y 20,3% frente a 28% y 12% respectivamente, sin que alcancen diferencias estadísticamente significativas (p 0,38).

Solo en un 21% de los pacientes se ha observado anemia al diagnóstico y un 30% de la muestra presentó perdida de peso >15%, observando una distribución homogénea entre ambos grupos.

Es importante destacar que el 68% de la muestra debuta con ictericia, y que la distribución tanto en el grupo de "Biológicamente límites" 67,8%, como en el grupo "No biológicamente límite" 68% es casi igual, sin diferencias estadísticas (p 0,98), con una media de bilirrubina de 5 mg/dl (+/- 8,9) VS 5,5 mg/dl (+/-12,7) respectivamente, no observando diferencias entre ambos grupos (p 0,59).

Tabla 6.1.1.2 Variables demográficas.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
Sexo	Varón Mujer	36 (61) 23 (39)	15 (60) 10 (40)	51 (60,7) 33 (39,3)	0,93
ECOG	0 1 2	26 (44,1) 21 (35,6) 12 (20,3)	15 (60) 7 (28) 3 (12)	41 (48,8) 28 (33,3) 15 (17,9)	0,38
Ictericia	Si No	40 (67,8) 19 (32,2)	17 (68) 8 (32)	57 (67,9) 27 (32,1)	0,98
Anemia	Si No	11 (18,6) 48 (81,4)	7 (28) 18 (72)	18 (21,4) 66 (78,6)	0,33
Perdida de Peso	<15% >15%	40 (67,8) 19 (32,2)	19 (76) 6 (24)	59 (70,2) 25 (29,8)	0,45

7.1.2- Características Pre-quirúrgicas.

El CA 19-9 fue medido en todos los pacientes antes de tratamiento lo que permitió dividir el grupo en "Biológicamente límites" > 37 U/L (70,2%), y en "No biológicamente límites" < 37 U/L (29,8%), con una mediana de CA 19-9 de 374 U/L (RIQ. 114-1465) VS 8 U/L (RIQ. 2,5-23,3) respectivamente, observando diferencias estadísticamente significativas (p < 0,01).

Tabla 7.1.2.1 CA 19-9.

"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	
59 (70,2%)	25 (29,8%)	P
374 (114-1465)	8 (2,5-23,3)	< 0,01

Atendiendo al estadio clínico tumoral observamos que un 50% de la muestra se encuentra en T2, un 57,6% del grupo "Biológicamente límite" frente a un 32% del grupo "No biológicamente límite". Seguido del T3 un 30,5% frente a un 44% , y por último el T1 con un 11,9% frente a un 24% respectivamente. A pesar de observar una tendencia discretamente mayor en los T2 hacia el grupo "Biológicamente límite", el estadio clínico tumoral (cT) es similar en ambos grupos sin observar diferencias significativas entre ellos que pudieran implicar diferencia en el pronóstico (p 0,084). ***Tabla 7.1.2.2***

En el estadio clínico ganglionar (cN) de igual forma no se observaron diferencias significativas (p 0,7) entre ambos grupos. Entre los pacientes del grupo "Biológicamente límite" el 81% eran N0, 18,6% eran N1. En el grupo "No biológicamente límite" el 84% era N0 y el 16% N1. ***Tabla 7.1.2.2***

La distribución de la serie según el estadio clínico fue a favor del estadio IB con un 44% de todos los pacientes, seguida por el 23,8% del estadio IIA, un 17,9% del estadio IIB, y por último un 14,3% del estadio IA. Si se comparan ambos grupos de la muestra, no existen diferencias estadísticamente significativas, observando que los "Biológicamente límites" presentan un 10,2% en el estadio IA, un 50,8% en el estadio IB, un 20,3% en el IIA y un 18,6% en el IIB, frente a un 24%, 44%, 23,8% y 17,9% respectivamente en el grupo "NO biológicamente límite" (p 0,14). ***Tabla 7.1.2.2***

Tabla 7.1.2.2 Estadio clínico tumoral y ganglionar por grupos.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
ESTADIO CLÍNICO Y GANGLIONAR					
cT	T1	7 (11,9%)	6 (24%)	13 (15,5%)	0,084
	T2	34 (57,6%)	8 (32%)	42 (50%)	
	T3	18 (30,5%)	11 (44%)	29 (34,5%)	
cN	N0	48 (81,4%)	21 (84%)	69 (82,1%)	0,7
	N1	11 (18,6)	4 (16%)	15 (17,9%)	
ETADIAJE CLIÍNICO AL DIAGNOSTICO					
cTNM	IA (T1N0M0)	6 (10,2%)	6 (24%)	12 (14,3%)	0,14
	IB (T2N0M0)	30 (50,8%)	7 (28%)	37 (44%)	
	IIA (T3N0M0)	12 (20,3%)	8 (32%)	20 (23,8%)	
	IIB (T1-3N1M0)	11 (18,6%)	4 (16%)	15 (17,9%)	

Atendiendo a la localización del tumor se observó que la distribución fue homogénea en ambos grupos (p 0,61), y que la mayoría se situaban en la cabeza de páncreas en ambos grupos, constituyendo el 89,8% en los "Biológicamente límite" y 80% en los "No biológicamente límite" ***Tabla 6.1.2.4.***

En relación con el drenaje de la vía biliar previo tratamiento se observa una distribución homogénea entre ambos grupos, en un 57% de los pacientes incluidos en el grupo con CA19-9 elevado, necesitaron de prótesis biliar previo tratamiento, y un 43% no necesitaron de este procedimiento, frente a un 52% y un 48% respectivamente del grupo con CA 19-9 menor de 37U/L, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,66). Es importante aclarar que en el grupo biológicamente límite hay tres pacientes en los que no especificaba el procedimiento por lo que se contaron como valores perdidos.

El 25% de los pacientes con ADP incluidos en nuestra muestra recibieron tratamiento neoadyuvante con QT-RT, los esquemas de quimioterapia fueron varios, observando que un 50% recibieron tratamiento neoadyuvante con Tegafur, un 22,7% fueron tratados con gemcitabina +/- abraxane, un 18,2% con FOLFIRINOX, y el resto con otro tipo de esquemas no especificados. La

distribución de los pacientes que recibieron neoadyuvancia entre ambos grupos fue similar, observando un 24% de pacientes con tratamiento neoadyuvante en el grupo "Biológicamente límite", frente a un 28% en el grupo "No biológicamente límite", sin diferencias estadísticas entre ambos (p 0, 67). ***Tabla 6.1.2.4.***

En la siguiente tabla se resumen las últimas variables prequirúrgicas:

Tabla 6.1.2.4 Variables prequirúrgicas.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
Neoadyuvancia	Si No	14 (23,7) 45 (76,3)	7 (28) 18 (72)	21 (25) 63 (75)	0,67
Localización del tumor	Cabeza Cuerpo Cola	53 (89,8) 4 (6,8) 2 (3,4)	22 (88) 1 (4) 2 (8)	75 (89,3) 5 (6) 4 (4,8)	0,61
Prótesis biliar	Si No	32 (57,1) 24 (42,9)	13 (52) 12 (48)	45 (55,6) 36 (44,4)	0,66

7.1.3- Características quirúrgicas.

El 100% de los pacientes fueron tratados con cirugía oncológica radical, si analizamos el tipo de cirugía según la localización del tumor, en el 73,8% de los pacientes se realizó una DPC, en un 18% se realizó una pancreatectomía total, y en el 7,1% restante se realizó una pancreatectomía distal. La distribución entre el grupo de los "Biológicamente límite" y el grupo de los "No biológicamente límite" fue similar, 72,9% vs 76% en la DPC, 20,3% vs 16% en la pancreatectomía total, y 6,8% vs 8% respectivamente, sin observar diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,88).

De todos los pacientes sometidos a resección quirúrgica, en un 48,8% se realizó preservación pilórica frente a un 74,7% de los pacientes en los que no se realizó preservación pilórica, del 48,8%, un 17,2% pertenecían al grupo de "Biológicamente límite" y un 44% al grupo "No biológicamente límite", observando diferencias entre ambos grupos (p 0,01), el menor porcentaje de preservación pilórica en el grupo de CA 19-9 >37 U/L, podría estar relacionado con el peor pronóstico asignado a este grupo de pacientes.

La administración de RIO como método de sobreimpresión se aplicó al 32,1% de los pacientes de la serie; en el grupo “Biológicamente límite” al 28,8%, y en el grupo “No biológicamente límite” al 40% de los pacientes (p 0,31). La dosis total varió en función del tratamiento previo, del paciente y el aspecto tumoral, así como de la sospecha de margen afecto o no, oscilando entre 7,5 Gy a 15 Gy. Así pues en el grupo “Biológicamente límite” el 47,1% recibió una dosis de 12,5 Gy, el 29,4% de los pacientes recibió una dosis de 10 Gy, y el 23,5% restante recibió una dosis >12,5 Gy. Mientras que en el grupo “No biológicamente límite” el 80% recibió una dosis de 12,5 Gy, el 10% una dosis de 7,5 Gy, y el 10% restante una dosis > 12,5 Gy. Aunque no se objetivan diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (p 0, 06), se observa una tendencia a favor del grupo “No biológicamente límite” a recibir una dosis mas estándar de RIO (12,5 Gy).

En relación con la resección vascular debemos señalar que nos referimos a resecciones parciales y/o cuñas venosas, no existiendo en la serie pacientes con resecciones arteriales. Así pues, la necesidad de resección vascular sucedió en el 8,3% de los pacientes de toda la serie. El 8,5% en el grupo “Biológicamente límite” vs el 8% en el grupo “No biológicamente límite” con resección vascular. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,15).

Atendiendo al residuo tras resección, nos referimos a los márgenes quirúrgicos, siendo R0: resección completa macro y microscópica, R1: resección completa macroscópica con margen afecto microscópico (si existe la presencia de células tumorales a <1mm del borde de resección). Así pues, en esta serie observamos que no hubo diferencias significativas en la distribución de los márgenes de resección entre el grupo de “Biológicamente límite” y el grupo de “No biológicamente límite”, el 72,9% vs el 68% de R0, y el 27,1% frente al 32% de R1 respectivamente (p 0,27).

En la siguiente tabla se resumen las variables quirúrgicas: ***Tabla 7.1.3.1***

Tabla 7.1.3.1 Variables quirúrgicas.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
Tipo de procedimiento	DPC TOTAL DISTAL	43 (72,9) 12 (20,3) 4 (6,8)	19 (76) 4 (16) 2 (8)	62 (73,8) 16 (19) 6 (7,1)	0,88
Preservación pilórica	Si No	10 (17,2) 48 (82,8)	11 (44) 14 (56)	21 (48,8) 62 (74,7)	0,01
RIO	Si No	17 (28,8) 42 (71,2)	19 (40) 15 (60)	27 (32,1) 57 (67,9)	0,31
Resección vascular	Si No	5 (8,5) 54 (91,5)	2 (8) 23 (92)	7 (8,3) 77 (91,7)	0,15
Residuo	R0 R1	43 (72,9) 16 (27,1)	17 (68) 8 (32)	60 (71,4) 24 (28,6)	0,27

7.1.4- Características post-quirúrgicas.

La tasa de morbilidad fue del 52,4%, siendo del 52,5% en los pacientes "Biológicamente límite", y del 52% en los pacientes del grupo "No biológicamente límite", no observando diferencias estadísticas entre ambos (p 0,96).

La tasa de reintervención en estos pacientes fue de un 13,6% (8 pacientes) en el grupo "Biológicamente límite, del 16% (4 pacientes) en el grupo "No biológicamente límite, (p 0,74).

La morbimortalidad postoperatoria medida por la clasificación Clavien Dindo, no muestra diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (p 0,5), los tipos de complicaciones mas frecuentes en ambos grupos fueron el tipo II con un 14,5% en pacientes "Biológicamente límites" frente a 25,9% en pacientes con niveles de CA 19-9 <37U/L, y el tipo III con un 25,8% frente a un 14,8% respectivamente. A pesar de las tasas altas de complicaciones, en cuanto al tratamiento quirúrgico de las mismas, solo un 14% de la serie requirió de reintervención para su resolución.

La tasa global de mortalidad perioperatoria fue del 5,6%, siendo del 4,8% en el grupo "Biológicamente límite" y 7,4% en el grupo "No biológicamente límite. (p 0,5).

Atendiendo al ECOG postoperatorio observamos que un empeoramiento del estado funcional tras la cirugía sobre todo en pacientes del grupo "Biológicamente límite" estando un 15,3% de los pacientes en ECOG 0, un 44,1% en ECOG 1, un 35% en ECOG 2, un 3,4% en ECOG 3 y por último un 1,7% en ECOG 4, frente a un 55,6%, 5,6%, 33,3%, 5,6% y 0% respectivamente en grupo "No biológicamente límite", con diferencias estadísticamente significativas (p 0,002). ***Tabla 7.1.4.2*** **.** Como es de esperar en este tipo de cirugía donde la morbimortalidad es alta, la migración en el estado funcional se vio afectada hacia el deterioro del paciente, observando mayor diferencia en migración en el grupo "Biológicamente límite" con una perdida de ECO 0 de mas del 50%.

En la siguiente tabla se resumen las variables postquirúrgicas mencionadas:

Tabla 7.1.4.1 Variables postquirúrgicas.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
Complicaciones Postoperatorias	Si No	31 (52,5) 28 (47,5)	13 (52) 12 (48)	44 (52,4) 40 (47,6)	0,96
Reintervención quirúrgica	Si No	8 (13,6) 51 (86,4)	4 (16) 21 (84)	12 (14,3) 72 (85,7)	0,74
Morbilidad postoperatoria Clavien Dindo	No I II III IV V	28 (45,2) 1 (1,6) 9 (14,5) 16 (25,8) 5 (8,1) 3 (4,8)	12 (44,5) 1 (3,7) 7 (25,9) 4 (14,8) 1 (3,7) 2 (7,4)	40 (44,9) 2 (2,3) 16 (18) 20 (22,5) 6 (6,7) 5 (5,6)	0,5

Tabla 7.1.4.2 Migración del ECOG por grupos.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
ESTADO FUNCIONAL AL DIAGNOSTICO					
ECOG Preoperatorio	0 1 2	26 (44,1) 21 (35,6) 12 (20,3)	15 (60) 7 (28) 3 (12)	41 (48,8) 28 (33,3) 15 (17,9)	0,38
ESTADO FUNCIONAL POSTOPERATORIO					
ECOG Postoperatorio	0 1 2 3 4	9 (15,3) 26 (44,1) 21 (35,6) 2 (3,4) 1 (1,7)	10 (55,6) 1 (5,6) 6 (33,3) 1 (5,6) 0 (0)	19 (24,7) 27 (35,1) 27 (35,1) 3 (3,9) 1 (1,3)	0,002

En relación con el estadiaje postoperatorio (pTNM), si analizamos la distribución desglosada en la pT y pN, observamos una migración de pacientes a ambos extremos, repartidos de forma similar lo que no supone grandes diferencias entre ambos grupos de esta serie. Así pues el 15,5% de los T1 preoperatorio se convierte en 6% en el postoperatorio, el 50% de los T2 se convierte en un 28,6%, y el 34,5% de los T3 en un 48,8% tras la cirugía. Sin embargo aparece un 1,2% de pTis, un 7,1% de pT0 y un 8,3% de pT4. Siendo el pTis un 1,7%, el pT0 un 6,8%, y el pT4 un 10,2% de los pacientes del grupo "Biológicamente límite" comparado con un 0%, 8% y 4% respectivamente del grupo "No biológicamente límite", sin encontrar diferencias entre ambos grupos (p 0,52).

Atendiendo al análisis del pN, observamos de igual manera una migración ascendente de N en ambos grupos, apareciendo pacientes con N2 en un 11,9%, siendo un 10,2% en el grupo "Biológicamente límite" frente a un 16% del grupo "No biológicamente límite", sin diferencias entre ambos (p 0,25).

En la siguiente tabla se resumen las variables pT y pN postquirúrgicas:

Tabla 7.1.4.3 Variables postquirúrgicas.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
ESTADIO HISTOLÓGICO pT, pN					
pT	pTis	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,2)	0, 52
	pT0	4 (6,8)	2 (8)	6 (7,1)	
	pT1	2 (3,4)	3 (12)	5 (6)	
	pT2	18 (30,5)	6 (24)	24 (28,6)	
	pT3	28 (47,5)	13 (52)	41 (48,8)	
	pT4	6 (10,2)	1 (4)	7 (8,3)	
pN	pN0	28 (47,5)	15 (60)	43 (51)	0,25
	pN1	25 (42,4)	6 (24)	31 (36,9)	
	pN2	6 (10,2)	4 (16)	10 (11,9)	

En la distribución de la serie según el estadio histológico pTNM como es lógico también se observó migración de estadio entre los pacientes de ambos grupos, siendo el estadio mas frecuente en el postoperatorio el IIB con un

28,6% seguido del IIA con un 26,2%, predominado el IIB en el grupo "Biológicamente límite" con un 32,2% frente a un 20% del grupo "No biológicamente límite", en cambio pasa lo contrario en el estadio IIA predomina en el Grupo "No biológicamente límite con un 32% frente a un 23,7% del grupo "Biológicamente límite". Además observamos un donwstaging con respuesta tumoral del 8,3% de la serie y una respuesta completa del 7,1%, siendo el 6,8% de los pacientes del grupo con CA 19-9 elevado frente al 8% de los pacientes del grupo con CA 19-9 normal. Sin embargo, el 20,2% de los pacientes de la serie sufrió un upstaging a estadio avanzado, con una distribución igual en ambos grupos. Al analizar esta variable atendiendo a ambos grupos, no se muestran diferencias estadísticamente significativas (p 0,15).

Este fenómeno se podría explicar por infraestadificación radiológica al diagnóstico en el caso del ascenso de estadio, o por un evento añadido como el tratamiento neoadyuvante en el caso de descenso en el estadio, cuyo análisis se ve mas adelante.

En la siguiente tabla se resumen las variables pTNM postquirúrgicas:

Tabla 7.1.4.4 Variables postquirúrgicas estadiaje.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
ETADIAJE HISTOLÓGICO POR ANATOMOPATOLÓGICO (pTNM)					
pTNM	RPC (No tumor)	4 (6,8)	2 (8)	6 (7,1)	0,15
	0 (Tis N0M0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,2)	
	IA (T1N0M0)	1 (1,7)	4 (16)	5 (6)	
	IB (T2N0M0)	8 (13,6)	1 (4)	9 (10,7)	
	IIA (T3N0M0)	14 (23,7)	8 (32)	22 (26,2)	
	IIB (T1-3N1M0)	19 (32,2)	5 (20)	24 (28,6)	
	III (T1-3N2M0 o T4M0)	12 (20,3)	5 (20)	17 (20,2)	

7.1.4.1-Factores mal pronóstico histológico.

Analizando los factores de mal pronostico histológico, vemos que el 58,8% de los pacientes de esta serie presentaron ganglios (+).

El grado de diferenciación que predominó fue G2 con un 71,4%, seguido de G1 con 16,7%, y por último G3 con un 11,9%. La invasión vascular se observó en un 36,9%, y la perineural en un 53%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre ambos grupos "Biológicamente límite" y "No biológicamente límite".

Tabla 7.1.4.5 Variables postquirúrgicas.

		"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
		59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
Ganglios +/-	(+) (-)	31 (52,5) 28 (47,5)	10 (40) 15 (60)	41 (48,8) 43 (51,2)	0,29
Grado de diferenciación	G1 G2 G3	9 (15,3) 43 (72,9) 7 (11,9)	5 (20) 17 (68) 3 (12)	14 (16,7) 60 (71,4) 10 (11,9)	0,86
Invasión vascular	Si No	24 (40,7) 35 (59,3)	7 (28) 18 (72)	31 (36,9) 53 (63,1)	0,27
Invasión perineural	Si No	31 (53,4) 27 (46,6)	13 (52) 12 (48)	44 (53) 39 (47)	0,90

7.1.4.2-Variables oncológicas postoperatorias.

En relación al tratamiento adyuvante, el 50,6% de los pacientes recibieron quimioterapia tras resección quirúrgica, los esquemas utilizados fueron variables, observando que un poco mas de la mitad de los pacientes tratados con adyuvancia (55%) recibieron Tegafur +/- Gemcitabina, el 35% Gemcitabina +/- Abraxane, el 5% Folfirinox y el resto otros esquemas no especificados. La distribución de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante entre el grupo "Biológicamente límite" y "No biológicamente límite fue similar, 49,1% vs 54,2% respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas (p 0,67).

En el 49,4% de los pacientes (40 casos) de la serie completa, no se administró la adyuvancia por diversos motivos: comorbilidad severa, edad avanzada del paciente, negativa del paciente o criterio individualizado:

decisión adoptada de forma conjunta en el comité multidisciplinar de tumores.

Solo el 35,8% de los pacientes recibieron tratamiento con RT adyuvante, con dosis que variaron entre 36 y 50,4 Gy. Así pues no se observaron diferencias entre ambos grupos (p 0,22), con un 31,6% de los pacientes del grupo "Biológicamente límite" comparado con 45,8% en el grupo "No biológicamente límite".

Atendiendo a la recidiva tumoral vemos que el 78,6% de la muestra presenta algún tipo de recidiva, observando una tendencia mayor en el grupo "Biológicamente límite" con un 83,1% frente a un 68% del grupo "No biológicamente límite" aunque sin demostrar diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (p 0,12).

Si analizamos el tipo de recidiva, vemos que el 42,9% de la serie presenta recidiva local, observando una tendencia mas fuerte a esta en el grupo con CA 19-9 >37 U/L, con un 49,2% frente a un 28% de los pacientes con CA 19-9 <37 U/L (p 0,07). Sin embargo en relación con la recidiva a distancia (71,4%), no se observan diferencias significativas en la distribución entre ambos grupos. Así pues un 72,9% en el grupo "Biológicamente límite" y un 60% en el grupo "No biológicamente límite" presentan recidiva sistémica (p 0,65).

En la siguiente tabla se resumen las variables oncológicas postoperatorias:

Tabla 7.1.4.6 Variables postquirúrgicas.

			"Biológicamente límites"	"No biológicamente límites"	Total	
			59 (70,2%)	25 (29,8%)	84 (100%)	P
Tratamiento Adyuvante	QT	Si No	28 (49,1) 29 (50,9)	13 (54,2) 11 (45,8)	41 (50,6) 40 (49,4)	0,67
	RT	Si No	18 (31,6) 39 (68,4)	11 (45,8) 13 (54,2)	29 (35,8) 52 (64,2)	0,22
Recidiva tumoral	Si No		49 (83,1) 10 (16,9)	17 (68) 8 (32)	66 (78,6) 18 (21,4)	0,12
Recidiva Local	Si No		29 (49,2) 30 (50,8)	7 (28) 18 (72)	36 (42,9) 48 (57,1)	0,07
Recidiva a distancia	Si No		43 (72,9) 16 (27,1)	17 (68) 8 (32)	60 (71,4) 24 (28,6)	0,65

7.1.5- Características de la progresión oncológica.

Se comparó la supervivencia de los pacientes con niveles de marcador tumoral (CA 19-9) elevados al diagnóstico, biológicamente límites, frente a los pacientes con niveles de CA 19-9 normales considerados de mejor pronóstico.

7.1.5.1- Supervivencia global.

La mediana de SG en el grupo "Biológicamente límite" fue de 17 meses vs 24 meses en el grupo "No biológicamente límite", encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,030) ***Tabla 7.1.5.1.***

La supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años fue del 59,3%, 23,1% y 16% en el grupo con CA 19-9 elevado, frente al 76%, 32% y 28% del grupo con CA 19-9 normal. ***Gráfico 7.1.5.1***

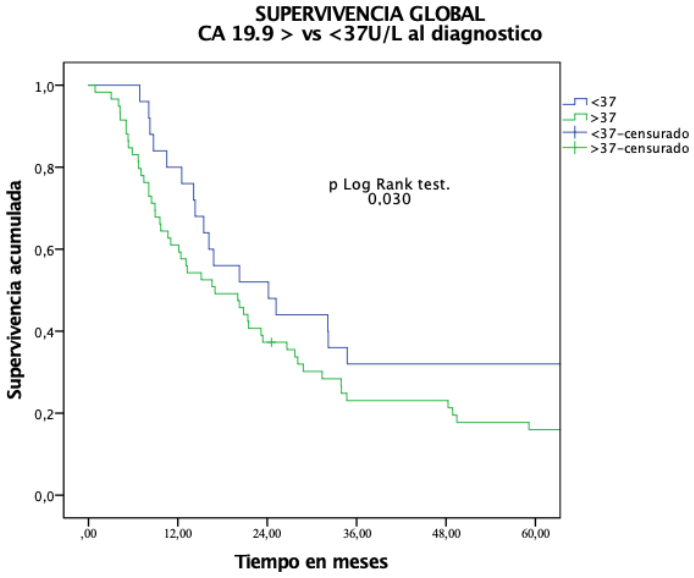


Gráfico 7.1.5.1 SG "Biológicamente límite vs "No biológicamente límite"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con CA19-9 >37U/L tienen un riesgo de muerte 1,8 veces mayor con respecto al grupo CA19-9 <37, HR: 1,79 IC 95% [1,05 – 3,07]) (p 0,032).

7.1.5.2- Supervivencia libre de enfermedad.

La mediana de SLE en el grupo "Biológicamente límite" fue de 11 meses vs 14 meses en el grupo "No biológicamente límite", encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,040) ***Tabla 7.1.5.1.***

La supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años fue del 43%, 22,5% y 6,6% en el grupo con CA 19-9 elevado, frente al 60%, 39,6% y 17,6% del grupo con CA 19-9 normal ***Gráfico 7.1.5.2***

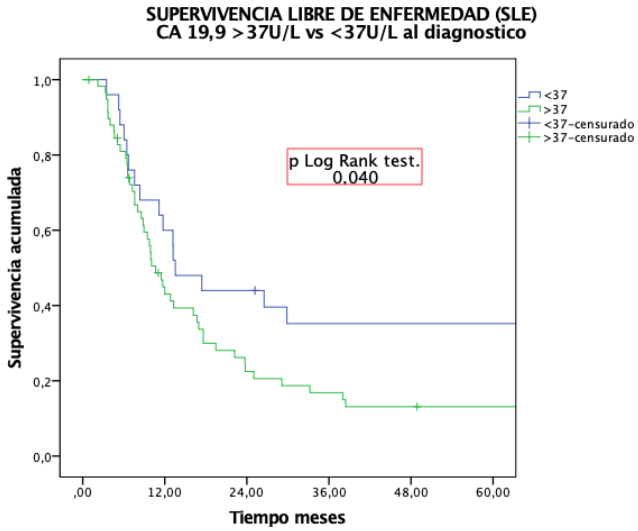


Gráfico 7.1.5.2 SLE "Biológicamente límite vs "No biológicamente límite"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con CA19-9 >37U/L tienen un riesgo de recidiva 1,8 veces mayor con respecto al grupo CA19-9 <37, HR: 1,80 IC 95% [1,01 – 3,18]) (p 0,043).

7.1.5.3-Supervivencia libre de recidiva local.

La SLRL fue del 62,1% al año, y del 37,3% a los tres y cinco años en el grupo con CA 19-9 elevado comparado con 75% y 39,6% respectivamente en el grupo con CA 19-9 normal, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,054) ***Tabla 7.1.5.1.***

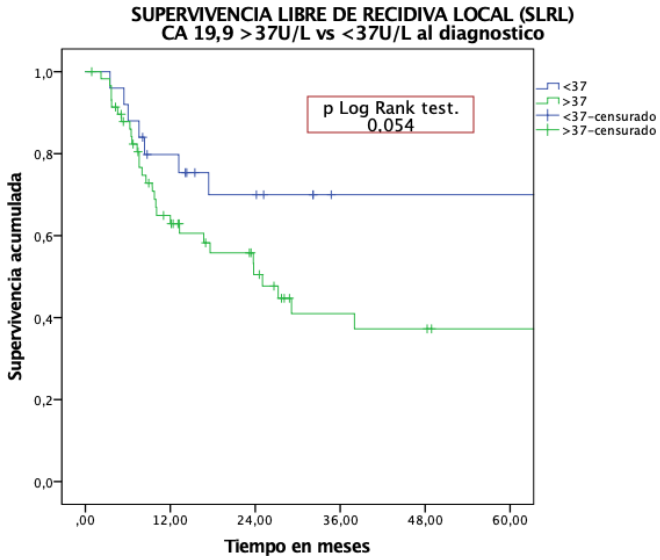


Gráfico 7.1.5.3 SLRL "Biológicamente límite vs "No biológicamente límite"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de recidiva entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con CA19-9 >37U/L tienen un mayor riesgo de recidiva local con respecto al grupo CA19-9 <37, HR: 2,22 IC 95% [0,96 – 5,04]) (p 0,06).

Tabla 7.1.5.1. **SG, LE, y LRL. "Biológicamente límite" VS "No biológicamente límite".**

	Kaplan-Meier				**Cox**	
	12 meses (%) EE	**36 meses (%) EE**	**60meses (%) EE**	**p Log-Rank test**	**HR (IC 95%)**	**p**
SG						
CA 19,9 <37U/L	76 (0,85)	32 (0,93)	28 (0,90)	0,030	1	0,032
CA 19,9 >37 U/L	59,3 (0,64)	23,1 (0,53)	16 (0,48)		1,79 (1,05 – 3,07)	
SLE						
CA 19,9 <37 U/L	60 (0,58)	39,6 (0,99)	17,6 (0,13)	0,040	1	0,043
CA 19,9 >37 U/L	43 (0,66)	22,5 (0,55)	6,6 (0,52)		1,79 (1,02 - 3,18)	
SLRL						
CA 19,9 <37 U/L	75 (0,88)	70 (0,96)	70 (0,96)	0,054	1	0,06
CA 19,9 >37 U/L	62,1 (0,66)	37,3 (0,79)	37,3 (0,79)		2,22 (0,96- 5,04)	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLRL: supervivencia libre de recidiva local.

7.2 Biológicamente límite “NEO” vs “NO NEO”

7.2.1- Características clínicas y demográficas.

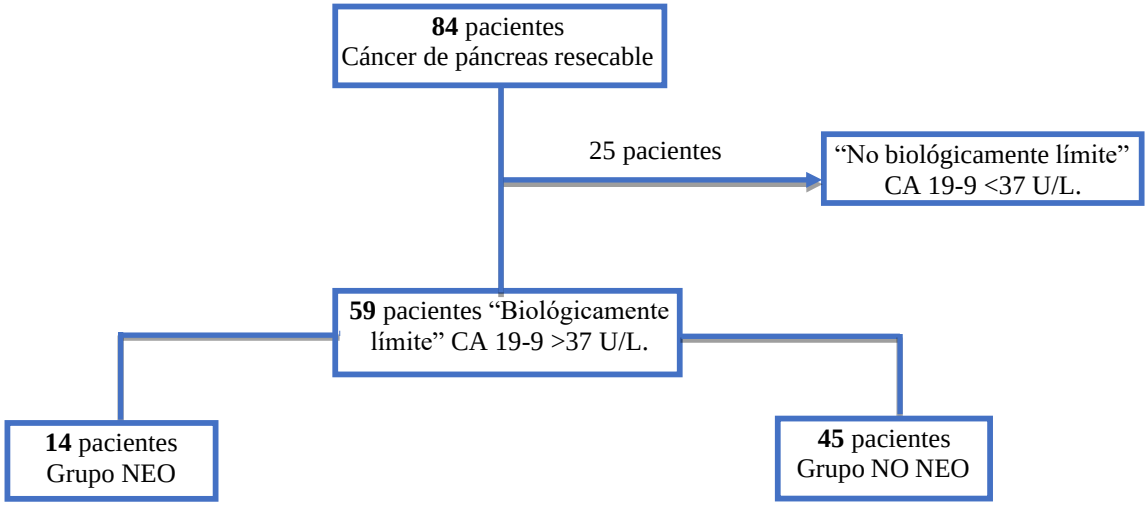


Figura. 7.2.1.1 Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el análisis “Bilógicamente límites”

El 61% de esta serie eran varones, y el 39% mujeres, con una distribución por sexo en ambos grupos de forma homogénea, no observando diferencias significativas (p 0,73). La media de edad en el grupo “NEO” fue de 66 años (+/-10 años), y de 65 años (+/-10,4 años) en el grupo “No NEO”, de forma similar en ambos grupos (p 0,78).

Casi el 68% de esta serie debuta con ictericia, un 57,1% de los pacientes del grupo “NEO” vs 71,1% del grupo “No NEO” (p 0,35), con una media de bilirrubina de 3,4 mg/dl (+/- 6,5) vs 5,3 mg/dl (+/-9) respectivamente, no observando diferencias entre ambos grupos (p 0,39).

Tabla 7.2.1.1 Variables demográficas.

	“NEO”	“No NEO”	
	14 (23,7%)	45 (76,3%)	P
Edad	66 (10,0)	65 (10,4)	0,78
Bilirrubina	3,4 (RIQ. 1,05-7,5)	5,3 (RIQ. 1,3-10,3)	0,39
Hb	12,8 (1,5)	13,3 (1,7)	0,34

La distribución según el estado funcional ECOG de toda esta serie muestra que el 44,1% de los pacientes presentan ECOG 0 al diagnóstico, seguido del 35,6% con ECOG 1, y solo un 20% de ECOG 2, distribuidos en cada

categoría de forma homogénea tanto en el grupo "NEO" como en el "No NEO", no observando diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,99).

El 35,7% de los pacientes con neoadyuvancia presentaron anemia al diagnóstico, frente a un 13,3% de los pacientes "No NEO".

En relación con la perdida de peso de >15%, solo el 32,2% (19 pacientes) de la muestra presentó esta condición, siendo un 50% de los pacientes del grupo "NEO", comparado con un 26,7 del grupo "No NEO".

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estas variables.

Tabla 7.2.1.2 Variables demográficas.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
Sexo	Varón Mujer	8 (57,1) 6 (42,9)	28 (62,2) 17 (37,8)	36 (61) 23 (39)	0,73
ECOG	0 1 2	6 (42,9) 5 (35,7) 3 (21,4)	20 (44,4) 16 (35,6) 9 (20)	26 (44,1) 21 (35,6) 12 (20,3)	0,99
Ictericia	Si No	8 (57,1) 6 (42,9)	32 (71,1) 13 (28,9)	40 (67,8) 19 (32,2)	0,35
Anemia	Si No	5 (35,7) 9 (64,3)	6 (13,3) 39 (86,7)	11 (18,6) 48 (81,4)	0,11
Perdida de Peso	<15% >15%	7 (50) 7 (50)	33 (73,3) 12 (26,7)	40 (67,8) 19 (32,2)	0,12

7.2.2- Características Pre-quirúrgicas.

El CA 19-9 antes de tratamiento fue elevado en todos los pacientes. Se observó una mediana de 146 U/L (RIQ. 59,3-648) en el grupo de neoadyuvancia, comparado con 464 U/L (RIQ. 136-2054) en el grupo sin neoadyuvancia con una p 0,05, demostrando diferencias estadísticas entre ambos grupos en relación con el CA 19-9, probablemente debido a la mayor cantidad de muestra en el grupo "No NEO".

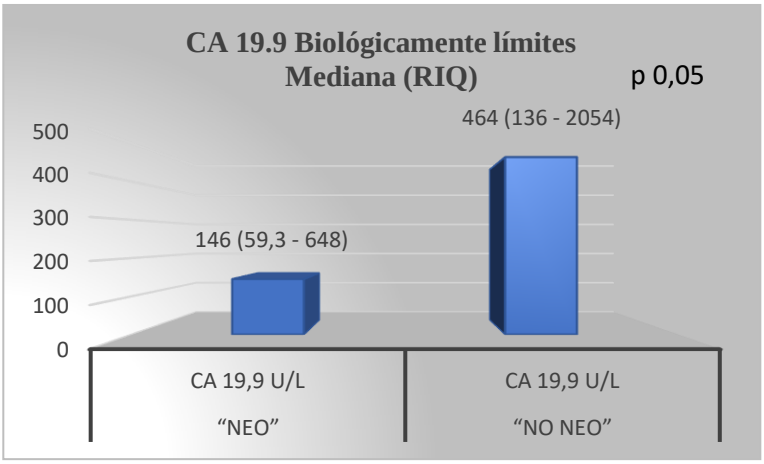


Gráfico 7.2.2.1 CA 19-9 al diagnostico "NEO" vs "No NEO" en biológicamente límite.

Una segunda medición del CA 19-9 se realizó tras neoadyuvancia sólo en el grupo "NEO" observando una tendencia a la normalización con una media de CA 19-9 de 14,5U/L (RIQ. 12,5 - 46,3). Diez pacientes (71,4%) de los que recibieron neoadyuvancia normalizaron el biomarcador.

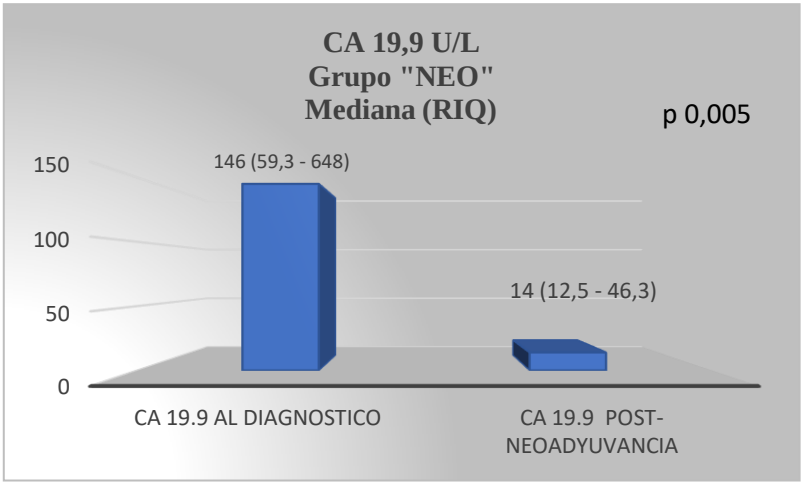


Gráfico 7.2.2.2 CA 19-9 pre y post neoadyuvancia en el grupo "NEO"

En relación con el estadio clínico tumoral observamos que el 50% de los pacientes del grupo "NEO" se encuentran en estadio cT1-2, y el otro 50% en estadio cT3, comparado con el grupo "No NEO" en el que se observa que en un 75,5% de los pacientes se encuentra en estadio preoperatorio cT1-2, y solo un 24,4% en estadio cT3, aunque no se muestran diferencias estadísticamente significativas (0,20), el grupo "No NEO" presenta mayor proporción de pacientes en estadios mas tempranos.

Atendiendo al estadio clínico ganglionar el 79% de los pacientes del grupo "NEO" presentaron sin afectación ganglionar cN0, mientras que el 21% restante presentaron un estadio clínico ganglionar N1, frente a un 82% y 18% respectivamente del grupo "No NEO", sin diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,71).

La distribución de la serie según el cTNM, fue mayor en el estadio IB con un 50,8% de la muestra, seguida del estadio IIA con un 20,3%, un 18,6 en el estadio IIB, y por último un 10,2% en el estadio IA. La comparación entre ambos grupos muestra que tanto en el grupo "NEO como en el grupo "No NEO" la distribución fue similar, observando un 71,4% de IB-IIA vs 71,2% respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p 0,38).

En la siguiente tabla se resume el estadio clínico en ambos grupos.

Tabla 7.2.2.1 Estadiaje cTNM pretratamiento en el grupo "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
ESTADIO CLÍNICO Y GANGLIONAR					
cT	T1	1 (7,1)	6 (13,3)	7 (11,9)	0,20
	T2	6 (42,9)	28 (62,2)	34 (57,6)	
	T3	7 (50)	11 (24,4)	18 (30,5)	
cN	N0	11 (78,6)	37 (82,2)	48 (81,4)	0,71
	N1	3 (21,4)	8 (17,8)	11 (18,6)	
ETADIAJE CLIÍNICO AL DIAGNOSTICO POR TAC					
cTNM	IA (T1N0M0)	1 (7,1)	5 (11,1)	6 (10,2)	0,38
	IB (T2N0M0)	5 (35,7)	25 (55,6)	30 (50,8)	
	IIA (T3N0M0)	5 (35,7)	7 (15,6)	12 (20,3)	
	IIB (T1-3N1M0)	3 (21,4)	8 (17,8)	11 (18,6)	

Atendiendo a la localización del tumor, el 90% de los biológicamente límites presentaron el tumor en la cabeza del páncreas, seguido del 6,8% en el cuerpo, y un 3,4% en la cola. Observamos diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre el grupo "NEO" vs " No NEO",

siendo el 78,6% vs 93,3% en la cabeza de páncreas, el 21,4% vs 2,2% en el cuerpo, y el 0% vs 4,4% en la cola, respectivamente (p 0,05).

En relación con el drenaje biliar previo más del 50% de los pacientes con CA 19-9 elevado necesitaron prótesis pretratamiento, siendo el 71,4% en el grupo que recibió neoadyuvancia, y 52,4% en el grupo de cirugía de entrada, sin apreciar diferencias estadísticas entre ambos (p 0,35).

Tabla 7.2.2.2 Localización del tumor y prótesis biliar pretratamiento "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
Localización del tumor	Cabeza Cuerpo Cola	11 (78,6) 3 (21,4) 0 (0)	42 (93,3) 1 (2,2) 2 (4,4)	53 (89,8) 4 (6,8) 2 (3,4)	0,05
Prótesis biliar	Si No	10 (71,4) 4 (28,6)	22 (52,4) 20 (47,6)	32 (57,1) 24 (42,9)	0,35

7.2.3- Características quirúrgicas.

El 73% de los pacientes de esta serie fueron trataos con DPC, un 20% con pancreatectomía total y solo un 7% con pancreatectomía distal. En el análisis comparativo de la distribución entre ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas, observando un 64,3% de DPC en el grupo que recibió tratamiento neoadyuvante frente a un 75,6% en el grupo sin neoadyuvancia, un 28,6% vs 17,8% de pancreatectomía total, y un 7,1% vs 6,7% de pancreatectomía distal, respectivamente (p 0,68).

De todos los pacientes sometidos a resección quirúrgica del grupo "NEO" solo en el 15,4% se realizó preservación pilórica, de forma similar en el grupo "No NEO" en solo el 17,8%, no observando diferencias entre ambos grupos (p 0,84).

En relación con la radioterapia intraoperatoria como parte de tratamiento multimodal e intensificado en el grupo de neoadyuvancia, observamos que se ha realizado en casi todos los pacientes con una proporción del 93% del grupo "NEO", frente a un 8,9% del grupo "No NEO", observando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p <0,001).

De igual forma que en la serie previa al referirnos a resección vascular nos referimos a resecciones parciales y/o cuñas venosas, en ningún caso se

realiza resecciones grandes y/o arteriales. Así pues la necesidad de resección vascular sucedió en el 14,3% del grupo "NEO", y 6,7% del grupo "No NEO" frente al 85,7% y 93,3% respectivamente, sin diferencias entre ambos grupos (p 0,58).

Aunque sin diferencias significativas entre el grupo de neoadyuvancia y el grupo de cirugía de entrada, se aprecia una tendencia mayor a residuo negativo es decir R0 a favor del primero, siendo un 85,7% vs 68,9% respectivamente. Si analizamos el residuo microscópico es decir el R1 observamos una tendencia contraria a favor del grupo "NEO" siendo un 14,3% en este grupo vs 31,1% en el grupo "No NEO" (p 0,21).

En la siguiente tabla se resumen las variables quirúrgicas:

Tabla 7.2.3.1 Variables quirúrgicas "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
Tipo de procedimiento	DPC TOTAL DISTAL	9 (64,3) 4 (28,6) 1 (7,1)	34 (75,6) 8 (17,8) 3 (6,7)	43 (72,9) 12 (20,3) 4 (6,8)	0,68
Preservación pilórica	Si No	2 (15,4) 11 (84,6)	8 (17,8) 37 (82,2)	10 (17,2) 48 (82,8)	0,84
RIO	Si No	13 (92,9) 1 (7,1)	4 (8,9) 41 (91,1)	17 (28,8) 42 (71,2)	< 0,001
Resección vascular	Si No	2 (14,3) 12 (85,7)	3 (6,7) 42 (93,3)	5 (8,5) 54 (91,5)	0,58
Residuo	R0 R1	12 (85,7) 2 (14,3)	31 (68,9) 14 (31,1)	43 (72,9) 16 (27,1)	0,21

7.2.4- Características postquirúrgicas.

En relación con las características postoperatorias de la serie comenzamos por analizar la tasa de complicaciones postquirúrgicas en general, siendo del 50% en el grupo "NEO" comparada con el 53,3% del grupo "No NEO", sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,82).

Atendiendo a la morbimortalidad medida por la clasificación Clavien Dindo, observamos que el 53,3% de los pacientes con tratamiento neoadyuvante presentó algún tipo de complicación, siendo el mas frecuente en este grupo el tipo II con un 26,7%**.** De forma similar el 55,3% del grupo que fue sometido a cirugía de entrada presentó algún tipo de complicación dentro de esta

clasificación, siendo el más frecuente en este grupo el tipo III con un 32% (p 0,15).

La tasa de reintervención general fue del 14%, siendo un 7,1% en el grupo "NEO" vs un 16% en el grupo "No NEO", sin diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,66).

La tasa global de mortalidad perioperatoria fue de 4,8%, un paciente en el grupo de neoadyuvancia (6,6%), y dos pacientes en el grupo de cirugía de entrada (4,2%), sin observar diferencias estadísticas (p 0,15).

Si analizamos el estado funcional postoperatorio de los pacientes de esta serie observamos una migración del ECOG en ambos grupos, siendo más marcado en el grupo de cirugía de entrada. El grupo "NEO" experimenta una discreta migración con deterioro del estado funcional del paciente de un 7,2% en el ECOG 0, de un 7,1% en el ECOG 1, con un aumento del 14,3% en el ECOG 3. En el grupo "No NEO" se observó mayor diferencia en la migración del estado funcional, viéndose de igual forma afectada hacia el deterioro del paciente, pasando de un ECOG 0 de 44,4% preoperatorio a un 8,9% en el postoperatorio, subiendo un 13% en el ECOG 1, y un 15% en el ECOG 2, además se observa la aparición en el 4,4% del ECOG 3, Y del 2,25 del ECOG 4. El análisis comparativo no muestra diferencias entre ambos grupos en relación con esta variable (p 0,14). ***Tabla 7.2.4.2***

Tabla 7.2.4.1 Variables post-quirúrgicas "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
Complicaciones Postoperatorias	Si No	7 (50) 7 (50)	24 (53,3) 21 (46,7)	31 (52,5) 28 (47,5)	0,82
Reintervención quirúrgica	Si No	1 (7,1) 13 (92,9)	7 (15,6) 38 (84,4)	8 (13,6) 51 (86,4)	0,66
Morbilidad postoperatoria Clavien Dindo	No I II III IV V	7 (46,7) 0 (0) 4 (26,7) 1 (6,7) 2 (13,3) 1 (6,6)	21 (44,7) 1 (2,1) 5 (10,6) 15 (32) 3 (6,4) 2 (4,2)	28 (45,2) 1 (1,6) 9 (14,5) 16 (25,8) 5 (8,1) 3 (4,8)	0,15

Tabla 7.2.4.2 Migración del ECOG "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
ESTADO FUNCIONAL AL DIAGNOSTICO					
ECOG Preoperatorio	0	6 (42,9)	20 (44,4)	26 (44,1)	0,99
	1	5 (35,7)	16 (35,6)	21 (35,6)	
	2	3 (21,4)	9 (20)	12 (20,3)	
ESTADO FUNCIONAL POSTOPERATORIO					
ECOG Postoperatorio	0	5 (35,7)	4 (8,9)	9 (15,3)	0,14
	1	4 (28,6)	22 (48,9)	26 (44,1)	
	2	5 (35,7)	16 (35,6)	21 (35,6)	
	3	0 (0)	2 (4,4)	2 (3,4)	
	4	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	

Atendiendo exclusivamente al estadio "T" anatomopatológico obtenido tras analizar la pieza quirúrgica post-cirugía la distribución fue la siguiente: En toda la muestra se encontraron 4 pacientes con pRC, todos ellos fueron en el grupo "NEO" representando un 28,6% de pT0, frente al 0% de pT0 en el grupo "No NEO".

En el grupo NEO el 7,1% se clasificaron como pT1, el 35,7% fueron pT2 y el 28,6% pT3, frente al 2,2% de pT1, 28,9% de pT2, 53,3% de pT3 y 13,3% de pT4 en el grupo de "No NEO", encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,013).

El downstaging tumoral se observó en el grupo "NEO" con una respuesta favorable a la neoadyuvancia en el 28,6% sobre todo a expensas de los estadios T2 con un descenso del 7,2%, y de T3 con un descenso del 21,4%. Al contrario, en el grupo "No NEO" se observó un empeoramiento en la clasificación en el 42,2% de los pacientes. Lo que supone un empeoramiento en la distribución de los pacientes en estadios más avanzados como pT3 del 28,9% apareciendo el estadio pT4 en el 13,3%.

En relación con la clasificación pN, observamos que en el grupo que recibió neoadyuvancia el 78,6% de los pacientes se mantienen en pN0, el 7,1% en pN1 observando una discreta migración a pN2 del 14,3% frente al 37,8% de pN0, el 53,3% de pN1 y el 8,9% de pN2, observando una migración con empeoramiento en la clasificación N en el 44,4% de los pacientes del grupo que no recibió tratamiento neoadyuvante, con diferencias significativas en la comparación en la distribución del pN entre ambos grupos, a favor de la

neoadyuvancia. En la distribución de la serie según el estadio histológico pTNM como es lógico también se observó migración de estadio entre los pacientes de ambos grupos. Los estadios más frecuentes en el grupo con neoadyuvancia fueron el IB y IIA con un 21,4% cada uno comparado con un 11,1% y 24,4% respectivamente del grupo de cirugía de entrada. En cambio, el estadio más frecuente en el grupo sin neoadyuvancia es el IIB con un 40% frente al 7,1% en el grupo con tratamiento neoadyuvante. Tanto en el grupo "NEO" como en el grupo "No NEO" se observa una progresión en la estadificación a estadio III, siendo el 14,3% vs 22,2% respectivamente. Al analizar esta variable, se demuestran diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,002).

En la siguiente tabla se resumen las variables del estadio clínico patológico:

Tabla 7.2.4.3 pTNM en ambos grupos "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
ESTADIO HISTOLÓGICO pT, pN					
pT	pTis	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	0, 013
	pT0	4 (28,6)	0 (0)	4 (6,8)	
	pT1	1 (7,1)	1 (2,2)	2 (3,4)	
	pT2	5 (35,7)	13 (28,9)	18 (30,5)	
	pT3	4 (28,6)	24 (53,3)	28 (47,5)	
	pT4	0 (0)	6 (13,3)	6 (10,1)	
pN	pN0	11 (78,6)	17 (37,8)	28 (47,5)	0,004
	pN1	1 (7,1)	24 (53,3)	25 (42,4)	
	pN2	2 (14,3)	4 (8,9)	6 (10,2)	
ETADIAJE HISTOLÓGICO POR ANATOMOPATOLÓGICO (pTNM)					
pTNM	pRC (No tumor)	4 (28,6)	0 (0)	4 (6,8)	0,002
	0 (Tis N0M0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	
	IA (T1N0M0)	1 (7,1)	0 (0)	1 (1,7)	
	IB (T2N0M0)	3 (21,4)	5 (11,1)	8 (13,6)	
	IIA (T3N0M0)	3 (21,4)	11 (24,4)	14 (23,7)	
	IIB (T1-3N1M0)	1 (7,1)	18 (40)	19 (32,2)	
	III (T1-3N2M0 o T4M0)	2 (14,3)	10 (22,2)	12 (20,3)	

7.2.4.1- Factores mal pronóstico histológico.

Analizando los factores de mal pronóstico histológico, vemos que el 62,2% del grupo "No NEO" presenta ganglios (+), frente al 21,4% del grupo que recibió neoadyuvancia con diferencias significativas entre ambos (p 0,008). Además, si analizamos otros factores de mal pronóstico histológico observamos diferencias estadísticas en la invasión vascular a favor de los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, quienes presentaron un 7,1% de invasión vascular en la anatomía patológica comparada con un 51,1% en el grupo sin neoadyuvancia (p 0,003).

El grado de diferenciación que predomina en la serie es el G2 con un 72%, seguida de G1 con 15,3% y por último G3 con un 11,9%. La invasión perineural se observa en un 35,7% del grupo "NEO" vs un 59,1% del grupo "No NEO". No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre ambos grupos.

Tabla 7.2.4.4 Factores de mal pronóstico histológico en ambos grupos "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
Ganglios +/-	(+) (-)	3 (21,4) 11 (78,6)	28 (62,2) 17 (37,8)	31 (52,5) 28 (47,5)	0,008
Grado de diferenciación	G1 G2 G3	3 (21,4) 10 (71,4) 1 (7,1)	6 (13,3) 33 (73,3) 6 (13,3)	9 (15,3) 43 (72,9) 7 (11,9)	0,66
Invasión vascular	Si No	1 (7,1) 13 (92,9)	23 (51,1) 22 (48,9)	24 (40,7) 35 (59,3)	0,003
Invasión perineural	Si No	5 (35,7) 9 (64,3)	26 (59,1) 18 (40,9)	31 (53,4) 27 (46,6)	0,12

7.2.4.2- Variables oncológicas postoperatorias.

En relación con el tratamiento adyuvante el 50,9% de la muestra si ha recibido algún tipo de tratamiento posquirúrgico. El tratamiento adyuvante con quimioterapia lo recibieron en el 49,1% de los pacientes en general, siendo un 46,2% en el grupo "NEO" vs un 50% en el grupo "No NEO", sin observar diferencias entre ambos. Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas (p 0,005) en la radioterapia como tratamiento adyuvante, administrado en el 40,9% de los pacientes sin tratamiento neoadyuvante, comparado con el 0% en el grupo de tratamiento neoadyuvante.

En el 49,1% de los pacientes, no se administró la adyuvancia por diversos motivos: comorbilidad severa, edad avanzada del paciente, negativa del paciente o criterio individualizado: decisión adoptada de forma conjunta en el comité multidisciplinar de tumores.

Atendiendo a la recidiva tumoral en un 83,1% de la serie se observa algún tipo de recidiva, con una proporción similar entre ambos grupos, siendo un 78,6% en el grupo " NEO" vs el 84,4% en el grupo "No NEO"

Si analizamos el tipo de recidiva, vemos que la recidiva a distancia es similar en ambos grupos, un 71,4% de los pacientes en el grupo con neoadyuvancia, frente a 73,3% del grupo sin neoadyuvancia. Ambas variables mencionadas previamente no muestran diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Sin embargo, atendiendo a la recidiva local, si se observan diferencias significativas en la distribución entre ambos grupos (p 0,018). Así pues un 21,4% de los pacientes que recibieron neoadyuvancia, frente a un 57,8% de los que no recibieron neoadyuvancia, recidivaron en forma local.

Tabla 7.2.4.5 Variables post-quirúrgicas "NEO vs "No NEO"

			"NEO"	"No NEO"	Total	
			14 (23,7%)	45 (76,3%)	59 (100%)	P
Tratamiento Adyuvante	QT	Si No	6 (46,2) 7 (53,8)	22 (50) 22 (50)	28 (49,1) 29 (50,9)	0,80
	RT	Si No	0 (0) 13 (100)	18 (40,9) 26 (59,1)	18 (31,6) 39 (68,4)	0,005
Recidiva tumoral	Si No		11 (78,6) 3 (21,4)	38 (84,4) 7 (15,6)	49 (83,1) 10 (16,9)	0,68
Recidiva Local	Si No		3 (21,4) 11 (78,6)	26 (57,8) 19 (42,2)	29 (49,2) 30 (50,8)	0,018
Recidiva a distancia	Si No		10 (71,4) 4 (28,6)	33 (73,3) 12 (26,7)	43(72,9) 16 (27,1)	0,88

7.2.5- Características de la progresión oncológica.

Se comparó la supervivencia de quienes recibieron neoadyuvancia, frente a quienes fueron sometidos a cirugía de entrada tras el diagnóstico de resecabilidad, en el grupo de pacientes "Biológicamente límites".

7.2.5.1- Supervivencia global.

La mediana de SG en el grupo “NEO” fue de 31,4 meses vs 13,1 meses en el grupo “No NEO”, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,006) ***Tabla 7.2.5.1***.

La supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años fue del 78,6%, 47,6% y 31,7% en el grupo con tratado con neoadyuvancia, frente al 53,3%, 15,6% y 8,9% del grupo sin neoadyuvancia ***Gráfico 7.2.5.1.***

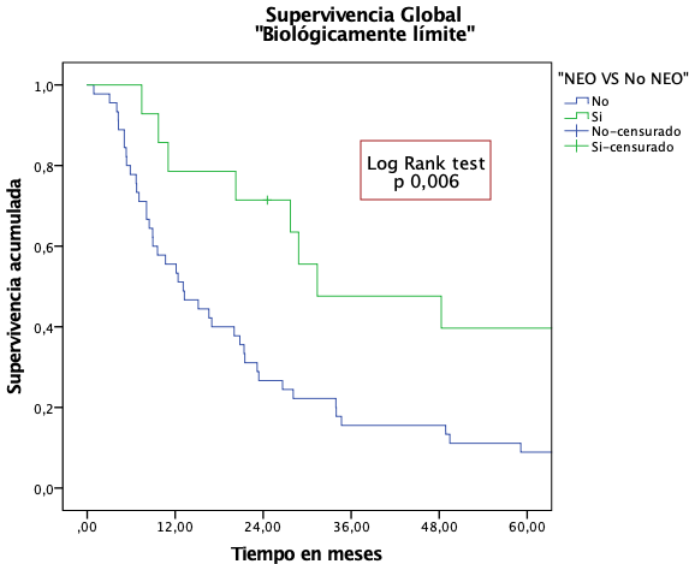


Gráfico 7.2.5.1 SG Biológicamente límite “NEO vs No NEO”

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia tienen una reducción del 62% en la tasa de mortalidad con respecto al grupo sin neoadyuvancia, HR: 0,38 IC 95% [0,20 – 0,79]) (p 0,008).

7.2.5.2- Supervivencia libre de enfermedad.

La mediana de SLE en el grupo “NEO” fue de 22,2 meses vs 9,5 meses en el grupo “No NEO”, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,013) ***Tabla 7.2.5.1***.

La supervivencia global a 1 año fue del 78%, y 31,2% a 3 años y 5 años en el grupo con tratado con neoadyuvancia, frente al 29,1%, 12,1% y 9,7% del grupo sin neoadyuvancia ***Gráfico 7.2.5.2.***

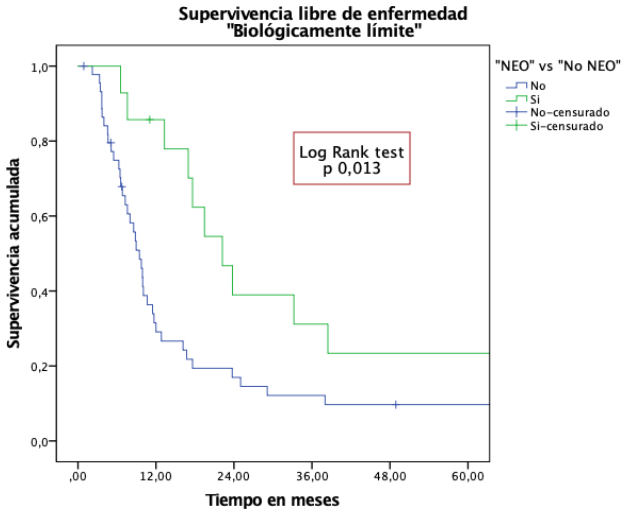


Gráfico 7.2.5.2. SLE Biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia tienen una reducción en la tasa de recidiva del 58%, HR: 0,42 IC 95% [0,21 – 0,85]) (p 0,016).

7.2.5.3- Supervivencia libre de recidiva local.

La SLRL a 1 año fue del 92,3%, y del 75,5% a los 3 y 5 años en el grupo tratado con neoadyuvancia, frente al 53%, 27,5% y 22% del grupo sin neoadyuvancia, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,005) ***Tabla 7.2.5.1***.

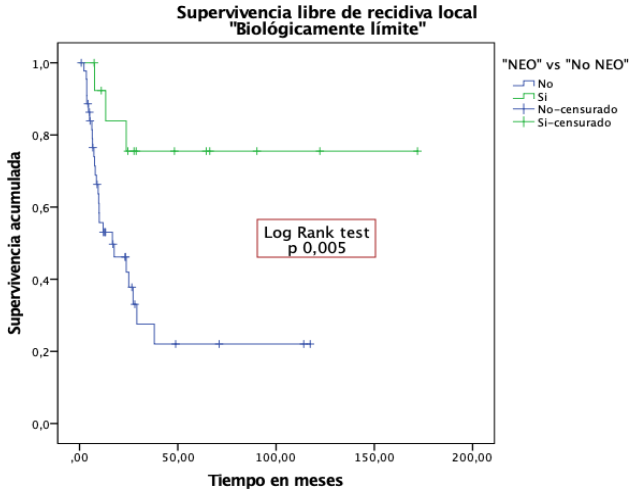


Gráfico 7.2.5.3. SLRL Biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia tienen una reducción del 79% en la recidiva local con respecto al grupo sin neoadyuvancia, HR: 0,21 IC 95% [0,06 – 0,69]) (p 0,010).

Tabla 7.2.5.1. **SG, LE, y LRL. Neoadyuvancia en "Biológicamente límite"**

	Kaplan-Meier				**Cox**	
	12 meses (%) EE	**36 meses (%) EE**	**60meses (%) EE**	**p Log-Rank test**	**HR (IC 95%)**	**p**
SG						
Neoadyuvancia						
Si	78,6 (0,11)	47,6 (0,14)	31,7 (0,13)	0,006	0,38 (0,20 – 0,79)	0,008
No	53,3 (0,074)	15,6 (0,054)	8,9 (0,042)		1	
SLE						
Neoadyuvancia						
Si	78 (0,11)	31,2 (0,13)	31,2 (0,13)	0,013	0,42 (0,21 – 0,85)	0,016
No	29,1 (0,70)	12,1(0,51)	9,7 (0,46)		1	
SLRL						
Neoadyuvancia						
Si	92,3 (0,074)	75,5 (0,12)	75,5 (0,12)	0,005	0,21 (0,06 – 0,69)	0,010
No	53 (0,079)	27,5 (0,089)	22 (0,086)		1	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLRL: supervivencia libre de recidiva local.

7.2.6- Análisis multivariado.

7.2.6.1- Supervivencia global.

En el modelo multivariante explicativo final en el grupo biológicamente límite, el análisis mediante regresión de Cox multivariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronósticos seleccionados que cumplían todos los criterios (Neoadyuvancia, ganglios (+), residuo quirúrgico (R0-R1), CA 19-9 (mediana <>374), e infiltración vascular) se mostró que la neoadyuvancia es el único factor pronóstico protector independiente y estadísticamente significativo para la supervivencia global, Con una reducción del 65% en el riesgo de muerte para pacientes tratados con neoadyuvancia frente al grupo que no la recibe, HR: 0,35 IC 95% [0,15 – 0,81]) (p 0,01). ***Tabla 7.2.6.1.***

Tabla 7.2.6.1. "Biológicamente límite" Análisis Multivalente Explicativo para Supervivencia global (SG)				
	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,35	0,15	0,81	0,013
Ganglios (+)	1,42	0,74	2,70	0,29
Residuo (R0)	0,72	0,37	1,41	0,33
CA 19-9 (<374 U/L)	0,90	0,51	1,59	0,71
Infiltración vascular	0,6	0,38	1,27	0,23

7.2.6.2- Supervivencia libre de enfermedad.

En el modelo multivariante explicativo final en el grupo biológicamente límite, el análisis mediante regresión de Cox multivariante de la supervivencia libre de enfermedad en función de los principales factores pronósticos seleccionados que cumplían todos los criterios (Neoadyuvancia, ganglios (+), residuo quirúrgico (R0-R1), CA 19-9 (mediana <>374), e infiltración vascular) se mostró que la neoadyuvancia es un factor pronóstico protector con tendencia a la significación estadística para la supervivencia libre de enfermedad, Con una reducción del 62% en el riesgo de recidiva global de la enfermedad para pacientes tratados con neoadyuvancia frente al grupo que no la recibe, HR: 0,48 IC 95% [0,21 – 1,10]) (p 0,08). ***Tabla 7.2.6.2.***

Tabla 7.2.6.2. "Biológicamente límite" Análisis Multivariante Explicativo para Supervivencia libre de enfermedad (SLE)				
	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,48	0,21	1,10	0,08
Ganglios (+)	1,87	0,93	3,74	0,078
Residuo (R0)	0,70	0,33	1,46	0,34
CA 19-9 (<374 U/L)	1,12	0,61	2,09	0,71
Infiltración vascular	0,76	0,40	1,43	0,39

7.2.6.3- Supervivencia libre de recidiva local.

En el modelo multivariante explicativo final en el grupo biológicamente límite, el análisis mediante regresión de Cox multivariante de la supervivencia libre de recidiva local en función de los principales factores pronósticos seleccionados que cumplían todos los criterios (Neoadyuvancia, ganglios (+), residuo quirúrgico (R0-R1), CA 19-9 (mediana <>374), e infiltración vascular) se mostró que la neoadyuvancia es el único factor pronóstico independiente y estadísticamente significativo para la supervivencia libre de recidiva local, actuando como protector frente a quienes no reciben neoadyuvancia, con una reducción relativa del 79% en la tasa de recidiva local, HR: 0,21 IC 95% [0,06 – 0,78]) (p 0,02). ***Tabla 7.2.6.3.***

Tabla 7.2.6.3. "Biológicamente límite"
Análisis Multivalente Explicativo para Supervivencia libre de recidiva local (SLRL)

	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,21	0,06	0,78	0,02
Ganglios (+)	1,03	0,42	2,50	0,96
Residuo (R0)	1,11,	0,45	2,73	0,83
CA 19-9 (<374 U/L)	0,99	0,46	2,11	0,97
Infiltración vascular	0,96	0,44	2,08	0,91

7.3 No biológicamente límite "NEO" vs "No NEO"

7.3.1- Características clínicas y demográficas.

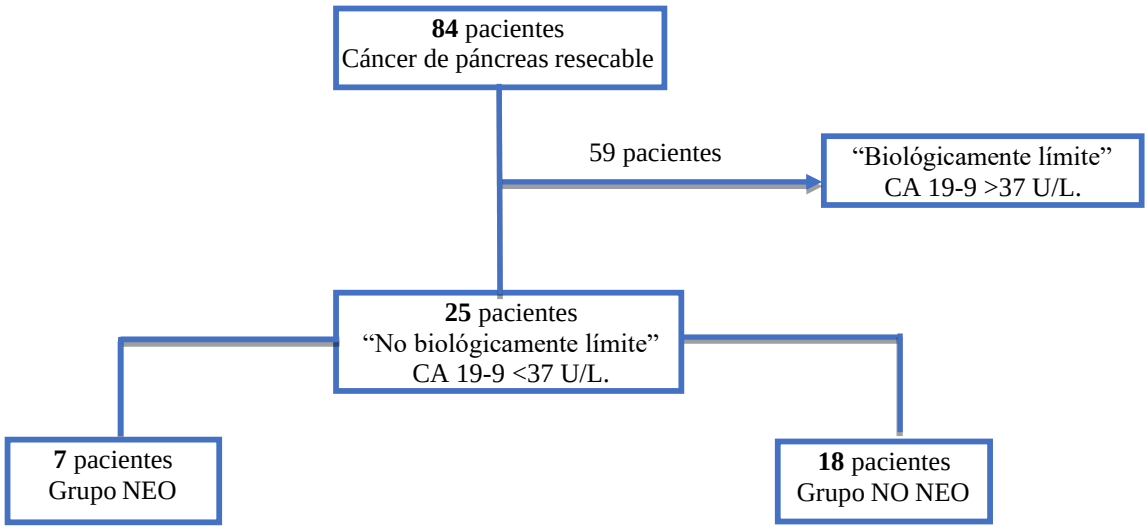


Figura. 7.3.1.1 Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el análisis "No bilógicamente límites"

El género que predomina en el grupo con neoadyuvancia fue el sexo femenino con un 71,4% frente a un 27,8% en el grupo con cirugía de entrada, en cambio en el sexo masculino pasa lo contrario predominando este en el grupo "No NEO" con 72,2% frente al 28,6% del grupo "NEO", mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,05). La mediana de edad fue similar en ambos grupos, siendo de 62,2 años (+/- 12,4 años) en el grupo "NEO", y 64,1 años (+/- 11,9 años) en el grupo "No NEO", sin diferencias significativas (p 0,72).

Atendiendo a estado funcional al diagnóstico observamos que el 100% de los pacientes del grupo "NEO" presentan un ECOG 0 comparado con el 44,4% de los pacientes del grupo "No NEO", seguido de 38,9% de ECOG 1 y el 16,7% de pacientes en este grupo con ECOG 2, observando diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre ambos grupos (p 0,04).

Solo el 39% de los pacientes del grupo sin neoadyuvancia presentó anemia al diagnóstico frente a ningún paciente en el grupo con terapia neoadyuvante de inicio, observando diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,05). La

media de Hb al diagnóstico fue de 12,8 (+/- 1,89) vs 13,4 (+/- 0,8) respectivamente (p 0,39).

En las siguientes tablas se resumen las variables demográficas:

Tabla 7.3.1.1 Variables demográficas.

	"NEO"	"No NEO"	
	7 (28%)	18 (72%)	P
Edad	62,2 (12,4)	64,1 (11,9)	0,72
Bilirrubina	4,7 (RIQ. 0,9-18)	5,6 (RIQ. 2,2-13,1)	0,97
Hb	13,4 (0,8)	12,8 (1,89)	0,39

El 68% de los pacientes de esta serie debuta con ictericia, siendo un 57,1% en el grupo "NEO" vs el 72,2% en el grupo "No NEO", con una mediana de bilirrubina de 4,7 vs 5,6 respectivamente, (p 0,97).

En relación con la pérdida de peso de >15% al diagnóstico, solo el 24% (6 pacientes) de la muestra presentó esta condición, siendo un 42,9% de los pacientes del grupo "NEO, comparado con un 16,7% del grupo "No NEO" (p 0,17).

Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estas últimas variables.

En las siguientes tablas se resumen las variables demográficas:

Tabla 7.3.1.2 Variables demográficas.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
Sexo	Varón Mujer	2 (28,6) 5 (71,4)	13 (72,2) 5 (27,8)	15 (60) 10 (40)	0,045
ECOG	0 1 2	7 (100) 0 (0) 0 (0)	8 (44,4) 7 (38,9) 3 (16,7)	15 (60) 7 (28) 3 (12)	0,039
Ictericia	Si No	4 (57,1) 3 (42,9)	13 (72,2) 5 (27,8)	17 (68) 8 (32)	0,47
Anemia	Si No	0 (0) 7 (100)	7 (38,9) 11 (61,1)	7 (28) 18 (72)	0,05
Perdida de Peso	<15% >15%	4 (57,1) 3 (42,9)	15 (83,3) 3 (16,7)	19 (76) 6 (24)	0,17

7.3.2- Características Pre-quirúrgicas.

Al igual que los otros grupos en esta serie todos los pacientes fueron evaluados con estudio de imagen y biopsia con confirmación histológica. El tipo histológico de toda la serie de pacientes fue de adenocarcinoma.

Todos los pacientes de esta serie presentaron CA 19-9 <37 U/L al diagnóstico, con una mediana de 7 (RIQ. 1-24) en el grupo "NEO" frente a 10,5 (RIQ. 3-23,1) en el grupo "No NEO" sin observar diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,44).

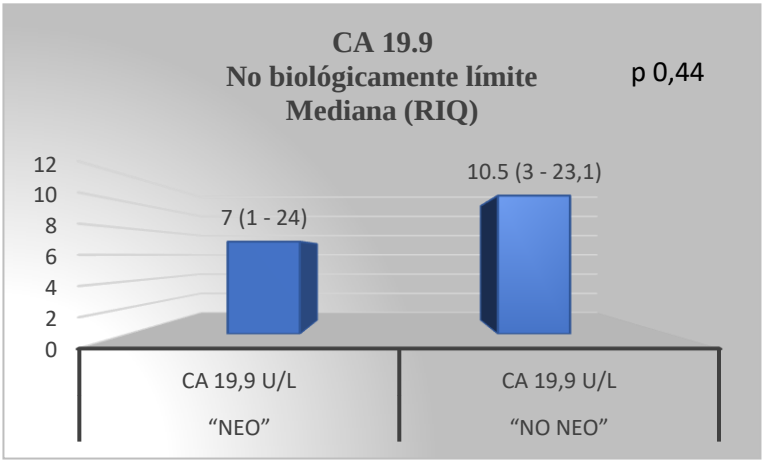


Gráfico 7.3.2.1 CA 19-9 "No biológicamente límite". "NEO" vs "No NEO".

Una segunda medición del CA 19-9 se realizó tras neoadyuvancia solo en el grupo "NEO" sin observar elevación mas allá del rango de corte, con una mediana de CA 19-9 de 3 U/L (RIQ. 1,5 – 11,5).

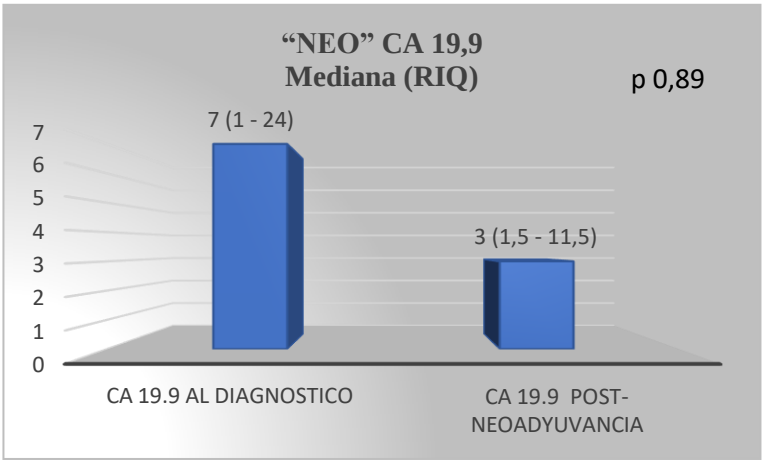


Gráfico 7.3.2.2 CA 19-9 "No biológicamente límite". "Pre y Post Neoadyuvancia".

Atendiendo al estadio clínico tumoral observamos que el 57,1% de los pacientes tratados con neoadyuvancia se encuentran en estadio cT3 al diagnostico, seguido del 42,9% en estadio cT2 y ningún paciente en estadio cT1, comparado con el 38,9%, 27,8% y 33,3% respectivamente de los pacientes del grupo que no recibió neoadyuvancia y fue sometida a cirugía de entrada. Aunque no se observan diferencias significativas en la distribución de los pacientes por estadios entre ambos grupos, se puede apreciar que el grupo "NEO" tiene tendencia a tener más pacientes en estadios más elevados (p 0,98).

En relación con el estadio clínico ganglionar cN, el 84% de los pacientes de esta serie no presentan afectación ganglionar en el estadiaje clínico cN 0, siendo el 71,4% del grupo "NEO" vs EL 88,9% del grupo "No NEO", mientras que el restante 28,6% vs 11,1% respectivamente, se clasificó como cN 1, sin mostrar diferencias estadísticas (p 0,28).

La distribución de la serie según el cTNM, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,13), observando que en el grupo "NEO" el estadio mas frecuente fue el IB con un 42,9%, seguido del IIA y IIB cada uno con un 28,6%, sin embrago no se observaron pacientes de este grupo en el estadio IA. En cambio en el grupo "No NEO" los estadios más frecuentes fueron el IA y IIA con un 33,3% cada uno, seguido del IB con un 22,2 de los pacientes, y por último el estadio IIB con un 11,1%. ***Tabla 7.3.2.1***

En relación con la localización del tumor el 88% de la serie presentó un ADP de cabeza pancreática, seguida de un 8% en cola y un 4% en cuerpo. Básicamente el 100% de los pacientes del grupo tratado con neoadyuvancia presentaron el tumor en la cabeza del páncreas, frente al 83,3% en el grupo de cirugía de entrada, este último grupo también presento un 11,1% en la cola y un 5,6% en el cuerpo. A pesar de ello no se observaron diferencias significativas en la distribución según la localización del tumor entre ambos grupos (p 0,34). ***Tabla 7.3.2.2***

En la siguiente tabla se resume el estadio clínico TNM en los "No biológicamente límites" según "NEO" vs "No NEO":

Tabla 7.3.2.1 Estadiaje cTNM pretratamiento en el grupo "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
ESTADIO CLÍNICO Y GANGLIONAR					
cT	T1	0 (0)	6 (33,3)	6 (24)	0,98
	T2	3 (42,9)	5 (27,8)	8 (32)	
	T3	4 (57,1)	7 (38,9)	11 (44)	
cN	N0	5 (71,4)	16 (88,9)	21 (84)	0,28
	N1	2 (28,6)	2 (11,1)	4 (16)	
ETADIAJE CLIÍNICO AL DIAGNOSTICO POR TAC					
cTNM	IA (T1N0M0)	0 (0)	6 (33,3)	6 (24)	0,13
	IB (T2N0M0)	3 (42,9)	4 (22,2)	7 (28)	
	IIA (T3N0M0)	2 (28,6)	6 (33,3)	8 (32)	
	IIB (T1-3N1M0)	2 (28,6)	2 (11,1)	4 (16)	

La necesidad de prótesis para drenaje biliar previo al tratamiento se observó en el 42,9% de los pacientes del grupo "NEO" comparada con el 55,6% del grupo "No NEO", sin observar diferencias entre ambos (p 0,56).

En la siguiente tabla se resume la localización del tumor y prótesis:

Tabla 7.3.2.2 Localización del tumor y prótesis biliar pretratamiento "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
Localización del tumor	Cabeza Cuerpo Cola	7 (100) 0 (0) 0 (0)	15 (83,3) 1 (5,6) 2 (11,1)	22 (88) 1 (4) 2 (8)	0,34
Prótesis biliar	Si No	3 (42,9) 4 (57,1)	10 (55,6) 8 (44,4)	13 (52) 12 (48)	0,56

7.3.3- Características quirúrgicas.

El 76% de los pacientes fueron sometidos a duodenopancreatectomía cefálica, en el 16% se realizó una duodenopancreatectomía total y en un 8% una distal. De toda la muestra solo en un 44% se realizó preservación pilórica.

En relación con la resección vascular solo se observó este evento en los pacientes del grupo que no recibieron neoadyuvancia, en un 11,1% (2 pacientes).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos de las variables mencionadas previamente.

Atendiendo a la RIO, esta se realizó en el 100% de los pacientes del grupo "NEO" y solo en un 16,7% del grupo "No NEO" observando diferencias entre ambos grupos (p <0,01).

Si analizamos el residuo tras la resección observamos que todavía existe un 44,4% de R1 en el grupo de cirugía de entrada, mientras que en el grupo de neoadyuvancia previa a cirugía, todos los pacientes fueron R0, comparado con el 55,6% de los pacientes sin neoadyuvancia, mostrando diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,01).

Tabla 7.3.3.1 Variables quirúrgicas "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
Tipo de procedimiento	DPC TOTAL DISTAL	6 (85,7) 1 (14,3) 0 (0)	13 (72,2) 3 (16,7) 2 (11,1)	19 (76) 4 (16) 2 (8)	0,48
Preservación pilórica	Si No	3 (42,9) 4 (57,1)	8 (44,4) 10 (55,6)	11 (44) 14 (56)	0,94
RIO	Si No	7 (100) 0 (0)	3 (16,7) 15 (83,3)	10 (40) 15 (60)	<0,01
Resección vascular	Si No	0 (0) 7 (100)	2 (11,1) 16 (88,9)	2 (8) 23 (92)	0,24
Residuo	R0 R1	7 (100) 0 (0)	10 (55,6) 8 (44,4)	17 (68) 8 (32)	0,01

7.3.4- Características postquirúrgicas.

En relación con las características postoperatorias observamos que un 52% de los pacientes de la muestra presentaron complicaciones, siendo mayor en el grupo "No NEO" 56% comparado con el 43% del grupo NEO, sin diferencias entre ambos grupos (p 0,57).

La mortalidad perioperatoria de esta serie esta determinada por el grupo sin neoadyuvancia, observando un 10% (2 pacientes) en este grupo comparado con ningún paciente en el grupo tratado con neoadyuvancia, sin apreciar diferencias significativas (p 0,31).

En relación con las complicaciones según Clavien Dindo, el 42,9% de los pacientes del grupo NEO fueron del tipo II, sin embrago en el grupo No NEO las complicaciones mas frecuentes fueron el tipo II con un 20% en el tipo III con un 20% sin diferencias entre ambos grupos (p 0,31). La tasa de reintervención fue del 22% en el grupo de no neoadyuvancia, comparada con el 0% de reintervención de los pacientes del grupo NEO. (p 0,17).

Si analizamos el estado funcional de estos pacientes, vemos que existe una discreta migración en el estado funcional en el grupo "NEO" pasando en un 14% a ECOG 2, sin embargo, en el grupo "No NEO" la migración de estado funcional es más evidente, con un 29% a ECOG 2 y un 9,1% a ECOG 3. Cabe aclarar que en el grupo de no neoadyuvancia existen 7 pacientes en los que no se determinó el ECOG postoperatorio por falta de información. El análisis comparativo no muestra diferencias entre ambos grupos en relación con esta variable (p 0,15) ***Tabla 7.3.4.2***.

Tabla 7.3.4.1 Variables post-quirúrgicas "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
Complicaciones Postoperatorias	Si No	3 (42,9) 4 (57,1)	10 (55,6) 8 (44,4)	13 (52) 12 (48)	0,57
Reintervención quirúrgica	Si No	0 (0) 7 (100)	4 (22,2) 14 (77,8)	4 (16) 21 (84)	0,17
Morbilidad postoperatoria Clavien Dindo	No I II III IV V	4 (57,1) 0 (0) 3 (42,9) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	8 (40) 1 (5) 4 (20) 4 (20) 1 (5) 2 (10)	12 (44,4) 1 (3,7) 7 (25,9) 4 (14,8) 1 (3,7) 2 (7,4)	0,31

En la siguiente tabla se resumen el estado funcional pre. y post-tratamiento:

Tabla 7.3.4.2 Migración del ECOG en No biológicamente límite "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
ESTADO FUNCIONAL AL DIAGNOSTICO					
ECOG Preoperatorio	0 1 2	7 (100) 0 (0) 0 (0)	8 (44,4) 7 (38,9) 3 (16,7)	15 (60) 7 (28) 3 (12)	0,039
ESTADO FUNCIONA POST-TRATAMIENTO					
ECOG Postoperatorio	0 1 2 3	6 (85,7) 0 (0) 1 (14,3) 0 (0)	4 (36,4) 1 (9,1) 5 (45,5) 1 (9,1)	10 (55,6) 1 (5,6) 6 (33,3) 1 (5,6)	0,15

Atendiendo al estadio histopatológico de la pieza quirúrgica, si nos referimos al estadio "pT", observamos un dowstaging en el grupo "NEO" de un 14% a pT1, y de un 28,6% a pT0, en probable relación con la respuesta a tratamiento con neoadyuvancia recibido. Sin embargo, en el grupo "No NEO" se observó un empeoramiento en el estadio "pT", observando un aumento de pT3 en un 17% y la aparición de pT4 en el 5,6% de lo pacientes de este grupo. A pesar de observar tendencia a favor del tratamiento neoadyuvante en esta variable no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, probablemente debido a una muestra pequeña (p 0,17).

De la misma forma si analizamos el "pN" postratamiento, vemos que el grupo tratado con neoadyuvancia seguida de cirugía, presenta un 100% de pN0, observando un downstaging de aproximadamente el 29%, comparado con el empeoramiento en estadio "pN" del grupo que fue sometido a cirugía de entrada, en el que observamos una caída de casi a la mitad, de 89% preoperatorio al 44,4% de pN0 tras el análisis de la pieza quirúrgica. Al realizar el análisis comparativo en la distribución del pN se observan diferencias significativas entre ambos grupos, a favor de la neoadyuvancia (p 0,02).

En la siguiente tabla se resumen el estadiaje patológico TNM:

Tabla 7.3.4.3 Estadio pT-pN, en No biológicamente límite "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
ESTADIO HISTOLÓGICO pT, pN					
pT	pT0	2 (28,6)	0 (0)	2 (8)	0,17
	pT1	1 (14,3)	2 (11,1)	3 (12)	
	pT2	1 (14,3)	5 (27,8)	6 (24)	
	pT3	3 (42,9)	10 (55,6)	13 (52)	
	pT4	0 (0)	1 (5,6)	1 (4)	
pN	pN0	7 (100)	8 (44,4)	15 (60)	0,02
	pN1	0 (0)	6 (33,3)	6 (24)	
	pN2	0 (0)	4 (22,2)	4 (16)	
ETADIAJE HISTOLÓGICO POR ANATOMOPATOLÓGICO (pTNM)					
pTNM	pRC (No tumor)	2 (28,6)	0 (0)	2 (8)	0,01
	IA (T1N0M0)	1 (14,3)	3 (16,7)	4 (16)	
	IB (T2N0M0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (4)	
	IIA (T3N0M0)	3 (42,9)	5 (27,8)	8 (32)	
	IIB (T1-3N1M0)	0 (0)	5 (27,8)	5 (20)	
	III (T1-3N2M0 o T4M0)	0 (0)	5 (27,8)	5 (20)	

En la distribución de la serie según el estadio histológico pTNM también se observó migración de estadio entre los pacientes de ambos grupos, observando un 28,6% de pRC y el 72,4% restante en estadios IA, IB y IIA en el grupo que recibió neoadyuvancia, al contrario de lo que ocurre en el grupo que no recibe neoadyuvancia en el que se observa un aumento en la distribución en estadios más avanzados, siendo un 44,5% de pacientes en estadios IA y IIA, sin pacientes en estadios IIB, y un 55,6% de pacientes en estadios IIB y III, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,01).

7.3.4.1- Factores mal pronóstico histológico.

Analizando los factores de mal pronóstico histológico, vemos que el 55,6% del grupo "No NEO" presenta ganglios (+) tras el análisis de la pieza, comparado con el grupo "No NEO" donde no se observan ganglios positivos en ningún paciente, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,01). Sin embargo, si analizamos otros factores de mal pronóstico histológico como el grado de diferenciación, invasión perineural, e invasión vascular, no se aprecian diferencias en la distribución entre ambos grupos.

Tabla 6.3.4.4 Factores de mal pronóstico histológico en ambos grupos "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
Ganglios +/-	(+) (-)	0 (0) 7 (100)	10 (55,6) 8 (44,4)	10 (40) 15 (60)	0,01
Grado de diferenciación	G1 G2 G3	1 (14,3) 6 (85,7) 0 (0)	3 (16,7) 12 (66,8) 3 (16,7)	4 (16) 18 (72) 3 (12)	0,40
Invasión vascular	Si No	1 (14,3) 6 (85,7)	6 (33,3) 12 (66,7)	7 (28) 18 (72)	0,34
Invasión perineural	Si No	2 (28,6) 5 (71,4)	11 (61,1) 7 (38,9)	13 (52) 12 (48)	0,14

7.3.4.2- Variables oncológicas postoperatorias.

En relación con el tratamiento adyuvante el 58,8% del grupo NEO recibe tratamiento adyuvante, frente al 42,9%del grupo No NEO, un 42,9% de quimioterapia adyuvante y un 14,3% de radioterapia, frente a 58,8% de quimioterapia y 58,8% de radioterapia respectivamente, observando solo diferencias estadísticas en la distribución en el tratamiento con radioterapia (p 0,05).

En el 45,8% de los pacientes, no se administró el tratamiento adyuvante por diversos motivos: comorbilidad severa, edad avanzada del paciente, negativa del paciente o criterio individualizado: decisión adoptada de forma conjunta en el comité multidisciplinar de tumores.

Atendiendo a la recidiva tras tratamiento quirúrgico se observa menos recidiva global en el grupo que recibió neoadyuvancia con el 28,6% frente al 83,3% del grupo de cirugía de entrada (p 0,008). No observando ningún paciente del primer grupo con recidiva local y solo el 28,6% de recidiva a

distancia, comparado con el 38,9% y 83,3% respectivamente en el grupo sin neoadyuvancia. Así pues se observó menos recidiva tanto a nivel local como

a distancia en el grupo NEO, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,05) (p 0,008).

En la siguiente tabla se resumen las variables postquirúrgicas:

Tabla 6.3.4.5 Variables post-quirúrgicas "NEO vs "No NEO"

			"NEO"	"No NEO"	Total	
			7 (28%)	18 (72%)	25 (100%)	P
Tratamiento Adyuvante	QT	Si No	3 (42,9) 4 (57,1)	10 (58,8) 7 (41,2)	13 (54,2) 11 (45,8)	0,47
	RT	Si No	1 (14,3) 6 (85,7)	10 (58,8) 7 (41,2)	11 (45,8) 13 (54,2)	0,047
Recidiva tumoral	Si No		2 (28,6) 5 (71,4)	15 (83,3) 3 (16,7)	17 (68) 8 (32)	0,008
Recidiva Local	Si No		0 (0) 7 (100)	7 (38,9) 11 (61,1)	7 (28) 18 (72)	0,05
Recidiva a distancia	Si No		2 (28,6) 5 (71,4)	15 (83,3) 3 (16,7)	17 (68) 8 (32)	0,008

7.3.5- Características de la progresión oncológica.

Se comparó la supervivencia de quienes recibieron neoadyuvancia, frente a quienes fueron sometidos a cirugía de entrada tras el diagnostico de resecabilidad, en el grupo de pacientes con CA 19-9 <37U/L.

7.3.5.1- Supervivencia global.

La mediana de SG en el grupo "NEO" fue de 65,9 meses vs 16,2 meses en el grupo "No NEO", sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos pero con una tendencia a la significación (test Log Rank p=0,08) ***Gráfico 7.3.5.1.***

La supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años fue del 85,7%, 57,1% y 42,9% en el grupo con tratado con neoadyuvancia, frente al 72,2% a 1 año y 22,2% a 3 y 5 años del grupo sin neoadyuvancia ***Tabla 7.3.5.1.***

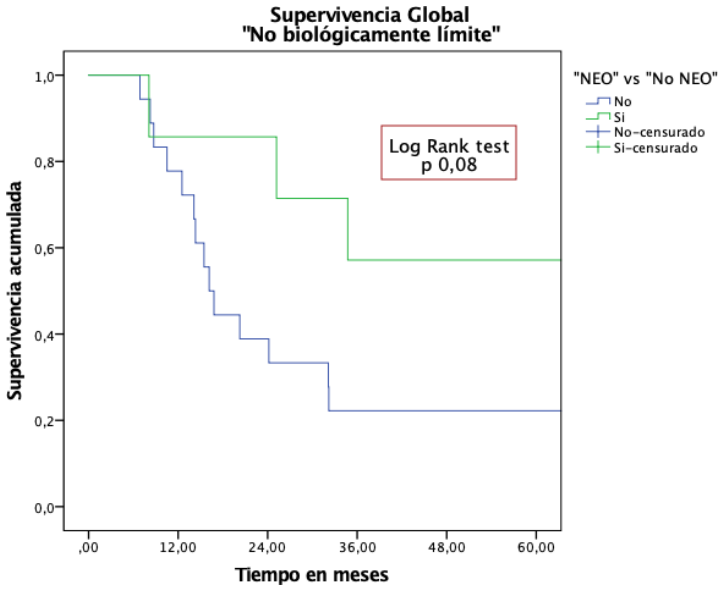


Gráfico 7.3.5.1. SG No biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. El grupo NEO presenta una reducción del 61% en la tasa de mortalidad, HR: 0,39 IC 95% [0,13 – 1,18]) (p 0,09).

7.3.5.2- Supervivencia libre de enfermedad.

La SLE a 1 año fue del 85,7%, y del 71,4% a los 3 y 5 años en el grupo tratado con neoadyuvancia, frente al 50% y 22,2% respectivamente del grupo sin neoadyuvancia, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,03) ***Tabla 7.3.5.1, Gráfico 7.3.5.2.***

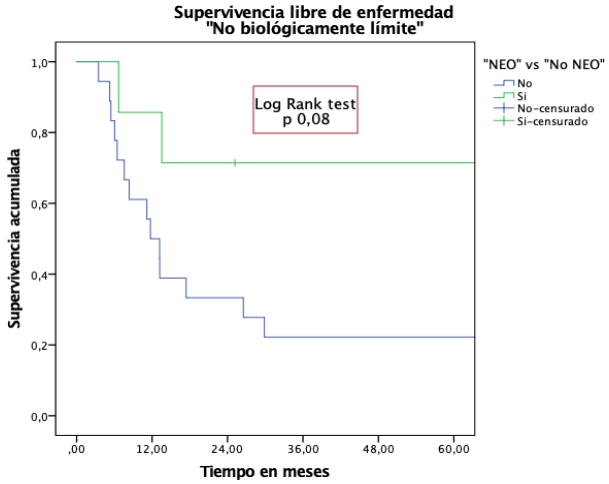


Gráfico 7.3.5.2 SLE No biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. El grupo NEO presenta una reducción del 78% en la tasa de recidiva global, HR: 0,22 IC 95% [0,05 – 0,98]) (p 0,05).

7.3.5.3- Supervivencia libre de recidiva local.

Los pacientes que han recibido neoadyuvancia del grupo con CA 19,9 < 37 no han presentado recidiva durante el tiempo del estudio sin embargo en el grupo que no ha recibido neoadyuvancia la supervivencia libre de recidiva local fue de 72,2%a 1 año, y 58% a 3 y 5 años sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,067) ***Tabla 7.3.5.1, Gráfico 7.3.5.3.***

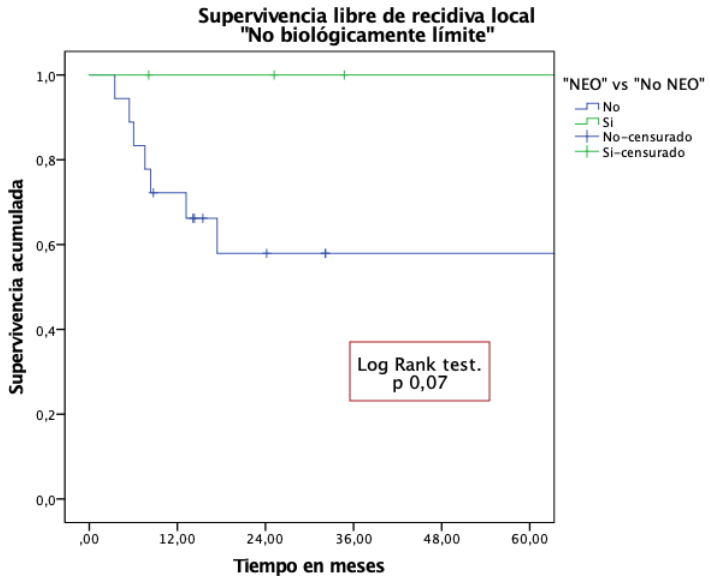


Gráfico 7.3.5.3. SLRL No biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia presentan una reducción en la recidiva local del casi el 97% , HR: 0,026 IC 95% [0 – 20,6]) (p 0,29).

Tabla 7.3.5.1. **SG, LE, y LRL. Neoadyuvancia en "No biológicamente límite"**						
	Kaplan-Meier				**Cox**	
	12 meses (%) EE	**36 meses (%) EE**	**60meses (%) EE**	**p Log-Rank test**	**HR (IC 95%)**	**p**
SG						
Neoadyuvancia						
Si	85,7 (0,13)	57,1 (0,19)	42,9 (0,19)	0,08	0,39 (0,13 – 1,18)	0,09
No	72,2 (0,11)	22,2 (0,1)	22,2 (0,1)		1	
SLE						
Neoadyuvancia						
Si	85,7 (0,13)	71,4 (0,17)	71,4 (0,17)	0,03	0,22 (0,05 - 0,98)	0,046
No	50 (0,12)	22,2 (0,1)	22,2 (0,1)		1	
SLRL						
Neoadyuvancia						
Si	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,067	0,026 (0, 0– 20,6)	0,29
No	72,2 (0,11)	58 (0,13)	58 (0,13)		1	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLRL: supervivencia libre de recidiva local.

7.3.6.- Análisis multivariado.

En el caso de este subanálisis en pacientes con CA 19-9 menores de 37 U/L la estrategia de ajuste en los modelos multivariados, para la variable de resultado supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, fue la de evaluar y de ajustar de manera individual y en combinaciones máximas de dos variables el efecto de la neoadyuvancia por cada uno de los factores de confusión seleccionados. Esta estrategia se utilizó debido al pequeño tamaño muestral y pequeño número de eventos, de esa forma poder evitar el efecto de sobreajuste. En el caso de la supervivencia libre de recidiva local sólo se presenta el efecto univariado de la neoadyuvancia debido a no existir eventos en el grupo con neoadyuvancia.

7.3.6.1- Supervivencia global.

De esta forma en el caso de la variable de resultado SG se observa un efecto protector de la neoadyuvancia cercano a la significación estadística (HR: 0.39; IC 95%:0.12-1.17,p=0.094). Al ajustar de manera individual o con la estrategia de dos en dos se observa un efecto protector de la neoadyuvancia no estadísticamente significativo que puede ir desde una reducción del riesgo de mortalidad del 61.6% (HR: 0.38; IC 95%:0.11-1.26,p=0.116) ajustado

sólo por los niveles de CA 19-9, hasta una reducción no significativa del 28.9% (HR: 0.71; IC 95%:0.28-1.81,p=0.475) ajustado por invasión perineural y presencia de ganglios positivos.

Tabla 7.3.6.1. "No biológicamente límite"
Análisis Multivalente Ajustado de manera individual y en combinación de dos para Supervivencia global (SG)

	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,39	0,12	1,17	0,09
Neoadyuvancia Ganglios (+)	0,67	0,19	2,41	0,54
Neoadyuvancia Residuo (R0)	0,49	0,21	1,15	0,10
Neoadyuvancia CA 19,9 (<374 U/L)	0,38	0,12	1,27	0,12
Neoadyuvancia Invasión perineural	0,46	0,20	1,08	0,07
Neoadyuvancia Ganglios (+) Residuo (R0)	0,62	0,25	1,53	0,3
Neoadyuvancia Ganglios (+) CA 19,9 (<374 U/L)	0,63	0,26	1,55	0,32
Neoadyuvancia Ganglios (+) Invasión perineural	0,71	0,28	1,81	0,48
Neoadyuvancia Residuo (R0) CA 19,9 (<374 U/L)	0,53	0,23	1,25	0,15
Neoadyuvancia Residuo (R0) Invasión perineural	0,60	0,24	1,47	0,26
Neoadyuvancia CA 19-9 (<374 U/L) Invasión perineural	0,47	0,13	1,65	0,24

7.3.6.2- Supervivencia libre de enfermedad.

Respecto a la supervivencia libre de enfermedad en la estrategia de ajuste se observa un efecto protector rozando el nivel de significación estadística ajustado sólo el efecto de la neoadyuvancia por los niveles de CA 19-9 (HR: 0.21; IC 95%:0.04-0.97,p=0.046), hasta un menor efecto protector no significativo ajustando por presencia de ganglios positivos y residuo (HR: 0.55; IC 95%:0.10-3.07,p=0.493).

Tabla 7.3.6.1. "No biológicamente límite"
Análisis Multivalente Ajustado de manera individual y en combinación de dos para Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

	SLE	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,22	0,05	0,98	0,05
Neoadyuvancia Ganglios (+)	0,39	0,08	2,04	0,28
Neoadyuvancia Residuo (R0)	0,32	0,07	1,53	0,15
Neoadyuvancia CA 19-9 (<374 U/L)	0,21	0,04	0,97	0,05
Neoadyuvancia Invasión perineural	0,28	0,06	1,30	0,11
Neoadyuvancia Ganglios (+) Residuo (R0)	0,55	0,10	3,08	0,49
Neoadyuvancia Ganglios (+) CA 19-9 (<374 U/L)	0,34	0,06	1,83	0,21
Neoadyuvancia Ganglios (+) Invasión perineural	0,39	0,08	2,01	0,26
Neoadyuvancia Residuo (R0) CA 19-9 (<374 U/L)	0,29	0,06	1,47	0,14
Neoadyuvancia Residuo (R0) Invasión perineural	0,44	0,09	2,24	0,32
Neoadyuvancia CA 19-9 (<374 U/L) Invasión perineural	0,24	0,05	1,19	0,08

7.4 Estadio Very Early “NEO” vs “No NEO”

7.4.1- Características clínicas y demográficas.

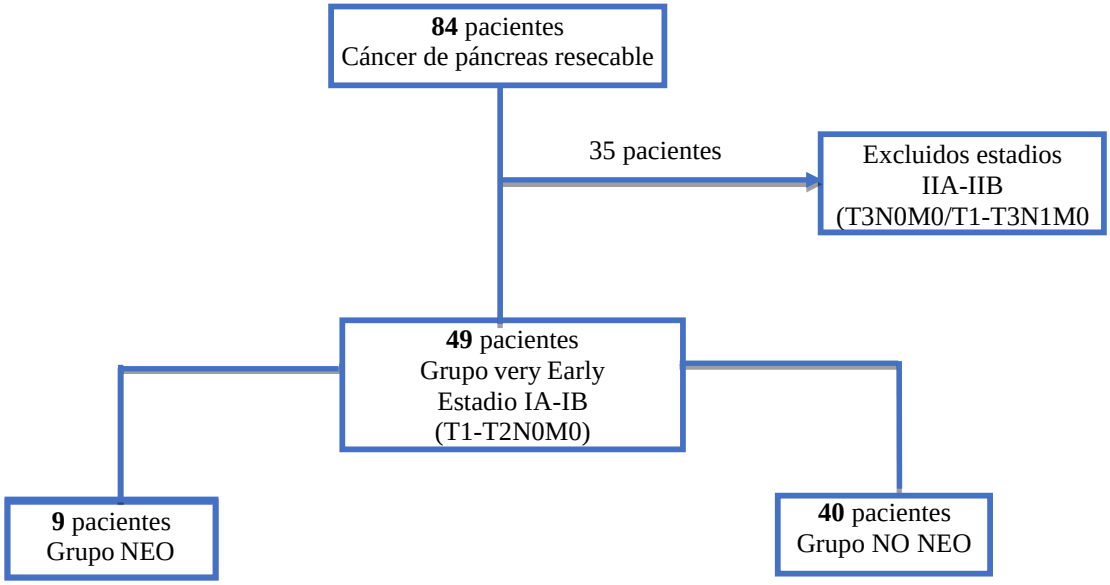


Figura. 7.4.1.1. Diagrama de flujo para cáncer de páncreas MUY TEMPRANO O VERY EARLY

La muestra principalmente estaba constituida en un 75.5% de los pacientes en estadio IB (T2N0M0), y un 25,5% en estadio IA.

El género que predomina en la serie fueron los hombres con un 65,3%, cuya distribución según el grupo fue mayor en el grupo “No NEO” comparado con el grupo “NEO”, 70% vs 44,4% respectivamente, sin embargo no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,24). La media de edad fue similar tanto en el grupo que recibió tratamiento intensificado como el que fue a cirugía directa, de 67,5 (+/- 9) vs 64,7 (+/- 10,5), sin encontrar diferencias (p 0,47).

Atendiendo a estado funcional al diagnostico observamos que el 67,7% de los pacientes del grupo “NEO” presentan un ECOG 0 comparado con el 45% de los pacientes del grupo “No NEO”, seguido de 33,3% vs el 37,5% de ECOG 1 respectivamente, por último solo el grupo que no recibieron neoadyuvancia presento un ECOG 2 en el 17,5%, sin observar diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre ambos grupos (p0,17).

Tabla 7.4.1.1 Variables demográficas.

	"NEO"	"No NEO"	
	9 (18,4%)	40 (81,6%)	P
Edad	67,5 (9)	64,7(10,5)	0,47
Bilirrubina	4,5 (RIQ: 1-8,2)	5,4 (RIQ: 3-12,9)	0,30
Hb	12,9 (1)	13,1 (1,7)	0,84

En relación con la anemia al diagnóstico, no hubo diferencias entre ambos grupos, tanto el grupo "NEO" como el grupo "No NEO" presentaron anemia sólo en un 22%, con una media de Hb de 12,9. mg/dl (+/-1) para el primer grupo, y 13,1 mg/dl (+/- 1,7) para el segundo grupo. (p 0,84).

El 75,5% de esta serie debuta con ictericia, la distribución entre ambos grupos fue similar, 66,7% en el grupo "NEO" comparada con el 77,5% en el grupo "No NEO", con una mediana de bilirrubina de 4,5 mg/dl vs 5,4 mg/dl respectivamente.

En relación con la perdida de peso de >15% al diagnóstico, solo el 30,6% (15 pacientes) de esta muestra presentó esta condición, siendo un 44,4% de los pacientes del grupo "NEO, comparado con un 27,5% del grupo "No NEO" (p 0,43).

Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en estas últimas variables.

Tabla 7.4.1.2 Variables demográficas.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
Sexo	Varón Mujer	4 (44,4) 5 (55,6)	28 (70) 12 (30)	32 (65,3) 17 (34,7)	0,24
ECOG	0 1 2	6 (66,7) 3 (33,3) 0 (0)	18 (45) 15 (37,5) 7 (17,5)	24 (49) 18 (36,7) 7 (14,3)	0,17
Ictericia	Si No	6 (66,7) 3 (33,3)	31 (77,5) 9 (22,5)	37 (75,5) 12 (24,5)	0,67
CA 19,9	<37 U/L >37 U/L	3 (33,3) 6 (66,7)	10 (25) 30 (75)	13 (26,5) 36 (73,5)	0,68
Anemia	Si No	2 (22,2) 7 (77,8)	9 (22,5) 31 (77,5)	11 (22,4) 38 (77,6)	0,9
Perdida de Peso	<15% >15%	5 (55,6) 4 (44,4)	29 (72,5) 11 (27,5)	34 (69,4) 15 (30,6)	0,43

7.4.2- Características Pre-quirúrgicas.

En relación con el CA 19-9 el 73,5% presentaban niveles por encima de 37 U/L al diagnostico, siendo el 66,7% en el grupo que recibió neoadyuvancia previa cirugía, y 75% en el grupo de cirugía de entrada, con una mediana de 51 U/L (RIQ: 15,5 – 331,5) para el grupo "NEO" vs 144 (RIQ: 37,8 - 1509) en el grupo "No NEO", sin diferencias estadísticas entre ambos (p 0,14).

Una segunda medición del CA 19-9 se realizó tras neoadyuvancia sólo en el grupo "NEO" observando un descenso del CA 19-9 con una mediana de 14 U/L (RIQ: 2,5 – 22,5), observando diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre los niveles de CA 19-9 al diagnóstico y postratamiento a favor del efecto de la neoadyuvancia en el grupo "NEO" (P 0,05). Siete pacientes (78%) de los que recibieron neoadyuvancia normalizaron el biomarcador.

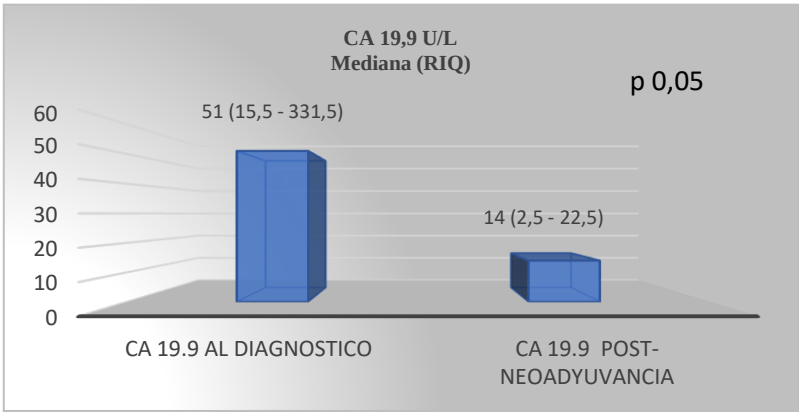


Gráfico 7.4.2.1 CA 19-9 grupo Very early. "Pre y Post Neoadyuvancia".

En relación con la localización del tumor el 87% de la serie presentaba una neoplasia de cabeza de páncreas con una distribución similar en ambos grupos, siendo 88,9% en el grupo "NEO" y el 87,5% del grupo "No NEO", seguida del cuerpo de páncreas con un 11,1% vs el 5% respectivamente. Solo en el grupo que no recibió neoadyuvancia se observa un 7,5% de neoplasia en la cola pancreática. La necesidad de prótesis para drenaje biliar previo al tratamiento se observó en el 66,7% de los pacientes del grupo "NEO" comparada con el 59,5% del grupo "No NEO".

No se observaron diferencias entre ambos grupos de las variables previamente citadas

Tabla 7.4.2.1 Localización del tumor y prótesis biliar pretratamiento "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
Localización del tumor	Cabeza Cuerpo Cola	8 (88,9) 1 (11,1) 0 (0)	35 (87,5) 2 (5) 3 (7,5)	43 (87,8) 3 (6,1) 3 (6,1)	0,45
Prótesis biliar	Si No	6 (66,7) 3 (33,3)	22 (59,5) 15 (40,5)	28 (60,9) 18 (39,1)	0,69

Atendiendo al estadio clínico tumoral observamos que el 66,7% de los pacientes tratados con neoadyuvancia, y el 72,5% de los pacientes del grupo sin neoadyuvancia se encuentran en estadio cT2 al diagnóstico, seguido del 22,2% vs 0% en estadio cT3, y del 11,1% vs 27,5% en estadio cT1 respectivamente. Observando diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,02). Así pues se puede ver que el grupo "NEO" presenta al diagnóstico estadios según cT mas elevados en relación con el grupo "No NEO".

Al tratarse de estadios muy precoces (Very Early Stage), todos los pacientes tanto del grupo "NEO" como del grupo "No NEO" no presentan ganglios sospechosos clasificándose como cN0.

La distribución cTNM, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,42), observando que en el grupo "NEO" el estadio más frecuente fue el IB con un 88,9%, seguido del IA con un 11,1%. De igual forma en el grupo "No NEO" el estadio mas frecuente fue el IB con un 72,5% de los pacientes, seguido de un 27,5% en el estadio IA.

Tabla 7**.4.2.2** Estadiaje cTNM pretratamiento en el grupo "NEO vs "No NEO".

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
ESTADIO CLÍNICO Y GANGLIONAR					
cT	T1	1 (11,1)	11 (27,5)	12 (24,5)	0,02
	T2	8 (88,9)	29 (72,5)	35 (75,5)	
cN	N0	9 (100)	40 (100)	49 (100)	---
ETADIAJE CLIÍNICO AL DIAGNOSTICO POR TAC					
cTNM	IA (T1N0M0)	1 (11,1)	11 (27,5)	12 (24,5)	0,42
	IB (T2N0M0)	8 (88,9)	29 (72,5)	37 (75,5)	

7.4.3- Características quirúrgicas.

El 73% de los pacientes fueron sometido a una DPC, el 20,4% a una pancreatectomía total y solo el 6,1% en el caso del grupo "No NEO" fue sometido a una pancreatectomía distal. La distribución fue similar en ambos grupos sin evidenciar diferencias significativas entre ellos (p 0,53).

En relación con la RIO vemos que si existen diferencias significativas entre ambos grupos (p < 0,01), así pues el 100% del grupo que recibió neoadyuvancia fue tratado con radioterapia intraoperatoria, comparado con el 5% del grupo que fue sometido a cirugía de entrada.

Si analizamos el residuo tras la resección observamos que también muestran diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,05), existiendo todavía un 35% de R1 en el grupo sin neoadyuvancia, mientras que en el grupo que recibió neoadyuvancia previa a cirugía, todos los pacientes no presentaron residuo. Esto probablemente se deba al efecto de la neoadyuvancia en el grupo "NEO" y a la infraestadificación previa cirugía en el grupo "No NEO".

Tabla 7.4.3.1 Variables quirúrgicas "NEO vs "No NEO" en los Very Early.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
Tipo de procedimiento	DPC TOTAL DISTAL	7 (77,8) 2 (22,2) 0 (0)	29 (72,5) 8 (20) 3 (7,5)	36 (73,5) 10 (20,4) 3 (6,1)	0,53
Preservación pilórica	Si No	2 (22,2) 7 (77,8)	7 (17,5) 33 (82,5)	9 (18,4) 40 (81,6)	0,66
RIO	Si No	9 (100) 0 (0)	2 (5) 38 (95)	11 (22,4) 38 (77,6)	< 0,01
Resección vascular	Si No	1 (11,1) 8 (88,9)	2 (5) 38 (95)	3 (6,1) 46 (93,9)	0,46
Residuo	R0 R1	9 (100) 0 (0)	26 (65) 14 (35)	35 (71,4) 14 (28,6)	0,05

7.4.4- Características post-quirúrgicas.

En relación con las características postoperatorias observamos que el 55,1% de los pacientes de la serie presentaron complicaciones en general, con una distribución igual tanto en el grupo con neoadyuvancia como en el grupo de cirugía directa (55,6% vs 55%), sin observar diferencias entre ellos (p 0,97).

La mortalidad perioperatoria de la serie esta determinada por el grupo "No NEO" con un 4,7% de muertes durante los 30 primeros días tras la cirugía.

La morbimortalidad postoperatoria según Clavien Dindo muestra que el 44,4% del grupo "NEO" sufrieron complicaciones menores tipo II, comparado con el 38% de pacientes con complicaciones mayores tipo III, IV, y V del grupo "No NEO", sin observar diferencias significativas (p 0,24).

La tasa de reintervención fue del 15% en el grupo sin neoadyuvancia, sin embargo, no se observa reintervención en el grupo tratado con neoadyuvancia previa (p 0,58).

Si analizamos el estado funcional de estos pacientes, vemos que existe una migración en el estado funcional en el grupo "NEO" en un 44,4% a ECOG 2, siendo la migración de estado funcional en el grupo "No NEO" mas repartida, con aproximadamente un 8,4% a ECOG 1, un 17,7% a ECOG 2, y por último un 5,4% a ECOG 3. El análisis comparativo muestra diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,01).

Tabla 7.4.4.1 Variables post-quirúrgicas "NEO vs "No NEO" en los Very Early.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
Complicaciones Postoperatorias	Si No	5 (55,6) 4 (44,4)	22 (55) 18 (45)	27 (55,1) 22 (44,9)	0,97
Reintervención quirúrgica	Si No	0 (0) 9 (100)	6 (15) 34 (85)	6 (12,2) 43 (87,8)	0,58
Morbilidad postoperatoria Clavien Dindo	No I II III IV V	4 (44,4) 0 (0) 4 (44,4) 1 (11,1) 0 (0) 0 (0)	18 (42,9) 2 (4,8) 6 (14,3) 11 (26,2) 3 (7,1) 2 (4,7)	22 (43,2) 2 (3,9) 10 (19,6) 12 (23,5) 3 (5,9) 2 (3,9)	0,24

Tabla 7.4.4.2 Migración del ECOG, "NEO vs "No NEO" en los Very Early.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
ESTADO FUNCIONAL AL DIAGNOSTICO					
ECOG Postoperatorio	0 1 2	6 (66,7) 3 (33,3) 0 (0)	18 (45) 15 (37,5) 7 (17,5)	24 (49) 18 (36,7) 7 (14,3)	0,17
ESTADO FUNCIONAL POSTOPERATORIO					
ECOG Postoperatorio	0 1 2 3	5 (55,6) 0 (0) 4 (44,4) 0 (0)	5 (13,5) 17 (45,9) 13 (35,1) 2 (5,4)	10 (21,7) 17 (37) 17 (37) 2 (4,4)	0,01

En relación al estudio patológico tumoral tras la cirugía, observamos un downstaging patológico a pT0 en el 44,4% de los pacientes del grupo "NEO", siendo del 11,1% desde pT1 y el 33,4% desde pT2, manteniendo el 22,2% de pT3. Sin embargo en el grupo "No NEO" pasa lo contrario en el estudio patológico tumoral tras cirugía, observando un ascenso del 62,5% a estadios pT3 (52,5%) y pT4 (10%), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p 0,009).

El 47,5% de los pacientes del grupo sin neoadyuvancia asciende a pN1, seguido del 12,5% a pN2, comparado con solo el 11,1% de los pacientes del grupo tratado con neoadyuvancia que asciende a pN1, observando diferencias entre ambos grupos (p 0,016).

En la distribución de la serie según el estadio histológico pTNM como es lógico también se observó migración de estadio entre los pacientes de ambos grupos, destacando una pRC del 44,4% a favor del grupo sometido a tratamiento neoadyuvante, pero también se observa en este grupo aunque en menor proporción un ascenso a estadio IIA en un 22,2% y IIB en un 11,1%. Sin embargo si comparamos estos datos con los del grupo "No NEO" se puede apreciar que en este último el ascenso a estadios más elevados es mas evidente, observando una migración de aproximadamente el 25% a estadio IIA, un 37,5% a estadio IIB y un 22,5% a estadio III, encontrando diferencias estadísticas en la distribución de los pacientes según hayan o no recibido neoadyuvancia (p 0,001) ***Tabla 7.4.4.3***

Tabla 7.4.4.3 pTNM en ambos grupos, "NEO vs "No NEO" en los Very Early.

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
ESTADIO HISTOLÓGICO pT, pN					
pT	pT0	4 (44,4)	1 (2,5)	5 (10,2)	0,009
	pT1	0 (0)	3 (7,5)	3 (6,1)	
	pT2	3 (33,3)	11 (27,5)	14 (28,6)	
	pT3	2 (22,2)	21 (52,5)	23 (46,9)	
	pT4	0 (0)	4 (10)	4 (8,2)	
pN	pN0	8 (88,9)	16 (40)	24 (49)	0,016
	pN1	1 (11,1)	19 (47,5)	20 (40,8)	
	pN2	0 (0)	5 (12,5)	5 (10,2)	
ETADIAJE HISTOLÓGICO POR ANATOMOPATOLÓGICO (pTNM)					
pTNM	pRC (No tumor)	4 (44,4)	0 (0)	4 (8,2)	0,001
	0 (Tis N0M0)	0 (0)	1 (2,5)	1 (2)	
	IA (T1N0M0)	0 (0)	3 (7,5)	3 (6,1)	
	IB (T2N0M0)	2 (22,2)	2 (5)	4 (8,2)	
	IIA (T3N0M0)	2 (22,2)	10 (25)	12 (24,5)	
	IIB (T1-3N1M0)	1 (11,1)	15 (37,5)	16 (32,7)	
	III (T1-3N2M0 o T4M0)	0 (0)	9 (22,5)	9 (18,4)	

7.4.4.1-Factores mal pronóstico histológico.

Si analizamos los factores de mal pronostico histológico, vemos que solo el 11,1% del "NEO" presenta positividad ganglionar tras el análisis de la pieza, comparado con el 60% del grupo "No NEO" encontrando diferencias estadísticas entre ambos grupos (p 0,01). Sin embargo, si analizamos otros factores de mal pronóstico histológico como el grado de diferenciación, invasión perineural e invasión vascular, no se aprecian diferencias en la distribución entre ambos grupos ***Tabla 7.4.4.4.***

Tabla 7.4.4.4 Factores de mal pronóstico histológico en ambos grupos "NEO vs "No NEO"

		"NEO"	"No NEO"	Total	
		9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
Ganglios +/-	(+) (-)	1 (11,1) 8 (88,9)	24 (60) 16 (40)	25 (51) 24 (49)	0,01
Grado de diferenciación	G1 G2 G3	3 (33,3) 6 (66,7) 0 (0)	4 (10) 32 (80) 4 (10)	7 (14,2) 38 (77,5) 4 (8,2)	0,23
Invasión vascular	Si No	1 (11,1) 8 (88,9)	18 (45) 22 (55)	19 (38,8) 30 (61,2)	0,13
Invasión perineural	Si No	2 (22,2) 7 (77,8)	23 (57,5) 17 (42,5)	25 (51) 24 (49)	0,07

7.4.4.2- Variables oncológicas postoperatorias.

En relación con el tratamiento adyuvante solo el 47,9% de esta muestra lo recibieron, de estos un 48,7% del grupo "No NEO" vs un 33,3% del grupo "NEO" recibieron tratamiento basado en quimioterapia, y un 43,6% vs ningún paciente respectivamente, recibieron tratamiento basado en radioterapia, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con el tratamiento con radioterapia adyuvante (p 0,018).

En el 52,1% de los pacientes, no se administró el tratamiento adyuvante por diversos motivos: comorbilidad severa, edad avanzada del paciente, negativa del paciente o criterio individualizado: decisión adoptada de forma conjunta en el comité multidisciplinar de tumores.

Atendiendo a la recidiva tumoral, proporcionalmente observamos que existe más recidiva en el grupo sin tratamiento neoadyuvante siendo un 80% comparado con un 66,7% del grupo tratado con neoadyuvancia. Tanto la recidiva local como la recidiva a distancia es menor en el grupo "NEO" siendo un 11,1% y un 55,6% respectivamente, comparado con un 45% y un 67,5% del grupo "No NEO". Sin embargo no se muestran diferencias significativas entre ambos grupos, en ningún tipo de recidiva.

Tabla 7.4.4.5 Variables post-quirúrgicas "NEO vs "No NEO"

			"NEO"	"No NEO"	Total	
			9 (18,4%)	40 (81,6%)	49 (100%)	P
Tratamiento Adyuvante	QT	Si	3 (33,3)	19 (48,7)	26 (54,2)	0,48
		No	6 (66,7)	20 (51,3)	22 (45,8)	
	RT	Si	0 (0)	17 (43,6)	17 (35,4)	0,018
		No	9 (100)	22 (56,4)	31 (64,6)	
Recidiva tumoral	Si		6 (66,7)	32 (80)	38 (77,6)	0,40
	No		3 (33,3)	8 (20)	11 (22,4)	
Recidiva Local	Si		1 (11,1)	18 (45)	19 (38,8)	0,13
	No		8 (88,9)	22 (55)	30 (61,2)	
Recidiva a distancia	Si		5 (55,6)	27 (67,5)	32 (65,3)	0,70
	No		4 (44,4)	13 (32,5)	17 (34,7)	

7.4.5- Características de la progresión oncológica.

Se comparó la supervivencia de quienes recibieron neoadyuvancia, frente a quienes fueron sometidos a cirugía de entrada en un grupo de pacientes con estadio temprano al diagnostico (IA-IB).

7.4.5.1-Supervivencia global.

La mediana de SG en el grupo "NEO" fue de 48,3 meses vs 13,3 meses en el grupo "No NEO", encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,035) ***Gráfico 7.4.5.1.***

La supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años fue del 77,8%, 55,6% y 44,4% en el grupo con tratado con neoadyuvancia, frente al 55%, 17,5% y 10% del grupo sin neoadyuvancia ***Tabla 7.4.5.1.***

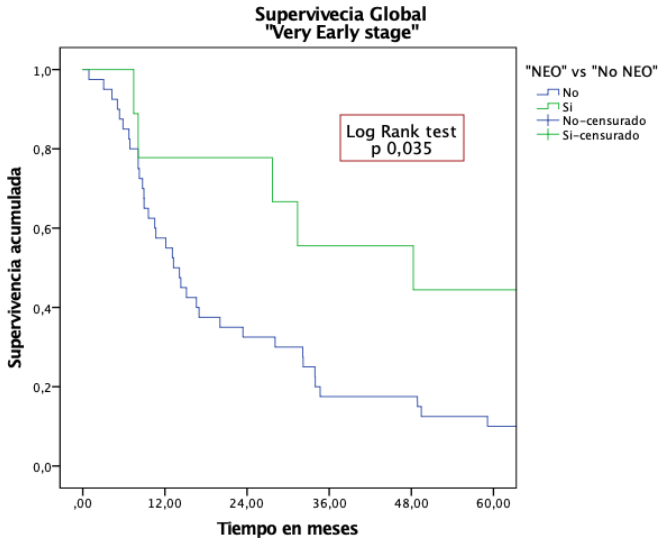


Gráfico 7.4.5.1 SG No biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia tienen una reducción del 57% en la tasa de mortalidad con respecto al grupo sin neoadyuvancia, HR: 0,43 IC 95% [0,19 – 0,96]) (p 0,04).

7.4.5.2- Supervivencia libre de enfermedad.

La mediana de SLE en el grupo "NEO" fue de 33,2 meses vs 9,8 meses en el grupo "No NEO", sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos, pero si una tendencia a la significación (test Log Rank p=0,06) ***Gráfico 7.4.5.2***.

La supervivencia global a 1 año fue del 77,8%, y 44,4% a 3 años y 5 años en el grupo tratado con neoadyuvancia, frente al 35,7%, 16,5% y 13,7% del grupo sin neoadyuvancia ***Tabla 7.4.5.1.***

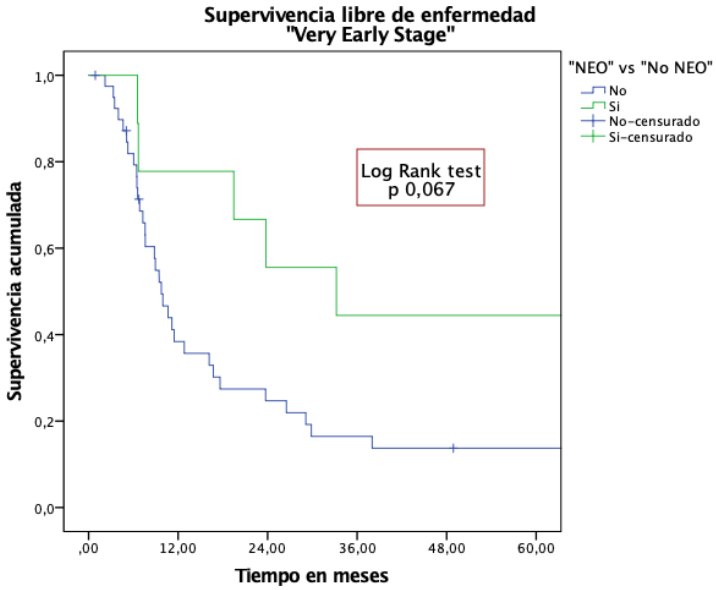


Gráfico 7.4.5.2 SLE Biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia tienen una reducción del 55% en la tasa de recidiva libre de enfermedad, HR: 0,45 IC 95% [0,19 – 1,80]) (p 0,07).

7.4.5.3- Supervivencia libre de recidiva local.

Los pacientes que han recibido neoadyuvancia del grupo "Very Early Stage" no han presentado recidiva durante el primer año, observando una SLRL del 85,7% a los 3 y 5 años comparado con el 65,7%, 42,4 y 35,3% a 1, 3 y 5

años encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (test Log Rank p=0,029) ***Tabla 7.4.5.1, Gráfico 7.4.5.3.***

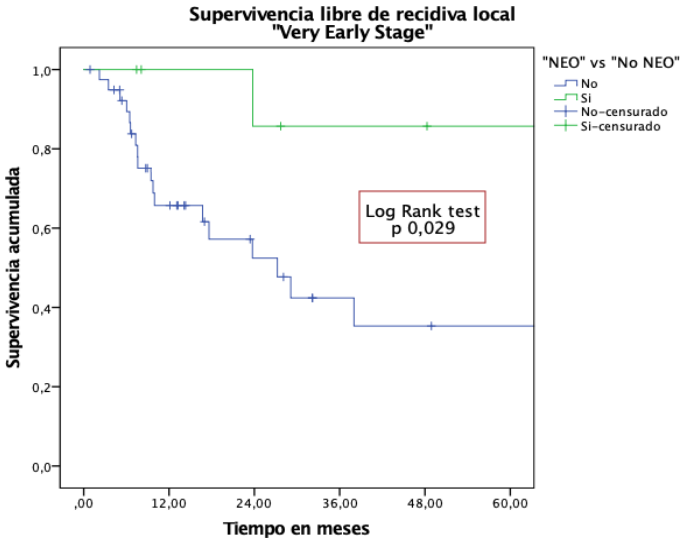


Gráfico 7.4.5.3 SLRL No biológicamente límite "NEO vs No NEO"

Se realiza un análisis de regresión de Cox para comparar el riesgo de muerte entre los grupos durante todo el periodo. Los pacientes con neoadyuvancia tienen una reducción del 86% en la tasa de recidiva local, sin demostrar diferencias estadísticas para esta variable HR: 0,14 IC 95% [0,19 – 1,08]) (p 0,59).

Tabla 7.4.5.1. **SG, LE, y LRL. Neoadyuvancia en "Very Early"**

	Kaplan-Meier				**Cox**	
	12 meses (%) EE	**36 meses (%) EE**	**60meses (%) EE**	**p Log-Rank test**	**HR (IC 95%)**	**p**
SG						
Neoadyuvancia						
Si	77,8 (0,14)	55,6 (0,17)	44,4 (0,17)	0,035	0,43 (0,19 – 0,96)	0,04
No	55 (0,08)	17,5 (0,06)	10 (0,05)		1	
SLE						
Neoadyuvancia						
Si	77,8 (0,14)	44,4 (0,17)	44,4 (0,17)	0,067	0,45 (0,19 – 1,80)	0,07
No	35,7 (0,08)	16,5 (0,06)	13,7 (0,06)		1	
SLRL						
Neoadyuvancia						
Si	100 (0)	85,7 (0,13)	85,7 (0,13)	0,029	0,14 (0,19 – 1,08)	0,59
No	65,7 (0,08)	42,4 (0,1)	35,3 (0,11)		1	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLRL: supervivencia libre de recidiva local.

7.4.6- Análisis multivariado.

Se realiza un análisis de regresión de Cox multivariante para la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, y supervivencia libre de recidiva local para el subgrupo "Very Early Stage", en los que no se demuestra de forma estadísticamente significativa que la neoadyuvancia sea un factor protector independiente (SG: HR: 0,86 IC 95% [0,33 – 2,24]) (p 0,76); SLE HR: 0,96 IC 95% [0,35 – 2,68]) (p 0,94); SLRL HR: 0,26 IC 95% [0,03 – 2,21]) (p 0,22). ***Tabla 7.10.1, Tabla 7.10.2, Tabla 7.10.3.***

7.4.6.1- Supervivencia global.

Tabla 7.10.1. "Very Early Stage"
Análisis Multivalente Explicativo para Supervivencia global (SG)

	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,86	0,33	2,24	0,76
Ganglios (+)	1,85	0,83	4,10	0,13
Residuo (R0)	1,51	0,68	3,36	0,31
CA 19-9 (<374 U/L)	1,64	0,78	3,45	0,19
Infiltración perineural	1,88	0,93	3,78	0,08

7.4.6.2- Supervivencia libre de enfermedad.

En el análisis de SLE, la presencia de ganglios positivos sí que representa un factor de riesgo independiente de forma estadísticamente significativa, presentando estos pacientes más del doble de riesgo que los pacientes con ganglios negativos HR: 2,48 IC 95% [1,02 – 6,00] (p 0.04).

Tabla 7.10.2. "Very Early Stage"
Análisis Multivalente Explicativo para Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,96	0,35	2,68	0,94
Ganglios (+)	2,48	1,02	6,00	0,04
Residuo (R0)	1,35	0,55	3,29	0,51
CA 19-9 (<374 U/L)	1,58	0,72	3,51	0,26
Infiltración perineural	1,64	0,78	3,44	0,20

7.4.6.3- Supervivencia libre de recidiva local.

Tabla 7.10.3. "Very Early Stage"
Análisis Multivalente Explicativo para Supervivencia libre de recidiva local (SLRL)

	SG	**95% IC**		
	HR	**Inf.**	**Sup.**	**P**
Neoadyuvancia	0,26	0,03	2,21	0,22
Ganglios (+)	1,21	0,37	3,95	0,75
Residuo (R0)	1,43	0,45	4,54	0,55
CA 19-9 (<374 U/L)	2,70	0,90	8,11	0,08
Infiltración perineural	1,69	0,59	4,88	0,33

8.- Discusión

Es conocido que la mayor frecuencia de la enfermedad afecta a poblaciones con edades mayores a 60 – 65 años. En nuestro estudio la media de edad fue de 65 años (+/- 10) en el grupo de pacientes "Biológicamente límites" vs 64 años (+/- 12) en el grupo de pacientes "No biológicamente límite".

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en enfermedad avanzada, y solo un 15-20% de los pacientes se consideran candidatos para resección curativa de entrada. Aunque la resección quirúrgica se considera hoy por hoy el único tratamiento potencialmente curativo, la resección sola no es suficiente, con tasas de SG promedio de aproximadamente (10%) 20 meses.[235-237] Estos datos demuestran claramente que la cirugía sola no puede mejorar considerablemente la supervivencia de los pacientes afectados por el cáncer de páncreas y, por lo tanto, se han probado otros tratamientos complementarios como la quimioterapia, la radioterapia o ambas en un enfoque multimodal. [125]

El "Gastrointestinal tumor Study Group, fue el primero en mostrar un beneficio de supervivencia con quimio-radiación adyuvante en el cáncer de páncreas, desde entonces estudios como el ensayo clínico ESPAC-1, CONKO-001, ESPAC-4 también demostraron evidencia del beneficio de la quimioterapia adyuvante, con distintos esquemas y mejoras modestas en términos de supervivencia global y libre de enfermedad. A pesar de resultados alentadores, todavía alrededor de un 50% de los enfermos con ADP tratados con resección curativa de entrada no llegan a recibir tratamiento adyuvante planificado debido a complicaciones, performance status bajo, rechazo o recurrencia temprana de la enfermedad. [178, 238, 239] En nuestro estudio el 49,4% de los pacientes (40 casos) de la serie completa, no recibió quimioterapia adyuvante, y solo el 35,8% de los pacientes recibieron tratamiento con RT adyuvante por diversos motivos: comorbilidad severa, edad avanzada del paciente, negativa del paciente o criterio individualizado: decisión adoptada de forma conjunta en el comité multidisciplinar de tumores.

Todo esto ha llevado a evaluar el uso de la terapia neoadyuvante para pacientes con tumores potencialmente resecables. Aunque la enfermedad resecable por criterios radiológicos no muestra evidencia clínica de enfermedad a distancia, se cree que es micrometastásica de inicio observando

que hasta el 17% presenta enfermedad metastásica oculta identificada en el momento de la cirugía y más del 70% de los pacientes tienen metástasis ganglionares en el estudio anatomopatológico post-resección. [240, 241]

Además de la enfermedad límite técnicamente resecable, que se define en función de criterios anatómicos y radiológicos, también existe una enfermedad límite biológicamente resecable que se define en función de factores pronósticos clínicos y biológicos. En este último nos referimos a tumores que a pesar de su resecabilidad técnica, su biología desfavorable conduciría a una recaída o muerte temprana. Varios trabajos han intentado demostrar que todos los tumores límites a nivel técnico y últimamente también los tumores con límite biológico requieren de tratamiento sistémico antes de la cirugía aunque con objetivos diferentes. [2, 126].

En las últimas dos décadas, el cáncer de páncreas ha venido sufriendo cambios importantes en su manejo peri-operatorio debido al gran interés por el manejo multidisciplinar y la terapia multimodal preoperatoria, que en muchos estudios han demostrado mejores resultados clínicos. Aunque hoy en día el estándar de tratamiento del adenocarcinoma pancreático ductal resecable, continúa siendo la cirugía seguida de una terapia adyuvante, al ser una enfermedad biológicamente agresiva de entrada, incluso con una resección completa, presenta tasas altas de recidiva local y a distancia. En nuestra serie vemos que la tasa de recidiva tumoral es del 78,6% observando una tendencia mayor en el grupo "Biológicamente límite" con un 83,1% frente a un 68% del grupo "No biológicamente límite" aunque sin demostrar diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (p 0,12). Analizando el tipo de recidiva, vemos que el 42,9% de la serie presenta recidiva local, observando una tendencia más fuerte a esta en el grupo con CA 19-9 >37 U/L, con un 49,2% frente a un 28% de los pacientes con CA 19-9 <37 U/L (p 0,07). Sin embargo, en relación con la recidiva a distancia (71,4%), no se observan diferencias significativas en la distribución entre ambos grupos. Así pues, un 72,9% en el grupo "Biológicamente límite" y un 60% en el grupo "No biológicamente límite" presentan recidiva sistémica (p 0,65).

Actualmente la neoadyuvancia es recomendada en los pacientes con cánceres localmente avanzados o borderline-resecables. En las series iniciales los

pacientes con enfermedad borderline sometidos a neoadyuvancia y cirugía presentaron mejor supervivencia que los inicialmente resecables. [126, 238, 242] Este hecho, ha provocado la evaluación de esta estrategia en tumores resecables. Así pues, varios estudios retrospectivos y prospectivos en fase I / II han abierto la ventana de la terapia neoadyuvante como alternativa de tratamiento del cáncer de páncreas resecable, con resultados prometedores. Si bien parece que incluso la enfermedad potencialmente resecable se beneficiaría de una terapia multimodal preoperatoria, la estrategia terapéutica neoadyuvante optima es aun controvertida.

En el cambio estratégico la resecabilidad no se establece únicamente por factores anatómicos, sino que asume elementos de la biología tumoral. Recientemente se ha acuñado el término anglosajón "Bio-borderline" o "Biológicamente límite". Este concepto engloba a los tumores anatómicamente resecables con valores elevados de Ca 19-9 (más de 37 U/ml) en estadios clínicos precoces I-II (Técnicamente resecables) según la actualización de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7-8va edición. [231, 243-245] Motivo por el cual se ha tomado ese valor de referencia para clasificar a los pacientes como "Biológicamente límites" y "No biológicamente límites" dentro de este estudio.

Varios estudios han demostrado un pronóstico adverso en los pacientes con Ca19-9 elevado, en relación a metástasis hematógenas ocultas, tasas de recurrencia incrementadas, precocidad en la progresión, y en definitiva una menor supervivencia. Este concepto implica que el Ca19-9 elevado sea en algunos centros una indicación para tratar los pacientes resecables con tratamiento neoadyuvante. [231, 246, 247]

La NCCN (evidencia 2 A) plantea la posibilidad de administrar neoadyuvancia en pacientes borderline y resecables de alto riesgo, definiendo como pacientes de alto riesgo, aquellos con criterios de resecabilidad pero que muestran agresividad en parámetros clínicos (gran pérdida de peso o dolor intenso), imagen (tumores o adenopatías de gran tamaño) o evidencia analítica (Ca19-9 elevado). [126]

La RIO es un subcomponente muy preciso de radioterapia que puede intensificar el efecto de irradiación para el control del cáncer que involucra un volumen anatómicamente bien definido. [248] En este estudio el 100% de

los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante preoperatorio asocian también radioterapia intraoperatoria.

Por ello en nuestro estudio intentamos comparar el impacto en la supervivencia de la neoadyuvancia asociado a RIO en los pacientes que de inicio eran considerados resecables en estadios precoces, en función de su comportamiento biológico medido por el CA 19-9. [126, 249, 250]

Impacto en los resultados oncológicos de la neoadyuvancia asociada a cirugía + RIO en pacientes resecables "Biológicamente límite" y "No biológicamente límites".

La neoadyuvancia en los pacientes resecables se ve apoyada con la publicación en 2018, del PACT-15, y últimamente publicada en 2022 el estudio PREOPANC, ambos estudios randomizados, fase III donde se demuestra mejor supervivencia en los pacientes con estadios I y II técnicamente resecables, a los que se les administraba neoadyuvancia, cirugía y adyuvancia, frente a los que se les trataba con cirugía y posteriormente adyuvancia. Además se están desarrollando más ensayos clínicos randomizados, como el NEOPAC, el NEPAFOX, el NEONAX y el SWOG S1505 que podrían consolidar la neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de páncreas resecable. [251-254]

Los datos de nuestro estudio, se ajustan a lo descrito en la bibliografía, y los pacientes con el marcador tumoral Ca19-9 elevado tienen una peor SG y una peor SLE, además de resultados oncológicos adversos tras cirugía. [231, 245-247]. Además, se confirma, como con una estrategia de cirugía de entrada, muchos pacientes nunca llegan a recibir la quimioterapia adyuvante, que es la única estrategia que a día de hoy, ha demostrado mejorar de forma significativa la supervivencia. [238]

Uno de los argumentos de los detractores de la neoadyuvancia en este tipo de pacientes es que aumenta la morbilidad quirúrgica haciéndola más difícil y por ello se aprecia un aumento en las complicaciones postoperatorias. Si comparamos las complicaciones graves, =/> a III según la clasificación de Clavien-Dindo vemos como en nuestros pacientes no hay diferencias estadísticas, observando un 25,8% en el grupo "Biológicamente límite" frente a un 14,8% en el grupo "No biológicamente limite" y además, la

tendencia es de menor número de complicaciones en el grupo de neoadyuvancia en un 16% menos que el grupo que no recibe neoadyuvancia en los pacientes con CA 19-9 >37U/L, a no observar complicaciones =/> a III tras neoadyuvancia frente a 35% en el grupo sin neoadyuvancia en los pacientes considerados como "No biológicamente límites. Otro aspecto importante a valorar en la terapia neoadyuvante es la tasa de pacientes que no llegan a la resección (alrededor de 10-16%), aunque algunos autores defienden que en ese porcentaje se evitarían cirugías innecesarias y que a pesar de haber caída en la tasa de resección, el tratamiento neoadyuvante muestra beneficio en supervivencia, en nuestra muestra no existe diferencias entre el número de pacientes que llegan a recibir tratamiento adyuvante tanto si reciben neoadyuvancia como si no la reciben. En nuestra muestra de estudio, se observa una tasa de resección R0 del 85.4% en los pacientes que recibieron neoadyuvancia en el grupo "Biológicamente límites", llegando al 100% de R0 en los pacientes "No biológicamente límites", con beneficio en la supervivencia en ambos grupos a favor de la neoadyuvancia observando una mediana de SG de 31,4 meses con una reducción relativa del 62% en la tasa de mortalidad, HR: 0,38 IC 95% [0,20 – 0,79]) (p 0,008) en el grupo con CA 19-9 elevado, y de 65,9 meses reducción relativa del 61% en la tasa de mortalidad, HR: 0,39 IC 95% [0,13 – 1,18]) (p 0,08) para el grupo con CA 19-9 normal, en contraste con los pacientes que no recibieron neoadyuvancia donde se observa resección R1 31,1% en los "Biológicamente límites" y del 44% en los pacientes "No biológicamente límites" lo que probablemente condiciona una peor supervivencia en este grupo. [255]

En relación con los resultados oncológicos en nuestros pacientes tratados con terapia neoadyuvante, observamos una favorable respuesta patológica además de la negatividad de ganglios metastásicos en el 78,6% (p 0,008) de los pacientes con marcador biológico elevado y en el 100% (p 0,01) de los pacientes con CA 19-9 normal, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Destaca de forma especial el impacto del tratamiento multimodal en la recidiva local, ya que se reduce del 57.8% del grupo "No NEO" a 21,4% en el grupo "NEO" (p=0,018) de los pacientes "Biológicamente límites" (p 0,018), y del 38,9% del grupo "No NEO" a no observar ningún paciente con recidiva local en el grupo "NEO" de los pacientes "No biológicamente límites" (p <0,05). Aunque este estudio no

posee potencia estadística suficiente, de acuerdo con la bibliografía y lo publicado previamente por nuestro centro, probablemente el componente de intensificación con RIO, como parte del tratamiento multimodal del grupo NEO, sea a quién se pueda atribuir esta mejoría en cuanto al control local de la enfermedad.[224, 256, 257]

A pesar de ser un estudio con una muestra pequeña, el efecto de la neoadyuvancia parece influyente, situando a los pacientes de peor pronóstico "Biológicamente límite", en situación evolutiva equivalente a aquellos a los que inicialmente se les presuponía un mejor pronóstico al tener el Ca19-9 normal, sin embargo su efecto en estos pacientes denominados "No biológicamente límites" es incluso más beneficioso, aumentando la mediana de supervivencia global en más el doble que los "Biológicamente límites" (Fig.1-2). Es decir, la supervivencia global en los pacientes con estadios precoces con Ca19-9 alto, a los que se les administra neoadyuvancia, es superior a la de los pacientes con estadios precoces y con Ca19-9 bajo sin tratamiento neoadyuvante. Por otro lado, si administramos neoadyuvancia en estos pacientes con teórico mejor pronóstico, la supervivencia alcanza a más del doble que la de los pacientes con CA 19-9 elevados tratados con neoadyuvancia, resultados prometedores no explorados en otros estudios en este tipo de pacientes.

Este dato, nos hace pensar que probablemente la neoadyuvancia debería administrarse de entrada a todos los pacientes con cáncer de páncreas, si bien son los estudios randomizados en curso los que nos darán esta respuesta.

Impacto en los resultados oncológicos de la neoadyuvancia asociada a cirugía + RIO en pacientes muy precoces "Estadio Very Early"

A pesar de los avances que han facilitado el cribado y el diagnóstico precoz en el ADP, la tasa de supervivencia global a los 5 años del cáncer de páncreas no ha cambiado, incluso en los pacientes con estadio muy precoz sometidos a cirugía, se ha visto que, alrededor del 70% de estos pacientes tienen metástasis ganglionares en el estudio anatomopatológico post-resección, siendo difícil asegurar una tasa de resección R0 del 100%, observando como consecuencia tasas de recurrencia global altas, lo que se traduce en una mediana de SG de menos de 2 años. [137, 240, 241, 258]

Un análisis de una base de datos de 8960 pacientes con cáncer de páncreas descubrió que aproximadamente el 5% de los pacientes tenían la enfermedad en estadio IA (T1N0), con una tasa de supervivencia a 5 años asociada del 50%. [259] Sin embargo, los resultados del tratamiento neoadyuvante en los pacientes con cáncer de páncreas muy precoz (estadio I) no ha sido explorados por considerarse el estándar de tratamiento quirúrgico de entrada. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo coreano de dos centros en el que analizan 43 pacientes en estadio T1 de los cuales 10 recibieron neoadyuvancia, observando una tasa de SG a 5 años del 75% no obstante, sus resultados no mostraron diferencias significativas en los análisis comparados con los pacientes sometidos a cirugía de inicio[260]. En nuestro estudio la mediana de SG en el grupo con neoadyuvancia fue de 48 meses frente a 13 meses del grupo con cirugía de inicio, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (p 0,035) con una tasa de supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años fue del 77,8%, 55,6% y 44,4% en el grupo tratado con neoadyuvancia. Sin embargo aunque en relación con la SLE y la SLRL no se logró la significación estadística se observa una tendencia a favor de la neoadyuvancia. Otro punto analizar de nuestro estudio es que a pesar de no poder demostrar en el análisis multivariado que la neoadyuvancia es un factor protector independiente para estos pacientes, se observa que la presencia de ganglios positivos sí que representa un factor de riesgo independiente para la SLE, con más del doble de riesgo que los pacientes con ganglios negativos HR: 2,48 IC 95% [1,02 – 6,00] (p 0.04).

En relación con los resultados oncológicos tras la resección nuestro estudio muestra hallazgos interesantes e importantes a destacar, observando que en todos los pacientes tratados con neoadyuvancia se logra resección R0, existiendo todavía un 35% de R1 en el grupo sin neoadyuvancia, y solo el 11,1% presenta positividad ganglionar tras el análisis de la pieza, comparado con el 60% del grupo sin tratamiento previo (p 0,01).

Otro punto a analizar es la migración del estadio clínico en el resultado anatomopatológico final, siendo estudiado recientemente por Andrew J. lee et al. de la MD de Anderson informando en un reciente estudio retrospectivo de mas de 13.000 pacientes que la terapia neoadyuvante se asocia a una reducción en el aumento del estadio, es decir que cuando los pacientes en

estadio clínico I se sometían a cirugía inicial, el 65,5% pasaban a estadio IIA o superior en el informe patológico final. En comparación, con los pacientes después de la terapia neoadyuvante, la tasa de aumento de estadio fue del 46,7%.[261] En nuestro estudio observamos una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante en estos pacientes, destacando una pRC en un 44,4% de los pacientes, y solo un 22,2% migran a estadio IIA y 11,1%. a IIB. Resultados no observados en otros estudios que probablemente se deba al efecto de la neoadyuvancia en pacientes con enfermedad incipiente.

Por tanto podemos concluir que si vamos más allá en la neoadyuvancia y realizamos un análisis de su efecto en un grupo más selecto de pacientes con estadios muy precoces (estadio I), observamos resultados oncológicos prometedores no estudiados a día de hoy, que aunque en nuestro estudio no alcanza la significación estadística en probable relación con la muestra pequeña, vemos que la tendencia es fuerte con un claro beneficio clínico.

Se trata de un estudio retrospectivo, con una muestra pequeña y no homogénea respecto a los tratamientos recibidos. Pero a pesar de las limitaciones, y teniendo en cuenta además la importante evolución de la quimioterapia en los últimos años, este estudio incita a pensar que la neoadyuvancia puede ser la estrategia de elección para el cáncer de páncreas inicialmente resecable incluso en estadios muy precoces.

9.- Conclusiones

1.- Los pacientes con Adenocarcinoma pancreático ductal precoz "Biológicamente límites" pueden ser considerados de peor pronóstico en relación a los resultados oncológicos a largo plazo.

2.- La supervivencia en el cáncer de páncreas resecable mejora de forma significativa con una estrategia de neoadyuvancia y cirugía. Sobre todo en los pacientes "No biológicamente límites".

3.- Una estrategia neoadyuvante es factible y parece mejorar la SG y SLE del cáncer de páncreas con estadiaje muy precoz, incluso en pacientes con buen pronóstico.

4.- De los factores de mal pronóstico, los ganglios positivos tras resección resultaron un indicador significativo en el análisis univariante. Sin embargo en el modelo multivariante ajustado, sólo la neoadyuvancia mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas precoz y muy precoz.

5.- En nuestra muestra se identificó que la neoadyuvancia asociada a cirugía + RIO consigue una SLRL superior a la observada en el grupo sin neoadyuvancia.

6.- La morbilidad postoperatoria no se ve incrementada por la Neoadyuvancia, observando tasas similares de complicaciones en ambos grupos.

10.- Bibliografía.

Bibliografía:

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer research. 2014;74(11):2913-21.
2. Petrelli F, Inno A, Barni S, Ghidini A, Labianca R, Falconi M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: More than an anatomical concept. Dig Liver Dis. 2017;49(2):223-6.
3. Lowy AM. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2008;12(9):1600-8.
4. Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, Pisters PW, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2014;18(1):16-24; discussion -5.
5. Seufferlein T, Ettrich TJ. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer (PDAC). Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4:21-.
6. Russo S, Ammori J, Eads J, Dorth J. The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a review. Future Oncol. 2016;12(5):669-85.
7. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol. 2012;3(2):105-19.
8. Howard JM, Hess W. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. 2002.
9. Tando Y, Yanagimachi M, Matsuhashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. Digestive surgery. 2010;27(2):84-6.
10. Tsuchiya R, Kuroki T, Eguchi S. The pancreas from Aristotle to Galen. Pancreatology. 2015;15(1):2-7.
11. Navarro S. [A brief history of the anatomy and physiology of a mysterious and hidden gland called the pancreas]. Gastroenterologia y hepatologia. 2014;37(9):527-34.
12. Pagel W. Galen and the Usefulness of the Parts of the Body. Medical History. 1970;14(4):406-8.
13. Galeno, Kühn CG. Claudii Galeni Opera Omnia. Tomus IV Tomus IV. Hildesheim: Olms; 1964.
14. Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. American journal of surgery. 1983;146(5):539-50.
15. Jolles S. Paul Langerhans. Journal of clinical pathology. 2002;55(4):243.
16. Garrison FH. An Introduction to the history of medicine c. 2: WB Saunders Company; 1921.
17. Schnelldorfer T, Sarr MG. Alessandro codivilla and the first pancreatoduodenectomy. Archives of Surgery. 2009;144(12):1179-84.
18. Brunschwig A. The Surgery of Pancreatic Tumors. C V. Mosby and Co., St. Louis Mo., 1942. Brunschwig, A.: One Stage Pancreatoduodenectomy. Surgery, Gynec and Obst. 1947;85:161.

19. Sabater Ortí L, Martín-Pérez E, Artigas Raventós V. Inicios de la cirugía pancreática oncológica en España. Un tributo a los pioneros. Cirugía Española. 2017;95(4):190-8.
20. Artigas V. Patología quirúrgica del páncreas. Estudio clínico y terapéutico de las afecciones que requieren o pueden requerir intervención quirúrgica. 1956.
21. Estrada L. Pancreatoduodenectomıa por cá ncer de la cabeza del pá ncreas. Cir Gin Urol. 1956;10:22-6.
22. ESTRADA G, BG C. Cáncer del páncreas y área ampular. 1979.
23. Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
24. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery E-Book: Elsevier Health Sciences; 2016.
25. Cunningham SC, Demirjian AN, Schulick RD. Pancreaticobiliary surgery: General considerations. Master Techniques in Surgery: Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2012.
26. Ramia JM, De-la-Plaza R, Manuel-Vazquez A, Lopez-Marcano A, Morales R. Systematic review of the mesopancreas: concept and clinical implications. Clin Transl Oncol. 2018;20(11):1385-91.
27. Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, Konerding MA, Junginger T. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. World J Surg Oncol. 2007;5:44.
28. Sharma D, Isaji S. Mesopancreas is a misnomer: time to correct the nomenclature. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016;23(12):745-9.
29. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic cell genetics. 1979;5(6):957-71.
30. Aragón Sánchez JF, Martínez Macias R, Rico Morlan F, Barra Martínez R, Díaz Rodríguez L, de la Garza JM. Niveles sericos de CA 19-9 como predictor de la resecabilidad quirurgica en adenocarcinoma de pancreas. Gaceta Mexicana de Oncologia. 2007;6:59+.
31. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. Am J Gastroenterol. 1990;85(4):350-5.
32. Casari I, Falasca M. Diet and Pancreatic Cancer Prevention. Cancers. 2015;7(4):2309-17.
33. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. Annals of Oncology. 1999;10(suppl_4):S145-S9.
34. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology. 1999;117(6):1464-84.
35. Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. British journal of cancer. 2003;89(8):1413.
36. Micke O, Bruns F, Kurowski R, Horst E, Alexander Fd, Hausler JW, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2003;57(1):90-7.
37. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. Journal of gastrointestinal oncology. 2012;3(2):105.

38. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. Indian J Surg Oncol. 2011;2(2):88-100.
39. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2007;33(3):266-70.
40. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. The American journal of gastroenterology. 1999;94(7):1941-6.
41. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, et al. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. Clinical chemistry. 1983;29(3):549-52.
42. Tsen A, Barbara M, Rosenkranz L. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. Pancreatology. 2018;18(8):862-7.
43. Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. American journal of surgery. 2006;191(2):191-7.
44. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 2003;138(9):951-5; discussion 5-6.
45. Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, Watson JC, Hoffman JP. Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2004;11(7):644-9.
46. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Prognostic impact of carbohydrate antigen 19-9 level at diagnosis in resected stage I-III pancreatic adenocarcinoma: a U.S. population study. J Gastrointest Oncol. 2017;8(5):778-88.
47. Basturk O, Reid MD, Adsay NV. Pathologic classification and biological behavior of pancreatic neoplasia. Pancreatic cancer. 2017:1-37.
48. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr J-M, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. Pancreatology. 2015;15(1):8-18.
49. Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. Gastroenterology. 2013;144(6):1316-26.
50. Hruban RH, Fukushima N. Pancreatic adenocarcinoma: update on the surgical pathology of carcinomas of ductal origin and PanINs. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2007;20 Suppl 1:S61-70.
51. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. Lancet (London, England). 2016;388(10039):73-85.
52. Erkan M, Michalski CW, Rieder S, Reiser-Erkan C, Abiatari I, Kolb A, et al. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2008;6(10):1155-61.
53. Stark A, Eibl G. Pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base. 2015.

54. Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. Gut. 2015;64(11):1783-9.
55. Sielaff CM, Mousa SA. Status and future directions in the management of pancreatic cancer: potential impact of nanotechnology. Journal of cancer research and clinical oncology. 2018;144(7):1205-17.
56. A. TL, Freddie B, L. SR, Jacques F, Joannie L-T, Ahmedin J. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108.
57. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. Annals of Oncology. 2018;29(4):1016-22.
58. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(1):7-30.
59. CANCER AECE. EVOLUCIÓN DEL CANCER DE PANCREAS 2019, JULY 27 [Available from: https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pancreas/evolucion-cancer-pancreas.
60. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
61. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25(8):1650-6.
62. Wu W, He X, Yang L, Wang Q, Bian X, Ye J, et al. Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000-2014. Clinical epidemiology. 2018;10:789-97.
63. INSTITUTE NC. Statistics Review 1975-2016 [Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=22&pageSEL=sect_22_table.08.
64. Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough. World journal of gastroenterology. 2015;21(11):3157-65.
65. Kim VM, Ahuja N. Early detection of pancreatic cancer. Chin J Cancer Res. 2015;27(4):321-31.
66. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2012;23(7):1880-8.
67. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? Annals of surgery. 2013;257(1):17-26.
68. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of cancer. 2010;126(10):2394-403.
69. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. Minerva chirurgica. 2004;59(2):99-111.
70. Ducreux M, Committee obotEG, Cuhna AS, Committee obotEG, Caramella C, Committee obotEG, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2015;26(suppl_5):v56-v68.

71. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(3):365-74.
72. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW, Fingerle AA, Dobritz M, Kleeff J, et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2012;9(8):454.
73. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(3):365-74.
74. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. Jama. 2009;302(16):1790-5.
75. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer—current knowledge. Nature Reviews Gastroenterology &Amp; Hepatology. 2012;9:445.
76. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science (New York, NY). 2008;321(5897):1801-6.
77. Samuel N, Hudson TJ. The molecular and cellular heterogeneity of pancreatic ductal adenocarcinoma. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2012;9(2):77.
78. Bernard V, Fleming J, Maitra A. Molecular and Genetic Basis of Pancreatic Carcinogenesis: Which Concepts May be Clinically Relevant? Surgical oncology clinics of North America. 2016;25(2):227-38.
79. Tatarian T, Winter JM. Genetics of Pancreatic Cancer and Its Implications on Therapy. The Surgical clinics of North America. 2016;96(6):1207-21.
80. Yachida S, White CM, Naito Y, Zhong Y, Brosnan JA, Macgregor-Das AM, et al. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(22):6339-47.
81. Bardeesy N, Cheng KH, Berger JH, Chu GC, Pahler J, Olson P, et al. Smad4 is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer. Genes & development. 2006;20(22):3130-46.
82. Saiki Y, Horii A. Molecular pathology of pancreatic cancer. Pathology international. 2014;64(1):10-9.
83. Matthaei H, Hong S-M, Mayo SC, Dal Molin M, Olino K, Venkat R, et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. Annals of surgical oncology. 2011;18(12):3493-9.
84. Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, et al. Multicomponent Analysis of the Pancreatic Adenocarcinoma Progression Model Using a Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Tissue Microarray. Modern Pathology. 2003;16(9):902-12.
85. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, Aust DE, Franz M, Ruckert F, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. Annals of surgery. 2013;258(2):324-30.
86. Verbeke C. Morphological heterogeneity in ductal adenocarcinoma of the pancreas - Does it matter? Pancreatology. 2016;16(3):295-301.
87. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. Surgical pathology clinics. 2016;9(4):547-60.

88. Mateo MdCG, Ortí LS, Izquierdo AF. Protocolo de tallado, estudio e informe anatomopatológico de las piezas de duodenopancreatectomía cefálica por carcinoma de páncreas. Revista Española de Patología. 2010;43(4):207-14.
89. Kikuyama M, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Kawaguchi S, Terada S, et al. Early Diagnosis to Improve the Poor Prognosis of Pancreatic Cancer. Cancers. 2018;10(2).
90. Gordo AMJ, Gómez ML, Casado E, Molina R. Actualización en cáncer de páncreas y de vías biliares. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2017;12(32):1919-28.
91. Hidalgo M. Pancreatic cancer. The New England journal of medicine. 2010;362(17):1605-17.
92. Poruk KE, Griffin JF, Wolfgang CL, Cameron JL. Chapter 96 - Pancreatic and Periampullary Cancer. In: Yeo CJ, editor. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition). Philadelphia: Content Repository Only!; 2019. p. 1136-48.
93. Conrad C, Fernandez-Del Castillo C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass. Journal of surgical oncology. 2013;107(1):23-32.
94. Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. Scandinavian journal of gastroenterology. 2002;37(11):1313-20.
95. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kolblinger C, Kulinna-Cosentini C, Puespoek A, Gotzinger P. Pancreatic adenocarcinoma. European radiology. 2007;17(3):638-49.
96. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. World journal of gastroenterology. 2014;20(24):7864-77.
97. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, Lee KB, Kim JE, Moon SK, et al. Small (</= 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. Radiology. 2011;259(2):442-52.
98. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2008;6(12):1301-8.
99. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, Baptista J, Callery MP, Raptopoulos VD. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. Radiology. 2007;245(3):770-8.
100. Gusmini S, Nicoletti R, Martinenghi C, Del Maschio A. Vascular involvement in periampullary tumors: MDCT, EUS, and CDU. Abdominal imaging. 2009;34(4):514-22.
101. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. Journal of the American College of Surgeons. 2008;206(5):833-46; discussion 46-8.
102. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. Gastroenterology. 2014;146(1):291-304.e1.
103. Horvat N, Ryan DE, LaGratta MD, Shah PM, Do RK. Imaging for pancreatic ductal adenocarcinoma. Chinese clinical oncology. 2017;6(6):62.
104. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR

cholangiopancreatography versus MDCT. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2009;30(3):586-95.
105. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. Journal of computer assisted tomography. 2005;29(4):438-45.
106. Best LMJ, Rawji V, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Imaging modalities for characterising focal pancreatic lesions. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(4).
107. Sahani DV, Bonaffini PA, Catalano OA, Guimaraes AR, Blake MA. State-of-the-art PET/CT of the pancreas: current role and emerging indications. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2012;32(4):1133-58; discussion 58-60.
108. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. Annals of surgery. 2009;250(6):957-63.
109. Wang XY, Yang F, Jin C, Fu DL. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. World journal of gastroenterology. 2014;20(42):15580-9.
110. Yeh R, Dercle L, Garg I, Wang ZJ, Hough DM, Goenka AH. The Role of 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Abdominal radiology (New York). 2018;43(2):415-34.
111. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, Group obotEGW. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2012;23(suppl_7):vii33-vii40.
112. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP : Journal of the pancreas. 2013;14(5):484-97.
113. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2006;20(2):227-51.
114. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. Gastrointestinal endoscopy. 2012;75(2):319-31.
115. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. Gastrointestinal endoscopy. 2011;73(2):283-90.
116. Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, Wallace MB. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. Gut. 2015;64(7):1105-10.
117. Singh A, Faulx AL. Endoscopic Evaluation in the Workup of Pancreatic Cancer. The Surgical clinics of North America. 2016;96(6):1257-70.
118. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. The New England journal of medicine. 2014;371(11):1039-49.
119. Burnett AS, Calvert TJ, Chokshi RJ. Sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography standard cytology: 10-y review of the literature. The Journal of surgical research. 2013;184(1):304-11.

120. Malak M, Masuda D, Ogura T, Imoto A, Abdelaal UM, Sabet EA, et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for solid pancreatic neoplasms. Scandinavian journal of gastroenterology. 2016;51(3):360-7.
121. Winter JM, Yeo CJ, Brody JR. Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in pancreatic cancer. Journal of surgical oncology. 2013;107(1):15-22.
122. Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. Bmj. 2012;344:e2476.
123. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, Cho CS, Nathan H. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. Ann Surg Oncol. 2017;24(7):2023-30.
124. Amin MB ES, Greene F, et al. . AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing 2017 [Eighth Edition (2017) [Available from: https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf.
125. Ducreux M, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(suppl_5):v56-v68.
126. NCCN clinical practice guidelines in oncology - Pancretic adenocarcinoma. V1.2020 November 26, 2019. Published Accessed on 3/20/2020. [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic_blocks.pdf.
127. Werner J, Combs SE, Springfeld C, Hartwig W, Hackert T, Buchler MW. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(6):323-33.
128. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. The New England journal of medicine. 2011;364(19):1817-25.
129. Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin AV. Molecular subtypes of pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(4):207-20.
130. Garber K. Stromal depletion goes on trial in pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(7):448-50.
131. Loveday BPT, Lipton L, Thomson BN. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. Aust J Gen Pract. 2019;48(12):826-31.
132. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2014;155(6):977-88.
133. Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. Ann Surg Oncol. 2009;16(7):1745-50.
134. Yamamoto T, Yagi S, Kinoshita H, Sakamoto Y, Okada K, Uryuhara K, et al. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. World journal of gastroenterology. 2015;21(1):262-8.
135. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(20):2324-8.

136. Lee SR, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Shin JH. Prognostic factors associated with long-term survival and recurrence in pancreatic adenocarcinoma. Hepatogastroenterology. 2013;60(122):358-62.
137. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2006;10(9):1199-210; discussion 210-1.
138. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases. J Clin Oncol. 2015;33(16):1770-8.
139. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):9-29.
140. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. Journal of the American College of Surgeons. 1999;189(1):1-7.
141. Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, Fisher S, Vinuela EF, Kingham TP, et al. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Surgeons. 2014;218(1):129-39.
142. Qin H, Qiu J, Zhao Y, Pan G, Zeng Y. Does minimally-invasive pancreaticoduodenectomy have advantages over its open method? A meta-analysis of retrospective studies. PLoS One. 2014;9(8):e104274.
143. Shrikhande SV, Sivasanker M. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: How far have we come and where are we headed? World J Gastrointest Surg. 2015;7(8):128-32.
144. Nappo G, Perinel J, El Bechwaty M, Adham M. The Standardization of Pancreatoduodenectomy: Where Are We? Pancreas. 2016;45(4):493-502.
145. Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. Br J Surg. 2012;99(8):1027-35.
146. Hackert T, Werner J, Weitz J, Schmidt J, Buchler MW. Uncinate process first--a novel approach for pancreatic head resection. Langenbecks Arch Surg. 2010;395(8):1161-4.
147. J. Herrera Cabezón CZR, A. Tarifa Castilla, P. Sánchez Acedo. CIRUGIA BILIOPANCREATICA, Técnicas de resección © Copyright 2018. Asociación Española de Cirujanos. [2da edición:[Available from: https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/bilioaec.pdf.
148. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet. 1978;146(6):959-62.
149. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Knaebel HP, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2011(5):Cd006053.
150. Buc E, Sauvanet A. Duodenopancreatectomía cefálica. EMC-Técnicas Quirúrgicas-Aparato Digestivo. 2012;28(1):1-25.
151. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol. 2013;14(7):655-62.

152. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, Scheer AS, Law CH, Coburn NG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. HPB (Oxford). 2015;17(2):113-22.
153. Dokmak S, Sauvanet A. Pancreatectomías izquierdas. EMC-Técnicas Quirúrgicas-Aparato Digestivo. 2012;28(1):1-15.
154. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. The Lancet. 2011;377(9776):1514-22.
155. Iqbal N, Lovegrove R, Tilney H, Abraham A, Bhattacharya S, Tekkis P, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2009;35(1):79-86.
156. Michalski C, Kleeff J, Wente M, Diener M, Büchler M, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. British journal of surgery. 2007;94(3):265-73.
157. Pessaux P, Marzano E, Rosso E. A plea for the artery-first dissection during pancreaticoduodenectomy. Journal of the American College of Surgeons. 2010;211(1):142-3.
158. Álamo J, Gómez M, Bernal C, Suárez G, Marín L, Cepeda C, et al. Abordaje primero de la arteria mesentérica superior en la DPC. Ventajas sobre el abordaje clásico.
159. Esposito A, Balduzzi A, De Pastena M, Fontana M, Casetti L, Ramera M, et al. Minimally invasive surgery for pancreatic cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2019;19(11):947-58.
160. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of surgery. 2004;240(2):205.
161. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005;138(1):8-13.
162. Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreaticoduodenectomía. Cirugia espanola. 2012;90(4):222-32.
163. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)–an international study group of pancreatic surgery (ISGPS) definition. Surgery. 2007;142(1):20-5.
164. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
165. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (Part I). Grupo Español de Consenso en Cáncer de Páncreas. Medicina clinica. 2010;134(14):643-55.
166. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v56-v68.
167. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. Journal of

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(6):2403-13.
168. Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, Sakata T, Adachi S, Morizane T. Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002). Gan To Kagaku Ryoho. 2003;30(8):1101-11.
169. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. The New England journal of medicine. 2004;350(12):1200-10.
170. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2001;358(9293):1576-85.
171. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. Cancer Invest. 2007;25(4):267-73.
172. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, et al. DPC4 Gene Status of the Primary Carcinoma Correlates With Patterns of Failure in Patients With Pancreatic Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(11):1806-13.
173. Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, Regine WF, Kaiser A. The Role of Radiation Therapy for Pancreatic Cancer in the Adjuvant and Neoadjuvant Settings. Surgical oncology clinics of North America. 2017;26(3):431-53.
174. Narang AK, Herman JM. The promise of modern radiotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma: a response to Bekaii-Saab et al. Annals of surgical oncology. 2014;21(4):1064-6.
175. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(21):3511-6.
176. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(21):3503-10.
177. Van Laethem J-L, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(29):4450-6.
178. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. Jama. 2013;310(14):1473-81.
179. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Sasaki Y, Iwanaga T, Matayoshi Y, et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1994;129(10):1075-80.
180. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data

from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(4):1128-33.
181. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. Annals of surgical oncology. 2001;8(2):123-32.
182. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med. 2010;7(4):e1000267-e.
183. D'Angelo F, Antolino L, Farcomeni A, Sirimarco D, Nava AK, De Siena M, et al. Neoadjuvant treatment in pancreatic cancer: Evidence-based medicine? A systematic review and meta-analysis. Medical Oncology. 2017;34(5):85.
184. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. BJS (British Journal of Surgery). 2018;105(8):946-58.
185. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. The Lancet Oncology. 2016;17(6):801-10.
186. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, Keil F, Pichler M, Rabl H, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Acta Oncol. 2013;52(6):1231-3.
187. Katz MHG, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. Annals of surgical oncology. 2013;20(8):2787-95.
188. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? Oncologist. 2014;19(3):266-74.
189. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PWT, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(21):3496-502.
190. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PWT, et al. Preoperative Gemcitabine and Cisplatin Followed by Gemcitabine-Based Chemoradiation for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(21):3487-95.
191. Christians KK, Heimler JW, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston F, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. Surgery. 2016;159(3):893-900.
192. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, D'Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. Annals of surgical oncology. 2012;19(1):169-75.
193. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(5):515-22.

194. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1985;120(8):899-903.
195. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. The Lancet. 2001;358(9293):1576-85.
196. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. Jama. 2007;297(3):267-77.
197. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 - June 3, 2008. JOP. 2008;9(4):391-7.
198. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. Jama. 2010;304(10):1073-81.
199. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). The Lancet. 2016;388(10041):248-57.
200. Chhetri P, Giri A, Shakya S, Shakya S, Sapkota B, Pramod KC. Current Development of Anti-Cancer Drug S-1. J Clin Diagn Res. 2016;10(11):XE01-XE5.
201. Ajani JA, Faust J, Ikeda K, Yao JC, Anbe H, Carr KL, et al. Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(28):6957-65.
202. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2017;389(10073):1011-24.
203. Deplanque G, Demartines N. Pancreatic cancer: are more chemotherapy and surgery needed? The Lancet. 2017;389(10073):985-6.
204. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. New England Journal of Medicine. 2011;364(19):1817-25.
205. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. New England Journal of Medicine. 2013;369(18):1691-703.
206. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC-c, Raoul J-L, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(18_suppl):LBA4001-LBA.
207. Tempero MA, Cardin DB, Goldstein D, O'Reilly EM, Philip PA, Riess H, et al. APACT: Phase III randomized trial of adjuvant treatment with nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone in patients (pts) with resected pancreatic cancer (PC). American Society of Clinical Oncology; 2016.

208. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JHG, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer. 2005;92(8):1372-81.
209. Kinsella TJ, Sindelar WF. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. Experimental and clinical studies. Cancer. 1996;78(3 Suppl):598-604.
210. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;59(2):106-15.
211. Kneschaurek P, Wehrmann R, Hugo C, Stepan R, Lukas P, Molls M. The flab method of intraoperative radiotherapy. Strahlenther Onkol. 1995;171(2):61-9.
212. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB. Intraoperative irradiation: techniques and results: Springer Science & Business Media; 2011.
213. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Archives of surgery. 1985;120(8):899-903.
214. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1981;7(7):863-8.
215. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, Kokubo M, Kanamori S, Sasai K, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1997;39(1):39-49.
216. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, Warshaw AL, Orlow EL, Kaufman SD, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. Annals of surgery. 1984;200(3):289.
217. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, Martin JK, Ilstrup DM, Holbrook MA, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. Cancer. 1988;61(6):1110-6.
218. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. The American journal of surgery. 1996;171(1):118-25.
219. Sindelar WF, Kinsella TJ. Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas. Annals of oncology. 1999;10:S226-S30.
220. Zerbi A, Fossati V, Parolini D, Carlucci M, Balzano G, Bordogna G, et al. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. Cancer. 1994;73(12):2930-5.
221. Alfieri S, Morganti AG, Di Giorgio A, Valentini V, Bossola M, Trodella L, et al. Improved survival and local control after intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy: a multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. Archives of Surgery. 2001;136(3):343-7.
222. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJM, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2001;50(3):651-8.
223. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, et al. Intraoperative Radiotherapy for Resected Pancreatic Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Analysis of 210 Patients. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2010;77(3):734-42.

224. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler MW, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. Radiotherapy and Oncology. 2009;91(1):54-9.
225. Calvo FA, Asencio JM, Roeder F, Krempien R, Poortmans P, Hensley FW, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in borderline-resected pancreatic cancer. Clinical and Translational Radiation Oncology. 2020;23:91-9.
226. Crane CH, Beddar AS, Evans DB. The role of intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer. Surgical Oncology Clinics. 2003;12(4):965-77.
227. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1991;21(5):1145-9.
228. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, Goldberg S, Biggs P, Clark JW, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. Annals of surgery. 2005;241(2):295.
229. Keane FK, Wo JY-L, Ferrone C, Clark JW, Blaszkowsky LS, Allen JN, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in the era of intensive neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced and borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas (PDAC). American Society of Clinical Oncology; 2016.
230. Roeder F, Timke C, Uhl M, Habl G, Hensley FW, Buechler MW, et al. Aggressive local treatment containing intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with isolated local recurrences of pancreatic cancer: a retrospective analysis. BMC Cancer. 2012;12(1):295.
231. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, Groeschl RT, Habermann EB, Kendrick ML, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early-Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. Journal of the American College of Surgeons. 2016;223(1):52-65.
232. Miyazaki K, Ohmori K, Izawa M, Koike T, Kumamoto K, Furukawa K, et al. Loss of Disialyl Lewis^a, the Ligand for Lymphocyte Inhibitory Receptor Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin-7 (Siglec-7) Associated with Increased Sialyl Lewis^a Expression on Human Colon Cancers. Cancer research. 2004;64(13):4498-505.
233. Wolff RA. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas. Curr Drug Targets. 2012;13(6):781-8.
234. Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gönen M, D'Angelica MI, DeMatteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the Yield of Staging Laparoscopy in Patients with Radiographically Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. Annals of Surgical Oncology. 2008;15(12):3512-20.
235. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas—616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. Journal of gastrointestinal surgery. 2000;4(6):567-79.
236. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Reymond RD, Hassanein RES, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. Cancer. 1990;66(1):56-61.
237. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.

238. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World journal of gastroenterology. 2018;24(43):4846-61.
239. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10073):1011-24.
240. Lim K-H, Chung E, Khan A, Cao D, Linehan D, Ben-Josef E, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? Oncologist. 2012;17(2):192-200.
241. Tienhoven GV, Versteijne E, Suker M, Groothuis KBC, Busch OR, Bonsing BA, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(18_suppl):LBA4002-LBA.
242. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. Annals of surgery. 2015;261(1):12-7.
243. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N. of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers. Annals of surgical oncology. 2018;25(4):845-7.
244. Tamburrino D, Partelli S, Crippa S, Manzoni A, Maurizi A, Falconi M. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: a biological and morphological approach. World journal of gastroenterology. 2014;20(32):11210-5.
245. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471-4.
246. Mattiucci GC, Morganti AG, Cellini F, Buwenge M, Casadei R, Farioli A, et al. Prognostic Impact of Presurgical CA19-9 Level in Pancreatic Adenocarcinoma: A Pooled Analysis. Transl Oncol. 2019;12(1):1-7.
247. Williams JL, Kadera BE, Nguyen AH, Muthusamy VR, Wainberg ZA, Hines OJ, et al. CA19-9 Normalization During Pre-operative Treatment Predicts Longer Survival for Patients with Locally Progressed Pancreatic Cancer. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2016;20(7):1331-42.
248. Calvo FA, Krengli M, Asencio JM, Serrano J, Poortmans P, Roeder F, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in unresected pancreatic cancer. Radiother Oncol. 2020;148:57-64.
249. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem J-L, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1758835919875568-.
250. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. Jama. 2008;299(9):1019-26.
251. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(6):413-23.

252. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 2020:Jco1902274.
253. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 2022:Jco2102233.
254. Taboada AGM, Lominchar PL, Roman LM, García-Alfonso P, Martin AJM, Rodriguez JAB, et al. Advances in neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer over the past two decades. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2021;25(2):179-91.
255. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. Semin Oncol. 2019;46(1):19-27.
256. Li Y, Feng Q, Jin J, Shi S, Zhang Z, Che X, et al. Experts' consensus on intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer. Cancer letters. 2019;449:1-7.
257. Calvo FA, Sole CV, Atahualpa F, Lozano MA, Gomez-Espi M, Calin A, et al. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. Pancreatology. 2013;13(6):576-82.
258. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? Annals of surgery. 2008;247(3):456-62.
259. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. Pancreas. 2012;41(7):985-92.
260. Kim HS, Nakagawa K, Akahori T, Nakamura K, Takagi T, Sho M, et al. Is Neoadjuvant Treatment Justified in Clinical T1 Pancreatic Ductal Adenocarcinoma? Journal of Clinical Medicine. 2021;10(4):873.
261. Lee AJ, Simoneau E, Chiang YJ, Lee JE, Kim MP, Aloia TA, et al. Is early-stage pancreatic adenocarcinoma truly early: stage migration on final pathology with surgery-first versus neoadjuvant therapy sequencing. HPB (Oxford). 2019;21(9):1203-10.

11.- Anexos

En el siguiente apartado se exponen gráficas, datos intermedios de menor relevancia para los resultados del presente trabajo. El orden se corresponde con la aparición de los Resultados en el texto. Además de dos artículos publicados en una revista indexada, uno de ellos se trata de una revisión actualizada sobre el tema y el otro es en relación con los resultados de la neoadyuvancia sobre los pacientes con enfermedad precoz.

ANEXO I: Original article: Neoadjuvant therapy impact in early pancreatic cancer: “Bioborderline” vs. “non-Bioborderline”

pISSN: 2508-5778 · eISSN: 2508-5859
Ann Hepatobiliary Pancreat Surg
https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

AHBPS
Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

Original Article

Neoadjuvant therapy impact in early pancreatic cancer: “bioborderline” vs. “non-bioborderline”

Alvaro Gregorio Morales Taboada[1], Pablo Lozano Lominchar[1], María Fernández Martínez[1], Pilar García-Alfonso[2], Andrés Muñoz Martin[2], Jose Manuel Asencio[1]

[1]Transplant and Hepatobiliopancreatic Surgery Unit, Department of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain,
[2]Department of Medical Oncology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Backgrounds/Aims: To analyze the results of the neoadjuvant treatment of patients in our center with early pancreatic cancer.
Methods: Eighty-four patients with early pancreatic cancer (I–II) were included, of which 59 were considered “bioborderline” (carbohydrate antigen [CA] 19-9 > 37 U/L), and 25 were considered “non-bioborderline” (CA19-9 < 37 U/L). The R0 resection rate, presence of negative nodes, survival, and recurrence rates were analyzed in two groups, the NEO group (neoadjuvant + surgery) and the non-NEO group (upfront surgery).
Results: A 28.6% pathologic complete response was observed in the NEO group of the whole sample. The residual R0 was 85.7%, and nodes were negative in 78.6% of the patients in the NEO group of bioborderline patients. All non-bioborderline patients treated with neoadjuvant were R0, and no affected nodes were observed in any of them. The median overall survival (OS) in patients with elevated CA19-9 levels in the NEO group was 31.4 months vs. 13.1 months in the non-NEO (log-rank test $p = 0.006$), with a 62% relative reduction in the mortality rate (hazard ratio = 0.38, 95% confidence interval: 0.20–0.79; $p = 0.008$). The median OS in patients with normal CA19-9 levels in the NEO group was 65.9 months vs. 16.2 months in the non-NEO group, without statistically significant differences between the two but with a trend toward significance (log-rank test $p = 0.08$).
Conclusions: A neoadjuvant strategy seemed to improve local control and the survival of patients with early pancreatic cancer, both those with elevated CA19-9 and normal marker levels.

Key Words: Pancreatic neoplasms; Neoadjuvant therapy; Biomarkers; Early pancreatic cancer

INTRODUCTION

Pancreatic ductal adenocarcinoma is an aggressive neoplasm with a survival rate below 5% at 5 years. It is considered the fourth most common cause of cancer death in men and women (behind lung, colon, and prostate cancers in men and breast cancers in women) in both the United States and Europe, with more than 48,000 and more than 35,000 deaths per year, respectively. It is expected that pancreatic ductal adenocarcinoma will become the second leading cause of death by 2030, surpassed only by lung cancer [1].

Approximately 15% to 20% of patients are candidates for curative resection at the time of diagnosis since most patients are diagnosed at an advanced stage of the disease. Unfortunately, resection alone has low cure rates, with median overall survival (OS) rates of approximately 20 months (10%) [2-4]. Additionally, adjuvant treatments like chemotherapy, radiotherapy, or both have been tried in a multimodality approach [5].

Studies such as ESPAC-1, CONKO-001, and ESPAC-4 clinical trials have shown evidence of the benefit of adjuvant chemotherapy in terms of OS and disease-free survival (DFS). Despite this, about 50% of patients treated with curative resection at

Received: April 29, 2022, **Revised:** August 12, 2022,
Accepted: September 3, 2022, **Published online:** November 14, 2022

Corresponding author: Alvaro Gregorio Morales Taboada, MD
Transplant and Hepatobiliopancreatic Surgery Unit, Department of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Complutense University of Madrid, C. del Dr. Esquerdo Street, 46, Madrid 28007, Spain
Tel: +34-644679334, Fax: + 34-914269080, E-mail: alvarogmt@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1479-6607

Copyright © The Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

entry do not receive planned adjuvant treatment due to complications, low-performance status, rejection, or early disease recurrence [6-8].

These observations led us to evaluate neoadjuvant therapy in patients with potentially resectable tumors. Although at diagnosis, this is a resectable disease with no clinical or radiological evidence of distant disease, approximately 17% of patients exhibited occult metastatic disease, and more than 70% of patients showed lymph node metastases after surgery, suggesting that it was a micrometastatic disease from the beginning [9,10].

Neoadjuvant therapy is currently recommended in patients with locally advanced or borderline-resectable tumors. In the initial series, patients with borderline disease who underwent neoadjuvant treatment and surgery had better survival than those initially resectable [6,11,12]. This fact has led to evaluating this strategy in resectable tumors, also showing a survival benefit in favor of neoadjuvant treatment. In the strategic shift, resectability is not established solely by anatomical factors but takes on elements of tumor biology. Recently, the term bioborderline has been coined. This concept encompasses anatomically resectable tumors with elevated carbohydrate antigen (CA) 19-9 values (> 37 U/mL) in early clinical stages I–II, according to the updated TNM classification of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th–8th Edition [13-16].

Several studies have demonstrated an adverse prognosis in patients with elevated CA19-9 concerning hidden hematogenous metastases, increased recurrence rates, early progression, and ultimately poorer survival. This concept implies that in some centers, elevated CA19-9 is an indication to treat resectable patients with neoadjuvant treatment [15,17-19].

Radiotherapy is a valuable component of multimodality treatment for localized pancreatic cancer. Intraoperative radiotherapy (IORT) is a precise component of radiotherapy that can intensify the irradiation effect for cancer control involving an anatomically well-defined volume [20].

The study aimed to analyze the results of neoadjuvant treatment carried out in a tertiary hospital in patients with early pancreatic cancer, classified as bioborderline and non-bioborderline.

MATERIALS AND METHODS

A descriptive, observational, and retrospective study was designed on a prospective registry database in which patients diagnosed with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent complete resection with curative intent from January 1996 to December 2016 in a general surgery service of our Hospital were analyzed. The study was approved by the Research Ethics Committee at Gregorio Marañón University Hospital (18/2020). A total of 92 patients were included, previously evaluated by a multidisciplinary committee, with resectable pancreatic cancer (Appendix 1) in an early stage at diagnosis with and/or without complete histological confirmation but who presented compatible radiological images associated with CA19-9 elevation. Finally, the diagnosis was confirmed in the resection specimen; patients with AJCC 8th edition TNM clinical staging in early stages I–II (IA T1N0M0, IB T2N0M0, IIA T3N0M0, IIB T1-3N1M0). This classification was performed mainly by computed tomography (CT) and, in some cases of doubt, echoendoscopy, positron emission tomography (PET-CT), and magnetic resonance imaging (MRI) were also used. The patients underwent pancreatic resection (cephalic duodenopancreatectomy, total and distal pancreatectomy) and were grouped according to whether or not they were treated with neoadjuvant ± IORT. Exclusion criteria were mainly patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer, palliative pancreatic cancer, patients who have not been resected, and those with missing baseline data, such as those without

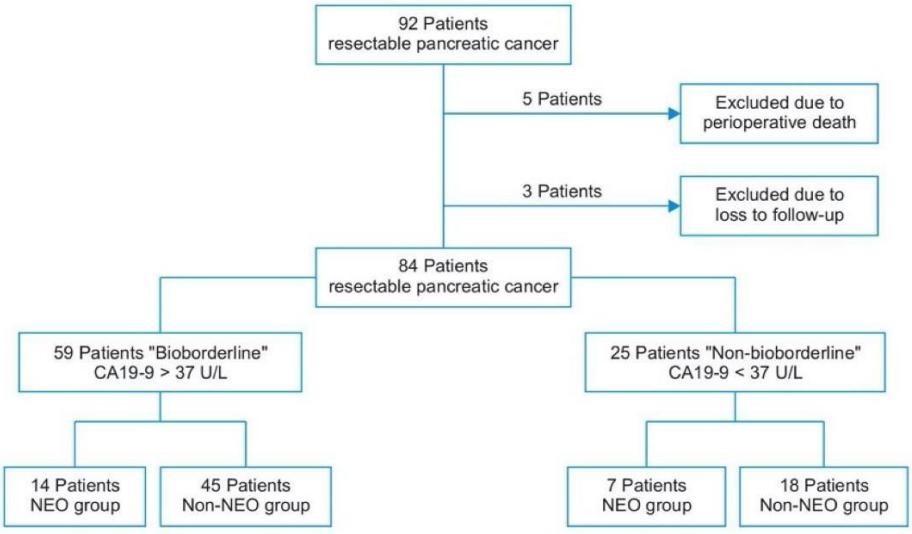


Fig. 1. Flowchart of the groups analyzed. NEO group: neoadjuvant + surgery; non-NEO group: upfront surgery. CA19-9, carbohyd rate antigen 19-9.

https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

Table 1. Demographic data of the patients

Variable	Total (n = 84)	CA19-9		*p*-value
		> 37 U/mL (n = 59)	< 37 U/mL (n = 25)	
Sex				0.93
Male	51 (60.7)	36 (61.0)	15 (60.0)	
Female	33 (39.3)	23 (39.0)	10 (40.0)	
Median age (IQR)	67 (16)	68 (15)	65 (21)	0.39
ECOG				0.38
0	41 (48.8)	26 (44.1)	15 (60.0)	
1	28 (33.3)	21 (35.6)	7 (28.0)	
2	15 (17.9)	12 (20.3)	3 (12.0)	
Weight loss				0.45
Yes > 15%	25 (29.8)	19 (32.2)	6 (24.0)	
No < 15%	59 (70.2)	40 (67.8)	19 (76.0)	
Jaundice				0.98
Yes	57 (67.9)	40 (67.8)	17(68.0)	
No	27 (32.1)	19 (32.2)	8 (32.0)	
Bilirubin (mg/dL)	5.3 ± 11.3	5.0 ± 8.9	5.5 ± 12.7	0.59
Median CA 19-9 (IQR), (U/mL)	147 (851)	374 (1,351)	8 (28)	< 0.001
Biliary drainage[a]				0.66
Yes	45 (55.5)	32 (57.1)	13 (52.0)	
No	36 (44.4)	24 (42.9)	12 (48.0)	
Clinical stage (cTNM)				0.14
IA (T1N0M0)	12 (14.3)	6 (10.2)	6 (24.0)	
IB (T2N0M0)	37 (44.0)	30 (50.8)	7 (28.0)	
IIA (T3N0M0)	20 (23.8)	12 (20.3)	8 (32.0)	
IIB (T3-T1N1M0)	15 (17.9)	11 (18.6)	4 (16.0)	
Neoadjuvant				0.67
Yes	21 (25.0)	14 (23.7)	7 (28.0)	
No	63 (75.0)	45 (76.3)	18 (72.0)	
Type of resection				0.27
R0	60 (71.4)	43 (72.9)	17 (68.0)	
R1	24 (28.6)	16 (27.1)	8 (32.0)	
Lymph nodes				0.29
(+)	41 (48.8)	31 (52.5)	10 (40.0)	
(–)	43 (51.2)	28 (47.5)	15 (60.0)	
Adjuvant[a]				0.67
Yes	41 (50.6)	28 (49.1)	13 (54.2)	
No	40 (49.4)	29 (50.9)	11 (45.8)	
Type of recurrence				
No recurrence	18 (21.4)	10 (16.9)	8 (32.0)	0.12
Local[b]	36 (42.9)	29 (49.2)	7 (28.0)	0.007
Remote[c]	60 (71.4)	43 (72.9)	17 (68.0)	0.65

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (assesses the quality of life or performance status; IQR, interquartile range; cTNM, clinical stage, early classification by computed axial tomography before neoadjuvant therapy (AJCC 7th edition TNM in early stages); R0, no residual tumor; R1, microscopic residual tumor.
[a]Some values are missing.
[b]Local includes: isolated local recurrence and local recurrence + distant metastasis.
[c]Remote includes: isolated distant metastasis and local recurrence + distant metastasis.

Table 2. OS and DFS ("Bioborderline" vs. "Non-Bioborderline")

Variable	Kaplan–Meier, %(SE)				Cox	
	12 mon	36 mon	60 mon	*p*-value (log-rank test)	HR (95% CI)	*p*-value
OS (CA 19-9)						
< 37 U/L	76 (0.85)	32 (0.93)	28 (0.90)	0.030	1	0.032
> 37 U/L	59.3 (0.64)	23.1 (0.53)	16 (0.48)		1.79 (1.05–3.07)	
DFS (CA 19-9)						
< 37 U/L	60 (0.58)	39.6 (0.99)	17.6 (0.13)	0.040	1	0.043
>37 U/L	43 (0.66)	22.5 (0.55)	6.6 (0.52)		1.79 (1.02–3.18)	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SE, standard error; OS, overall survival; DFS, disease-free survival.

CA19-9 levels at diagnosis.

Patients with elevated CA19-9 levels, taken as a reference point based on the literature value of greater than 37 U/mL, associated with early clinical stage by radiological imaging (CT) that confirmed anatomical resectability, were considered as bioborderline; and patients with early clinical stage by radiological imaging (CT) and normal CA19-9 at diagnosis were considered as non-bioborderline.

At the beginning of the study, eight patients were excluded from 92 in the series due to their incapability to follow-up and peri-operative death, performing a first analysis of the series (n = 84) between patients with CA19-9 > 37 U/mL (n = 59) and patients with the same characteristics but with CA19-9 levels below 37 U/mL (n = 25) (Fig. 1).

Demographic characteristics were compared, resection rates, clinical stage, OS, and DFS. After evaluating the results, further analysis was performed, subgrouping the bioborderline and non-bioborderline patients according to whether they received neoadjuvant treatment. The NEO group consisted of patients who received neoadjuvant treatment based mainly on chemotherapy (Tegafur 1,200 mg [ten patients] or Gemcitabine alone [six patients], and five patients received FOLFIRINOX depending on their age and comorbidities) and external radiotherapy (from 30 to 55 Gy in daily fractions of 1.8 Gy), in addition to surgery with IORT (1,250 cGy) ± adjuvant chemotherapy (mainly Gemcitabine alone [four patients], Gemcitabine + Paclitaxel [three patients], and FOLFIRINOX [two cases]). These patients were restaged after preoperative treatment with imaging to assess resectability and CA19-9 levels. The non-NEO groups included patients who underwent surgery ± adjuvant chemotherapy (mainly Tegafur [22 patients] + Gemcitabine alone [eight patients], and FOLFIRINOX [one patient]).

Between-group comparisons were made between demographic data, restaging after histologic analysis of the specimen, CA19-9 preoperative, after neoadjuvant postoperative complications according to Clavien-Dindo classification, R0-R1 resection, nodal negativity, recurrence rates, OS, and DFS.

A descriptive analysis was performed, expressing qualitative variables as absolute values and percentages and quantitative variables as mean ± standard deviation, or median ± interquartile range. Normality analysis of the variables was performed with the Kolmogorov-Smirnov test.

Means of continuous variables with normal distributions were compared using the two-tailed t-test. Non-parametric tests (Mann–Whitney U test and Kruskal-Wallis test) were used to compare continuous variables without normal distributions or few cases. Categorical data were analyzed using Pearson's chi-squared test or Fischer's exact test.

Survival analysis was performed using the Kaplan Meier method, with OS defined as the time from diagnosis to death and DFS after treatment until recurrence at follow-up. Survival curves were compared with the log-rank test.

For the analysis of risk factors, Cox's regression was used with those variables with significant results in the univariate analysis. *p*-values < 0.05 were considered statistically significant for all comparisons. IBM SPSS version 23.0 for Mac (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used in the statistical analysis.

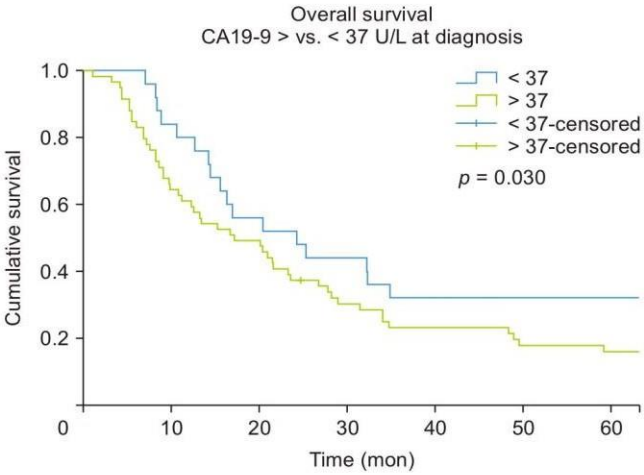


Fig. 2. Comparison of overall survival between groups "Bioborderline vs. Non-bioborderline".

https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

RESULTS

A baseline analysis was performed between the bioborderline group (consisting of 59 [70.2%] patients with CA19-9 > 37 U/mL) vs. the non-bioborderline group (composed of 25 [29.8%] patients with CA19-9 < 37 U/mL). The baseline characteristics of patients in both groups are summarized in Table 1.

The R0 resection rate of the group with elevated CA19-9 was 72.9%, compared to 68.0% of the group with CA19-9 normal values; and the R1 rate was 27.1%, compared to 32.0%, respectively, with no significant differences between the two groups ($p = 0.27$).

While analyzing the histologic poor prognostic factors, it was observed that 51.2% of the patients in this series had negative lymph nodes. Regarding recurrence, the group with CA19-9 > 37 U/L had a stronger tendency to recurrence: 49.2%, compared to 28% of patients with CA19-9 < 37 U/L ($p = 0.07$). However, concerning distant recurrence (71.4%), no significant differences were observed in the distribution between the two groups.

When analyzing survival in these groups (Table 2), it was observed that the median OS in the bioborderline group was 17 months vs. 24 months in the non-bioborderline group, finding

Table 3. Clinicopathological characteristics ("Bioborderline")

Variable	NEO group (n = 14)	Non-NEO group (n = 45)	*p*-value
Sex			0.73
Male	8 (57.1)	28 (62.2)	
Female	6 (42.9)	17 (37.8)	
Median age (IQR)	66 (10)	65 (10.4)	0.78
Weight loss			0.12
Yes > 15%.	7 (50.0)	12 (26.7)	
No < 15%.	7 (50.0)	33 (73.3)	
Jaundice			0.35
Yes	8 (57.1)	32 (71.1)	
No	6 (42.9)	13 (28.9)	
CA 19-9 (U/mL)			
Median (IQR)	145 (589)	464 (1,918)	0.05
Post NEO	14 (33.8)	-	0.005
Post Surg.	12 (33.0)	353 (1,688)	0.007
ECOG			0.99
0	6 (42.9)	20 (44.4)	
1	5 (35.7)	16 (35.6)	
2	3 (21.4)	9 (20.0)	
ECOG Post Surg			0.14
0	5 (35.7)	4 (8.9)	
1	4 (28.6)	22 (48.9)	
2	5 (35.7)	16 (35.6)	
3	0 (0)	2 (4.4)	
4	0 (0)	1 (2.2)	
Preoperative stage (AJCC)[a]			0.38
IA (T1N0M0)	1 (7.1)	5 (11.1)	
IB (T2N0M0)	5 (35.7)	25 (55.6)	
IIA (T3N0M0)	5 (35.7)	7 (15.6)	
IIB (T1-T3N1M0)	3 (21.4)	8 (17.8)	
Postoperative stage (AJCC)[a]			0.002
No tumor (pRC)	4 (28.6)	0 (0)	
0 (TisN0M0)	0 (0)	1 (2.2)	
IA (T1N0M0)	1 (7.1)	0 (0)	
IB (T2N0M0)	3 (21.4)	5 (11.1)	
IIA (T3N0M0)	3 (21.4.)	11 (24.4)	
IIB (T1-3N1M0)	1 (7.1)	18 (40.0)	
III (T1-3N2M0) or (T4M0)	2 (14.3)	10 (22.2)	

Table 3. Continued

Variable	NEO group (n = 14)	Non-NEO group (n = 45)	*p*-value
NEO-QX interval, median in days (IQR)	35 (22.0)	-	0.20
Type of surgery			0.68
PD	9 (64.3)	34 (75.6)	
Total pancreatectomy	4 (28.6)	8 (17.8)	
Distal pancreatectomy	1 (7.1)	3 (6.7)	
IORT (Intraoperative radiotherapy)			< 0.001
Yes	13 (92.9)	4 (8.9)	
No	1 (7.1)	41 (91.1)	
Type of resection			0.21
R0	12 (85.7)	31 (68.9)	
R1	2 (14.3)	14 (31.1)	
Lymph nodes			0.008
(+)	3 (21.4)	28 (62.2)	
(–)	11 (78.6)	17 (37.8)	
Adjuvant[b]			0.80
Yes	6 (42.9)	22 (48.9)	
No	7 (50.0)	22 (48.9)	
Follow-up time, median (IQR)	28 (58)	13 (24)	0.018
Type of recurrence			
No recurrence	3 (21.4)	7 (15.6)	0.68
Local[c]	3 (21.4)	26 (57.8)	0.018
Remote[d]	10 (71.4)	33 (73.3)	0.88

Values are presented as number (%).
IQR, Interquartile range; Post NEO, post neoadjuvant treatment levels; Post Surg, after surgical treatment; PD, Whipple's cephalic duodenopancreatectomy; R0, no residual tumor; R1, microscopic residual tumor; NEO-QX Interval, interval time between neoadjuvant and surgery.
[a]AJCC Prognostic Groups, 7th edition.
[b]Some values are missing.
[c]Local includes: isolated local recurrence and local recurrence + distant metastasis.
[d]Remote includes: isolated distant metastasis and local recurrence + distant metastasis .

statistically significant differences between the two ($p = 0.030$) (Fig. 2). After conducting risk analysis by Cox regression, it was observed that patients with CA19-9 > 37 U/L have a mortality rate 1.8-times higher than the CA19-9 < 37 U/L group ($p = 0.032$).

Bioborderline

To evaluate the impact of neoadjuvant treatment in both groups separately, patients that were considered as bioborderline and non-bioborderline, were further divided into two subgroups, according to whether or not they had undergone neoadjuvant treatment.

Of the 59 patients included in the bioborderline group, 23.7% (n = 14) received neoadjuvant treatment (NEO group), and 76.3% (n = 45) underwent initial surgery (non-NEO group). The baseline and clinicopathological characteristics of the patients in both groups are summarized in Table 3.

The pathologic response to neoadjuvant treatment was evaluated and a 28.6% pathologic complete response (pCR) in the NEO group was recorded. Although there were no significant differences in tumor residue between the neoadjuvant group and the upfront surgery group, there was a greater tendency for complete resection R0 in favor of the NEO group: 85.7% vs. 68.9%, respectively. However, the microscopic residual (R1) has an inverse tendency: 14.3% in this group vs. 31.1% in the non-NEO group ($p = 0.21$).

While analyzing the histological poor prognostic factors, 78.6% of the NEO group was observed to have negative lymph nodes, compared to 37.8% of the non-NEO group, with significant differences between them ($p = 0.008$) (Table 3).

Regarding recurrence, a statistical difference was observed at the local level in favor of neoadjuvant treatment, with 21.4% vs. 57.8% ($p = 0.018$). Nevertheless, concerning distant recurrence, a similar distribution was observed in both groups.

The total peri-operative morbidity rate was 51.9%; a 53.5% in the non-NEO patients, compared to 44.4% in the NEO group ($p = 0.97$). Peri-operative mortality was 4.7%, observed only in the non-NEO group.

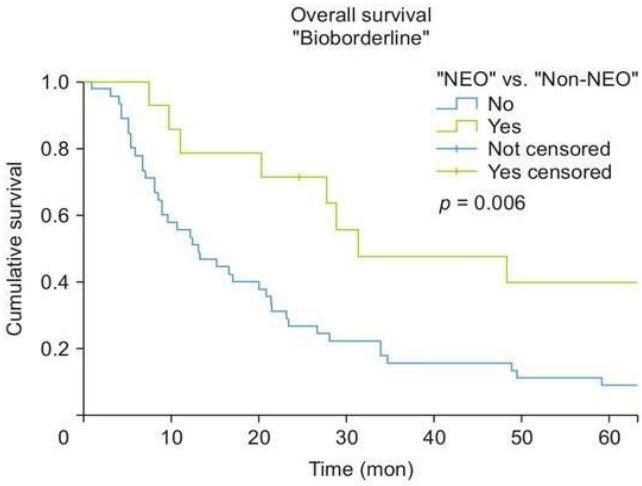


Fig. 3. Overall survival of Bioborderline "NEO vs. Non-NEO". NEO, Neoadjuvant group; Non-NEO, non-neoadjuvant group.

If the survival rates were analyzed in the present study group, an important impact of neoadjuvant treatment is noted. The median OS in the NEO group was 31.4 months vs. 13.1 months in the non-NEO group, finding statistically significant differences between the two ($p = 0.006$) (Fig. 3). After conducting risk analysis with Cox regression, neoadjuvant patients presented a relative reduction of 62% in the mortality rate ($p = 0.008$) (Table 4).

Non-bioborderline

On the other hand, concerning the non-bioborderline group, of the 25 patients included in the study, 28.0% (n = 7) received neoadjuvant treatment (NEO group), and 72.0% (n = 18) underwent initial surgery (non-NEO group). The baseline and clinicopathological characteristics of the patients in both groups are summarized in Table 5.

Table 4. OS and DFS (neoadjuvant in "Bioborderline")

Variable	Kaplan-Meier, %(SE)				Cox	
	12 mon	36 mon	60 mon	*p*-value (log-rank test)	HR (95% CI)	*p*-value
OS						
Neoadjuvant				0.006		0.008
Yes	78.6 (0.11)	47.6 (0.14)	31.7 (0.13)		0.38 (0.20–0.79)	
No	53.3 (0.074)	15.6 (0.054)	8.9 (0.042)		1	
DFS						
Neoadjuvant				0.013		0.016
Yes	78 (0.11)	31.2 (0.13)	31.2 (0.13)		0.42 (0.21–0.85)	
No	29.1 (0.70)	12.1(0.51)	9.7 (0.46)		1	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SE, standard error; OS, overall survival; DFS, disease-free survival.

https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

Table 5. Clinicopathological characteristics ("Non-bioborderline")

Variable	NEO group (n = 7)	Non-NEO group (n = 18)	*p*-value
Sex			0.045
Male	2 (28.6)	13 (72.2)	
Female	5 (71.4)	5 (27.8)	
Median age (IQR)	62 (12.4)	64 (11.9)	0.72
Weight loss			0.17
Yes > 15%	3 (42.9)	3 (16.7)	
No < 15%	4 (57.1)	15 (83.3)	
Jaundice			0.47
Yes	4 (57.1)	13 (72.2)	
No	3 (42.9)	5 (27.8)	
CA19-9 (U/mL)			
Median (IQR)	7 (23)	10.5 (20.1)	0.44
Post NEO	3 (10)	-	0.89
ECOG			0.039
0	7 (100)	8 (44.4)	
1	0 (0)	7 (38.9)	
2	0 (0)	3 (16.7)	
ECOG Post Surg[a)]			0.15
0	6 (85.7)	4 (36.4)	
1	0 (0)	1 (9.1)	
2	1 (14.3)	5 (45.5)	
3	0 (0)	1 (9.1)	
Preoperative stage (AJCC)[b)]			0.13
IA (T1N0M0)	0 (0)	6 (33.3)	
IB (T2N0M0)	3 (42.9)	4 (22.2)	
IIA (T3N0M0)	2 (28.6)	6 (33.3)	
IIB (T1-T3N1M0)	2 (28.6)	2 (11.1)	
Postoperative stage (AJCC)[b)]			0.01
No tumor (pRC)	2 (28.6)	0 (0)	
IA (T1N0M0)	1 (14.3)	3 (16.7)	
IB (T2N0M0)	1 (14.3)	0 (0)	
IIA (T3N0M0)	3 (42.9)	5 (27.8)	
IIB (T1-3N1M0)	0 (0)	5 (27.8)	
III (T1-3N2M0) or (T4M0)	0 (0)	5 (27.8)	

Table 5. Continued

Variable	NEO group (n = 7)	Non-NEO group (n = 18)	*p*-value
NEO-QX interval, median in days (IQR)	35 (22)	-	0.20
Type of surgery			0.48
PD	6 (85.7)	13 (72.2)	
Total pancreatectomy	1 (14.3)	3 (16.7)	
Distal pancreatectomy	0 (0)	2 (11.1)	
IORT			0.94
Yes	7 (100)	8 (44.4)	
No	0 (0)	10 (55.6)	
Type of resection			0.01
R0	7 (100)	10 (55.6)	
R1	0 (0))	8 (44.4)	
Lymph nodes			0.01
(+)	0 (0)	10 (55.6)	
(–)	7 (100)	8 (44.4)	
Adjuvant[a)]			0.47
Yes	3 (42.9)	10 (50.8)	
No	4 (57.1)	7 (41.2)	
Type of recurrence			
No recurrence	5 (71.4)	3 (16.7)	0.008
Local[c)]	0 (0)	7 (38.9)	0.05
Remote[d)]	2 (28.6)	15 (83.3)	0.008

Values are presented as number (%).
IQR, interquartile range; IORT, intraoperative radiotherapy; Post NEO, post neoadjuvant treatment levels; Post Surg, after surgical treatment; PD, Whipple's cephalic duodenopancreatectomy; R0, no residual tumor; R1, microscopic residual tumor; NEO-QX Interval, interval time between neoadjuvant and surgery.
[a)]Some values are missing.
[b)]AJCC Prognostic Groups, 7th edition.
[c)]Local includes: isolated local recurrence and local recurrence + distant metastasis
[d)]Remote includes: isolated distant metastasis and local recurrence + distant metastasis

In the series distribution according to post-resection histological status, stage migration was also observed in the NEO group, with 28.6% of pCR.

When the tumor residue was analyzed after resection, there was still 44.4% of R1 in the group of upfront surgery. In contrast, in the neoadjuvant group before surgery, all patients were R0, compared to 55.6% of patients without neoadjuvant (p = 0.01).

Analysis of the histological poor prognostic factors showed that 100% of the NEO group presented negative lymph nodes after analysis of the specimen, compared to 44.4% of the non-NEO group, with statistical differences between the two groups (p = 0.01).

Fifty-two percent of the patients in the sample presented postoperative complications. As for recurrence after surgical treatment, less overall recurrence was observed in the NEO group (28.6%) than in the non-NEO group (83.3%) (p = 0.008). No local recurrence was observed in the neoadjuvant group (Table 5).

The median OS in the NEO group was 65.9 months vs. 16.2 months in the non-NEO group, without observing statistically significant differences between the two but with a trend towards significance in favor of the group treated with neoadjuvant therapy (p = 0.08) (Fig. 4). By conducting risk analysis with Cox regression, those patients with neoadjuvant had a 61.0% relative reduction in mortality rate (p = 0.08) (Table 6).

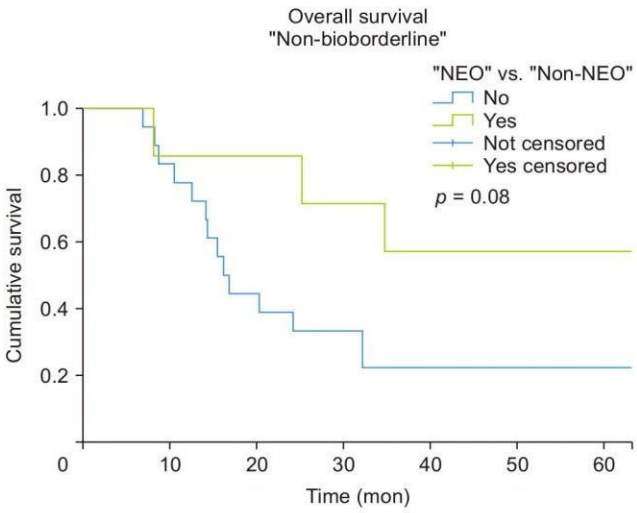


Fig. 4. Overall survival of Non-bioborderline "NEO vs. Non-NEO". NEO, Neoadjuvant group; Non-NEO, non-neoadjuvant group.

DISCUSSION

Today the standard of treatment for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma remains surgery followed by adjuvant therapy; being a biologically aggressive disease from the onset, even with complete resection, it presents high rates of local and distant recurrence. Several retrospective and prospective phase I/II studies have explored neoadjuvant therapy as an alternative treatment for resectable pancreatic cancer, with promising results. While it appears that even potentially resectable and early-stage diseases would benefit from preoperative multimodality therapy, the optimal neoadjuvant therapeutic strategy is still controversial. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) proposes the possibility of administering neoadjuvant therapy in borderline and high-risk resectable patients. Nevertheless, in the present study, we went further by attempting to assess the impact of neoadjuvant therapy in patients who were initially considered resectable at early stages, comparing survival between groups according to their biological behavior as measured by CA19-9 [11,21,22].

The literature supports neoadjuvant in resectable patients. In 2018, a randomized study, PACT-15, demonstrated improved survival in patients with resectable stage I and II, who were given neoadjuvant, surgery, and adjuvant, versus those treated with surgery and then adjuvant. In addition, more randomized clinical trials are underway, such as PREOPANC-1, NEOPAC, NEPAFOX, NEONAX, and SWOG S1505, which might consolidate neoadjuvant therapy in the treatment of resectable pancreatic cancer [10,23-27]. Findings presented herein align with those described in the literature, and patients with elevated CA19-9 tumor markers have worse OS and DFS [15,17]. In addition, it was confirmed that with an upfront surgery strategy, many patients never receive adjuvant chemotherapy, the only strategy that has been shown to significantly improve survival [6]. Neoadjuvant therapy in this patient population is criticized for increasing the risk of postoperative complications by making surgery more challenging. If severe complications were compared (III–V according to the Clavien-Dindo classification), no statistical differences were observed in the patients, and the tendency was for fewer complications in the neoadjuvant group. In this study sample, an R0 resection was observed and negativity of metastatic nodes in a high rate of patients who received neoadjuvant treatment in both groups, with a survival benefit of neoadjuvant treatment, in contrast to the patients who did not receive neoadjuvant therapy [28].

In this study, a 28.2% of pRC was described in a patient who received neoadjuvant therapy; this high rate is probably due to the effect of chemotherapy treatment in patients with an incipient disease, but we also describe the worse migration in a pathological stage in patients who did not receive neoadjuvant therapy. These changes from the clinical stage to the pathological stage could be in the case of patients without neoadjuvant treatment due to understaging and in the case of patients with

Table 6. OS and DFS (neoadjuvant in "Non-bioborderline")

Variable	Kaplan-Meier, (%) SE				Cox	
	12 mon	36 mon	60 mon	*p*-value (log-rank test)	HR (95% CI)	p-value
OS						
Neoadjuvant				0.08		0.09
Yes	85.7 (0.13)	57.1 (0.19)	42.9 (0.19)		0.39 (0.13–1.18)	
No	72.2 (0.11)	22.2 (0.1)	22.2 (0.1)		1	
DFS						
Neoadjuvant				0.03		0.046
Yes	85.7 (0.13)	71.4 (0.17)	71.4 (0.17)		0.22 (0.05–0.98)	
No	50 (0.12)	22.2 (0.1)	22.2 (0.1)		1	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SE, standard error; OS, overall survival; DFS, disease-free survival.

https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

neoadjuvant treatment due to chemotherapy treatment.

The impact of neoadjuvant treatment on local recurrence was particularly noteworthy, with a reduction of more than half in the bioborderline group and no local recurrence observed in the normal biomarker patients. It is believed that the component of intensification with IORT in the NEO group has probably improved the results of our patients in terms of local disease control. Our center's previous publication supports this conclusion on IORT in pancreatic cancer and control of local recurrence [29-32].

Despite sample was small in this study, the effect of neoadjuvant therapy appeared to be influential, placing the patients with the worst prognosis (bioborderline) in a situation equivalent to those who were initially assumed to have a better prognosis because they had normal CA19-9. However, its effect on these non-bioborderline patients was even more beneficial, increasing the median OS by more than double that of the bioborderline (Fig. 3, 4). OS in early-stage patients with high CA19-9, who were given neoadjuvant treatment, was longer compared to early-stage patients with low CA19-9 without neoadjuvant treatment; but if neoadjuvant treatment was administered in these patients, survival more than doubles compared to patients with high CA19-9 treated with neoadjuvant treatment; a promising result not explored in other studies in this type of patients. However, despite the observed benefit, the limitation of the NEO group in non-bioborderline patients in this study is that the sample size is small, which was why these data could be considered statistically significant results. Although this was probably a group that also benefited from neoadjuvant therapy, this could not be demonstrated in the way that has been done in the bioborderline group. This data led us to think that neoadjuvant treatment should probably be administered to all patients with pancreatic cancer, as observed in the PREOPANC study [33], although other randomized studies now underway will give us this answer [34].

This is a retrospective study with a small and non-homogeneous sample concerning the treatments received. However, despite the small and retrospective sample, it involves a reference hospital with hepatobiliopancreatic surgery expertise and an oncology unit. The results in favor of neoadjuvant treatment demonstrated significant statistical differences in survival, as well as an evident clinical impact in a disease with an inferior prognosis (13.1 vs. 31.4 months in the bioborderline group, and 16.2 vs. 65.9 months in the non-Bioborderline group), achieving a 62.0% relative reduction in mortality rate. Therefore, although this study has limitations, it is believed that its findings add value.

Decisions on pancreatic cancer's diagnostic and therapeutic management and resectability should include a multidisciplinary assessment in a high-volume care center. A neoadjuvant strategy is feasible and appears to improve OS and DFS in early pancreatic cancer, even in a setting that is classically associated with adverse prognosis, such as "Bioborderline" patients. Despite the study's limitations, the results of neoadjuvant treatment in patients with normal CA19-9 are encouraging and little explored by other groups, serving as a basis for future studies. Ongoing randomized studies will define the value and indication for neoadjuvant therapy in this setting in which significant survival gains have not been achieved with the classic strategy of upfront surgery.

FUNDING

None.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Alvaro Gregorio Morales Taboada,
https://orcid.org/0000-0002-1479-6607
Pablo Lozano Lominchar,
https://orcid.org/0000-0002-5413-8449
María Fernández Martínez,
https://orcid.org/0000-0003-4687-2122
Pilar García-Alfonso, https://orcid.org/0000-0002-4373-9978
Andrés Muñoz Martin, https://orcid.org/0000-0001-6977-8249
Jose Manuel Asencio, https://orcid.org/0000-0002-7533-5513

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: AGMT. Data curation: AGMT, MFM, PLL. Methodology: AGMT, PLL, MFM, JMA. Visualization: AGMT, MFM, PGA, AMM. Writing - original draft: AGMT. Writing - review & editing: All authors.

REFERENCES

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74:2913-2921. Erratum in: Cancer Res 2014;74:4006.
2. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000;4:567-579.
3. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Reymond RD, Hassanein RE, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. Cancer 1990;66:56-61.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré

D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v56-v68. Erratum in: Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv167-iv168.
6. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol 2018;24:4846-4861.
7. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473-1481.
8. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011-1024.
9. Lim KH, Chung E, Khan A, Cao D, Linehan D, Ben-Josef E, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? Oncologist 2012;17:192-200.
10. Tienhoven GV, Versteijne E, Suker M, Groothuis KBC, Busch OR, Bonsing BA, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized, controlled, multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2018;36(18 Suppl):LBA4002.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology - pancretic adenocarcinoma. V1. 2020 [Internet]. Plymouth Meeting: NCCN 2019 [cited 2020 Mar 20]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic_blocks.pdf.
12. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2015;261:12-17.
13. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers. Ann Surg Oncol 2018;25:845-847.
14. Tamburrino D, Partelli S, Crippa S, Manzoni A, Maurizi A, Falconi M. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: a biological and morphological approach. World J Gastroenterol 2014;20:11210-11215.
15. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, Groeschl RT, Habermann EB, Kendrick ML, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation in anatomically resectable, early stage pancreatic cancer is independently associated with decreased overall survival and an indication for neoadjuvant therapy: a national cancer database study. J Am Coll Surg 2016;223:52-65.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17:1471-1474.
17. Mattiucci GC, Morganti AG, Cellini F, Buwenge M, Casadei R, Farioli A, et al. Prognostic impact of presurgical CA19-9 level in pancreatic adenocarcinoma: a pooled analysis. Transl Oncol 2019;12:1-7.
18. Williams JL, Kadera BE, Nguyen AH, Muthusamy VR, Wainberg ZA, Hines OJ, et al. CA19-9 normalization during pre-operative treatment predicts longer survival for patients with locally progressed pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2016;20:1331-1342.
19. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1997;15:928-937.
20. Calvo FA, Krengli M, Asencio JM, Serrano J, Poortmans P, Roeder F, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in unresected pancreatic cancer. Radiother Oncol 2020;148:57-64.
21. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem JL, Malka D, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol 2019;11:1758835919875568.
22. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, 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. Erratum in: JAMA 2008;299:1902.
23. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:413-423.
24. Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, Berrevoet F, Laurent S, Delpero JR, et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). BMC Cancer 2011;11:346.
25. Hozaeel W, Pauligk C, Homann N, Luley K, Kraus TW, Trojan J, et al. Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. J Clin Oncol 2015;33(15 Suppl):TPS4152.
26. Uhl W, Ettrich TJ, Reinacher-Schick AC, Algül H, Friess H, Kornmann M, et al. NEONAX trial: neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a phase II study of the AIO pancreatic cancer group (AIO-PAK-0313)- safety interim analysis. J Clin Oncol 2019;37(15 Suppl):4128.
27. Sohal D, McDonough SL, Ahmad SA, Gandhi N, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. SWOG S1505: a randomized phase II study of perioperative mFOLFIRINOX vs. gemcitabine/nab-paclitaxel as therapy for resectable pancreatic adenocarcinom. J Clin Oncol 2017;35(4 Suppl):TPS508.
28. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. Semin Oncol 2019;46:19-27.
29. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler MW, et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIORT-Europe experience. Radiother Oncol 2009;91:54-59.
30. Li Y, Feng Q, Jin J, Shi S, Zhang Z, Che X, et al. Experts' consensus on intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer. Cancer Lett 2019;449:1-7.
31. Calvo FA, Sole CV, Atahualpa F, Lozano MA, Gomez-Espi M, Calin A, et al. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma

https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. Pancreatology 2013;13:576-582.
32. Ogawa K, Ito Y, Karasawa K, Ogawa Y, Onishi H, Kazumoto T, et al. Patterns of radiotherapy practice for pancreatic cancer in Japan: results of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:743-750.
33. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the dutch randomized PREOPANC trial. J Clin Oncol 2022;40:1220-1230.
34. Taboada AGM, Lominchar PL, Roman LM, García-Alfonso P, Martin AJM, Rodriguez JAB, et al. Advances in neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer over the past two decades. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2021;25:179-191.

Appendix 1. Definition of resectable pancreatic cancer [34]

Stage	Anatomy		MCW		NCCN (2019)	MDACC	AHPBA/SSO/ SSAT
Resectable	Artery (CA, SMA, or HA)		No involvement		No involvement	No involvement	No involvement
	Vein (SMV, PV, or SMV-PV confluence)		- No involvement - If involved, ≤ 50% circumference narrowing of vein		- No involvement - ≤ 180° contact without vein contour irregularity.	- No involvement - Abutment (provided vein is patent).	No involvement
Borderline resectable	Artery	CA	Abutment		Head/uncinate: • Contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation • Contact with the SMA of ≤ 180° • Contact with variant arterial anatomy. • Pancreatic body/tail: • Contact with the CA of ≤ 180° • Contact with the CA of > 180° without involvement of the aorta and with intact and GDA.	Abutment	Uninvolved
		SMA	Abutment			Abutment	Abutment
		HA	Short segment abutment/encasement without involving CA or HA bifurcation.			Abutment or short segment encasement	Abutment or short segment encasement
	Vein (SMV, PV, or SMV-PV confluence).		> 50% narrowing[a]		- Contact >180°[a] - Contact ≤180° with contour irregularity or thrombosis of vein[a] - Contact with IVC	- Abutment with impingement and narrowing[a] - Segmental venous occlusion[a]	Abutment, encasement, or short segment occlusion[a]
Locally advanced	Artery		Type A	Type B	Head/uncinate process: • Contact with SMA > 180° • Contact with the CA > 180° Pancreatic body/tail: • Contact of > 180° with the SMA or CA • Contact with the CA and aortic involvement	Encasement of CA, SMA and HA without options for reconstruction	
		CA	Encasement but no extension to aorta[b]	Encasement and extension to aorta			
		SMA	Encasement (>180° but ≤ 270°)	> 270° encasement			
		HA	Encasement and extension to CA[b]	Encasement with extension beyond bifurcation of proper HA			
	Vein (SMV, PV, or SMV-PV confluence)		Occlusion without options for reconstruction.				
	Metastatic Evidence of peritoneal and distant metastases						

Abutment is defined as ≤ 180° contact with vessel and encasement indicates > 180° involvement. MCW, Medical College of Wisconsin; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; MDACC, MD Anderson Cancer Center; AHPBA, American Hepato-Pancreato-Biliary Association; SSAT Society for Surgery of the Alimentary Tract; SSO Society for Surgical Oncology; CA, celiac axis; SMA, superior mesenteric artery; HA, hepatic artery; GDA, gastroduodenal artery; SMV, superior mesenteric vein; PV, portal vein.

[a] Amenable for safe and complete resection and venous reconstruction.

[b] Amenable for celiac resection (with or without reconstruction).

https://doi.org/10.14701/ahbps.22-023

ANEXO II: Review article: Advances in neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer over the past two decades

Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2021;25:179-191
https://doi.org/10.14701/ahbps.2021.25.2.179

Review Article

Advances in neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer over the past two decades

Alvaro Gregorio Morales Taboada[1,2], Pablo Lozano Lominchar[1], Lorena Martin Roman[1], Pilar García-Alfonso[3], Andres Jesús Muñoz Martin[3], Jose Antonio Blanco Rodriguez[4], and Jose Manuel Asencio Pascual[1,2]

[1]Department of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Complutense University of Madrid, [2]Transplant and Hepatobiliopancreatic Surgery Unit, Department of General and Digestive Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departments of [3]Medical Oncology and [4]Radiation Oncology, Department of Oncology, Hospital general Universitario Gregorio Marañon, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

In the last two decades, pancreatic cancer has been undergoing important changes in its perioperative management due to the great interest in multidisciplinary management and preoperative multimodal therapy, which in numerous studies have shown promising clinical results. Although the standard of treatment for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) today is surgery followed by adjuvant therapy, as it is a biologically aggressive disease, even with complete resection, it has high rates of local and distant relapse. Several retrospective and prospective phase I/II studies have opened the window for neoadjuvant therapy with chemotherapy (CT), chemoradiotherapy (CRT), or both, as an alternative treatment for resectable pancreatic cancer, with promising results. Neoadjuvant therapy could has some advantages, including early administration of systemic treatment, in vivo assessment of response to treatment, increase resectability rate in borderline patients, increase resection rate with negative margin and survival benefit. While it seems clear that even potentially resectable disease would benefit from preoperative multimodal therapy, the optimal neoadjuvant therapeutic strategy is still controversial and currently there are only recommendations for neoadjuvant treatment, in clinical guidelines such as the NCCN and ESMO, for borderline and/or locally advanced PDAC. This review provides an overview of recent studies available and how they relate to systemic treatment of resectable PDAC in the neoadjuvant setting. **(Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2021;25:179-191)**

Key Words: Resectable disease; Pancreatic ductal adenocarcinoma; Neoadjuvant therapy; Chemotherapy; Chemoradiotherapy

INTRODUCTION

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the fourth most common cause of cancer death in men and women (behind lung, colon, and prostate cancers in men and breast cancers in women) in both the United States and Europe, with more than 48,000 deaths per year and more than 35,000 per year respectively. Following this line, it will probably become the second leading cause by 2030, surpassed only by lung cancer.[1]

It is considered one of the most aggressive neoplasms, with a survival rate below 5% at 5 years. Most patients are diagnosed with advanced disease, 5-10% have limited or locally advanced resectable disease, and only 15-20% of patients are considered candidates for curative resection from the beginning. Although surgical resection is currently considered the only potentially curative treatment, resection alone is not sufficient, resulting in low cure rates, with a 5-year survival of 7–25% (10%) with a median survival of 11–20 months.[2,3]

These data clearly show that surgery alone cannot significantly improve the survival of patients affected by pancreatic cancer and therefore other complementary treatments such as chemotherapy, radiotherapy or both have been tried in a multimodal approach. The choice of treatment modality, either individually or in combination, will

Received: December 1, 2020; **Accepted:** December 31, 2020
Corresponding author: Alvaro Gregorio Morales Taboada
Department of General Surgery, Liver Transplant Unit, Gregorio Marañon University General Hospital, c/ O'Donnell, 6, Madrid 28009, Spain
Tel: +11-0034912407568, E-mail: alvarogmt@gmail.com

Copyright © 2021 by The Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery • pISSN: 2508-5778 • eISSN: 2508-5859

depend on stage, size of the tumor, patient-related factors such as functional status, comorbidity, toxicity and patient preference.[4]

The Gastrointestinal Study tumor Group was the first to demonstrate a survival benefit with adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. Then, several studies phase II-III trials showed good results in favor of adjuvant chemotherapy with different schemes, like CONKO-001 trial (Charité Onkologie 001), compared gemcitabine group vs. observation group. This study showed a statistically significant difference in survival (median overall survival (OS) 22.8 vs. 20.2 months, respectively, median desease-free survival (DFS) 13.4 vs. 6.9 months). The ESPAC-4 trial (European Study Group for Pancreatic Cancer 4) also demonstrated evidence of benefit from adjuvant chemotherapy, with a median overall survival for patients in the gemcitabine plus capecitabine group of 28.0 months, compared with 25.5 months in the only gemcitabine group, suggesting additional benefit from combining gemcitabine and capecitabine, proposing it as a new standard after resection. More recently, the PRODIGE-24 trial randomized 493 patients to receive mFOLFIRINOX or gemcitabine in adjuvant setting. The mFOLFIRINOX regimen showed a longer survival than gemcitabine (median OS was 54.4 vs. 35.0 months, median DFS 21.6 vs. 12.8 months, respectively). These studies, all in the adjuvant setting, demonstrated improvements in terms of DFS and OS.[5-9] Despite encouraging results, still about 25-48% of PDAC patients treated with curative resection, fail to receive planned adjuvant treatment due to complications, low-status performance, rejection or early recurrence.[10-12] Even with the addition of adjuvant therapy (CT+/−RT) after surgery, there is a high risk of systemic and/or local recurrence of approximately 63%.[13] This has led to a greater focus on the use of neoadjuvant therapy for patients without evidence of metastatic disease. Although resectable disease by radiological criteria shows no clinical evidence of distant disease, it is believed to be micrometastatic in onset, with up to 17% having hidden metastatic disease identified at the time of surgery and more than 70% of patients having nodal metastases in the post-resection anatomopathological study.[14,15]

The different preoperative CT and CRT regimens have been evaluated in a small number of studies, most of which have methodological limitations and are not randomized. Even so, preoperative treatment has been evolving, and continues to be a topic of debate, showing multiple promising benefits, including early treatment of hidden micrometastatic disease, improved compliance with chemotherapy, the potential to reduce tumors and increase resection rates with a negative margin, as well as better selection of patients likely to benefit from surgery or not.[6,7,16] However, as the generalization of retrospective reports is clearly limited and the role of neoadjuvant treatment (NAT) in PDAC is still under debate due to a relative lack of robust data. More prospective data are needed to evaluate this strategy in the population with early resectable disease.

The main goal of this review article is to collect and update existing information and ongoing trials focusing on neoadjuvant therapy in resectable PDAC.

METHODS

A PubMed online search was performed using the following search keywords alone or in combination: Resectable disease, pancreatic ductal adenocarcinoma, neoadjuvant therapy, chemotherapy, chemoradiotherapy. All studies in last two decades were reviewed for inclusion or not, in this manuscript especially clinical trials Phase II, but borderline and locally advanced pancreatic cancer articles, were excluded. We reviewed only data into resectable pancreatic cancer. Furthermore, the ClinicalTrials.gov database was explored to identify prospective ongoing trials. The purpose of this review was to provide an overview of current data for neoadjuvant therapy in the treatment of resectable pancreatic cancer and new developments and future directions for this approach.

STAGING

The ability to accurately stage patients is essential to the development and evaluation of stage-specific therapies and thus maximize outcome and quality of life for all patients. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging has been used to characterize the pathological stage of pancreatic cancer. This system evaluates the status of the primary tumor (T), lymph nodes (N), and metastases (M) with the goal of defining tumor stages and providing a prognosis based on severe pathologic features.

The update in the classification of the AJCC 8th edition responds to criticisms of previous versions with several changes in the T and N categories, with the current main objective as previously stated of providing information on the prognosis of the disease in particular, rather than guiding the management of the patient. In the eighth edition, the T stage (T1 to T4 disease) is based almost entirely on tumor size, i.e., only the extent of the tumor beyond the pancreas is no longer considered T3. Subdivisions have also been added to T1 (T1a ≤0.5 cm, T1b 0.5-1 cm, and T1c 1-2 cm in its largest dimension). The size criteria for the T2 and T3 categories have been modified (T2 defined as >2 and ≤4 cm and T3 defined as tumors >4 cm in its largest dimension), and T4 disease has been defined as any tumor involving the celiac axis (CA), superior mesenteric artery (SMA) or common hepatic artery (CHA), regardless of the size of the tumor. The N category is now stratified according to the number of regional lymph nodes involved identified at the time of surgical resection and histopathology evaluation. N1 is defined as pathologically proven metastases in three or less regional lymph nodes and N2 as proven metastases in four or more regional lymph nodes. The criteria for M as absence (M0) or presence (M1) of distant metastases did not change.[17]

With the advent of neoadjuvant therapy for pancreatic cancer, alternative staging systems began to be developed based on preoperative parameters that more accurately rank the likelihood of surgical resection by assessing anatomic factors and the ability to achieve complete surgical resection. This classification of the tumor-mesenteric vessel relationship is a critical component of surgical planning and is not addressed in the AJCC staging system. Staging is usually performed with three-phase computed tomography (CT) scan (pancreatic protocol) of the chest, abdomen, and pelvis. Based on the images, the tumor can be classified as resectable, borderline resectable, locally advanced (type A or B), and metastatic. Although there is close agreement on what constitutes resectable and unresectable disease (locally advanced and metastatic), the definition of resectable borderline disease is more variable.[18]

Multiple staging systems have been described from a variety of different societies and institutions. In general, resectable or localized disease occurs when there is no arterial tumor contact with the celiac axis (CA), superior mesenteric artery (SMA) or common hepatic artery (CHA) and no tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or ≤180 (Table 1).[19-23]

RATIONALE OF NEOADJUVANT TREATMENT IN RESECTABLES PANCREATIC CANCER

Pancreatic cancer could be considered an aggressive disease from the beginning, resulting in recurrent disease within 2 years after resection in most of patients. Studies focusing on recurrence patterns have demonstrated that the initial recurrence in 76% of patients was systemic. Therefore, also could be approached as a systemic disease, irrespective of apparent non metastatic disease on imaging.[24-27]

Surgical resection and adjuvant chemotherapy are the only strategy that has improved survival of pancreatic cancer patients during the last 3 decades.[28] This is based on multiples randomized controlled clinical trials that have demonstrated the benefit of adjuvant therapy in PDAC. Such is the case with CONKO-001 and ESPAC4 which demonstrated an increase in overall median survival when comparing surgery alone versus additional therapy with gemcitabine or gemcitabine and capecitabine.[7,8] Until recently, the overall survival benefit of adjuvant therapy has been modest. However, the recent GI PRODIGE 24/ CCTG PA.6 report demonstrated a median overall survival of 54 months among patients receiving modified fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin (mFOLFIRINOX) compared to patients receiving gemcitabine (35 months). This is undoubtedly an important difference in survival compared to those from initial surgery, but these results should be interpreted with caution as the benefit may be explained by selection bias. Despite promising results, postoperative period remains a major problem specially in pancreatic head resections, observing even in high volume centers, that almost half of the patients will not receive or complete postoperative adjuvant treatment due to postoperative complications, delayed recovery, early disease progression and low-performance status. This has led to a greater emphasis on the use of neoadjuvant therapy for patients without evidence of metastatic disease.[9,29,30] The neoadjuvant approach, gives the chance of receive CT treatment in most of medically fit patients.

Conceptually, preoperative multimodal therapy (chemo-

Table 1. Metastatic evidence of peritoneal and distant metastases

Stage	Anatomy	MCW		NCCN (2019)	MDACC	AHPBA/SSO/SSAT
Resectable	Artery (CA, SMA, or HA)	No involvement		No involvement	No involvement	No involvement
	Vein (SMV, PV, or SMV-PV confluence)	- No involvement - If involved, ≤50% circumference narrowing of vein		- No involvement ≤180° contact without vein contour irregularity	- No involvement - Abutment (provided vein is patent)	No involvement
Borderline resectable	Artery					
	CA	Abutment		Head/uncinate: • Contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation • Contact with the SMA of ≤180° • Contact with variant arterial anatomy Pancreatic body/tail: • Contact with the CA of ≤180° • Contact with the CA of >180° without involvement of the aorta and with intact and GDA	Abutment	Uninvolved
	SMA	Abutment			Abutment	Abutment
	HA	Short segment abutment/encasement without involving CA or HA bifurcation			Abutment or short segment encasement	Abutment or short segment encasement
	Vein (SMV, PV, or SMV-PV confluence)	>50% narrowing[a]		- Contact >180°[a] - Contact ≤180° with contour irregularity or thrombosis of vein[a] - Contact with IVC	- Abutment with impingement and narrowing[a] - Segmental venous occlusion[a]	Abutment, encasement, or short segment occlusion[a]
Locally advanced	Artery	Type A	Type B	Head/uncinate process: • Contact with SMA >180° • Contact with the CA >180° Pancreatic Body/tail: • Contact of >180° with the SMA or CA • Contact with the CA and aortic involvement	<Encasement of CA, SMA and HA without options for reconstruction	
	CA	Encasement but no extension to aorta[b]	Encasement and extensión to aorta			
	SMA	Encasement (>180° but ≤270°)	>270° encasement			
	HA	Encasement and extension to CA[b]	Encasement with extension beyond bifurcation of porper HA			
	Vein (SMV, PV, or SMV-PV confluence)			Occlusion without options for reconstruction		

Abutment is defined as ≤180° contact with vessel and encasement indicates >180° involvement

[a]Amenable for safe and complete resection and venous reconstruction

[b]Amenable for celiac resection (with or without reconstruction)

MCW, Medical College of Wisconsin; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; MDACC, MD Anderson Cancer Center; CA, celiac axis; SMA, superior mesenteric artery; HA, hepatic artery; GDA, gastroduodenal artery; SMV, superior mesenteric vein; PV, portal vein; AHPBA, American Hepato-Pancreato-Biliary Association; SSAT, Society for Surgery of the Alimentary Tract; SSO, Society for Surgical Oncology[19-23]

therapy, chemo-radiotherapy or both) may offer several theoretical and practical advantages. First one could be the benefit of giving preoperative treatment in a well-oxygenated, non-devascularized tissue and therefore more susceptible to the effects of chemotherapy and radiation. Another benefit is improved tolerance of treatment initiation because patients are not recovering from the physiological and immunological disorders of a major surgical procedure. In addition, the possibility of administering full doses of CT and/or RT is much greater when given before surgery. Recent studies report compliance rates with full-dose neoadjuvant chemotherapy of 90-100%, as opposed to 66.4% in the modified-FOLFIRINOX group or 79.0% in the gemcitabine group, in the recent multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (PRODIGE 24–ACCORD 24/CCTG PA.6) with adjuvant therapy. The progression of the disease in the post-treatment re-evaluation allows to select patients who would benefit from surgical treatment, thus assessing the sensitivity to chemotherapy, thus saving the morbidity and possible mortality of a non-therapeutic laparotomy (median survival after progression of 7 months, without improvement after surgery if the resection is possible). In relation to the quality of resection, neoadjuvant therapy could potentially have an impact of lymphatic node status, improve the rate of R0 resection, and even convert tumors considered unresectable into resectable after reassessment conferring a survival benefit, although in a very select group of patients, as shown by a recent Dutch phase III study with a better R0 resection rate, 71% in patients who received preoperative chemoradiotherapy vs. 40% in patients assigned to immediate surgery ($p < 0.001$).[31-34]

On the other hand, there are also several arguments against neoadjuvant therapy for resectable disease. It delays surgery, especially when patients experience significant complications such as biliary occlusion, being a potential drawback because biliary drainage is required before chemotherapy. Furthermore, biliary drainage is associated with mainly infectious complications.[35] Perhaps the greatest concern with a neoadjuvant approach is that patients with potentially resectable disease may have local disease progression (11%), making them unresectable, missing a potentially curative surgical opportunity. However, the risk of disease progression during neoadjuvant therapy should be analyzed as part of the optimal selection of good candidates to benefit from surgery, avoiding futile surgery in patients with rapidly progressive disease.[36] Other disadvantages and/or concerns unlike surgery, would be the need for a positive histological diagnosis. This can be elusive and risky given the cancer's anatomic location as well as its structure and can thus postpone therapy.[37]

In the last two decades neoadjuvant therapy is beginning to be used in the context of borderline, locally advanced (advised in the latest NCCN clinical guidelines), or resectable tumors with high-risk factors such as a considerable elevation of CA19.9, large tumors, significant regional adenopathy in preoperative tests or tumor-related symptoms.[20,38]

Experience to date with neoadjuvant therapy suggests that it is a promising strategy as part of multimodal therapy, for a high percentage of patients, but its use for resectable pancreatic cancer is still a matter of debate because there is not a robust evidence base. Some clinical trials continue evaluating the utility of this strategy.

CLINICAL EVIDENCE OF NEOADJUVANT TREATMENT FOR RESECTABLE PANCREATIC CANCER

Until recently, the evidence for a neoadjuvant therapeutic approach to resectable pancreatic cancer has been limited to single-arm retrospective and prospective studies. In fact, several studies have shown benefits in favor of neoadjuvant treatment, especially those in which treatment was completed and resected.[39-42] In the last two decades, evidence to support neoadjuvant chemoradiation was established from several phase II trials. It is important to recognize two caveats when interpreting the data from these neoadjuvant therapy studies. First, the definition of resectable PDAC was generally arbitrary and judged by one surgeon as the primary inclusion criteria for trials conducted before 2000. A second caveat is that our ability to correctly stage pancreatic cancer has changed over time, with improved imaging scan, leading to possible stage migration. For example, even within phase II MD Anderson Cancer Center trials, the trend toward improved median survival over time could be the result of improved patient selection.

There is much written about neoadjuvant therapy in re-

sectable borderline, and locally advanced, but few studies have focused only on resectable pancreatic cancer, where there is currently debate about accepting evidence, although inconsistent, with a marked tendency to improve outcomes in this type of patient by increasing resectability rates, assessing patient sensitivity to treatment, and increasing survival. During the last two decades some studies have shown benefits after neoadjuvant therapy in resectable patients, improving the median overall survival in almost 12 months in those patients who complete neoadjuvant therapy and undergo complete surgery. This is a remarkable finding since it is considered that the increase in survival is not due to new therapies, but rather to a change in treatment approach.[43-46]

Most of the evidence in this area is based on phase II studies based on combined chemotherapy regimens with 5-fluorocyl, irinotecan, oxaliplatin, gemcitabine with or without paclitaxel, docetaxcel and capecitabine, alone or associated with radiotherapy (Table 2).

Pisters et al.[47] published a prospective phase II study (2002), with 35 patients with localized pancreatic adenocarcinoma potentially resectable at MD Anderson Cancer Center (MDACC), whose main objective was to evaluate the toxicity of neoadjuvant therapy with concurrent chemoradiation (CCRT) with Paclitaxel+RT (30 Gy)+Intraoperative radiation therapy (IORT) of the 35 patients, 16 experienced toxicity, 57% were successfully resected and of these, 60% with negative margin (R0), with a follow-up of 3 years, an overall survival of 28% was observed, with a median survival of 19 months. The authors concluded that this regimen was no more toxic than the 5 fluorocyl and that it did not provide advantages.

Later on, another phase II multinational study involving 5 institutions, led by Northwestern University Chicago (Talamonti et al.[48] 2006), analyzed 20 patients with resectable pancreatic cancer with confirmation of PDAC by biopsy, subjected to CCRT at full dose of gemcitabine. The planned course of radiation was 36 Gy in 2.4 fractions to the macroscopic tumor. Up to 85% (17 patients out of 20) achieved resection with a median survival of 26

Table 2. Selected clinical trials of neoadyuvant therapy for resectable pancreatic cancer

Author	Year	N	Neoadjuvant regimen	Resected (%)	Resected 0 (%)	Survival	Clinical trial
Chemoradiotherapy							
*Pisters et al.[47]	2002	35	CCRT Paclitaxel+RT (30 Gy)+IORT	57	68	28% (3-yr) 19 (mo) R	Phase II
Talamonti et al.[48]	2006	20	CCRT Gem+RT (36 Gy)	85	94	26 (mo) R	Phase II
*Evans et al.[43]	2008	86	CCRT Gem, 400 mg/m^2 weekly×7+RT, 30 Gy	74	89	27% (5-yr) 34 (mo) R	Phase II
Chemottherapy followed by chemoradiation							
*Varadhachary et al.[44]	2008	90	Gem, 750 mg/m^2+ cisplatin 30 mg/m^2 → CCRT Gem, 400 mg/m^2+RT, 30 Gy	66	96	31 (mo) R	Phase II
Christians et al.[45]	2016	69	Chemotherapy (various) and chemoradiation	87	97	31.5 (mo) 44, 9 (CT)	Retrospective
Chemotherapy alone							
Palmer et al.[49]	2007	50	Gemcitabine vs Gemcitabine+Cisplatino	Gem: 38 Gem+Cis: 70	Gem: 75 Gem+Cis: 75	Gem: 42 (1-yr)	Phase II
Heinrich et al.[50]	2008	28	Gem, 1 g/m^2, Cis, 50 mg/m^2	93	80	26.5 (mo)	Phase II
O'Reilly et al.[51]	2014	38	Gem, 1 g/m^2, Oxa, 80 71 mg/m^2	71	74	63% (1, 5-yr) 27.2 (mo)	Phase II

*MDACC Clinical trials Phase II
R, resected; Gem, gemcitabine; Cis, cisplatino; Oxa, oxaliplatino; Gy, gray; IORT, intraoperative radiotherapy; mo, months; yr, years, CCRT, concurrent chemoradiation; RT, radiotherapy; CT, complete treatment

months in this group. Palmer et al.[49] observed in a phase II study that neoadjuvant chemotherapy with combined gemcitabine+cisplatin increases the resection rate (RR), and survival in favor of combined therapy of 15.6 months compared to 9.9 months for gemcitabine alone. A similar treatment scheme (gemcitabine+cisplatin) was used by Heinrich et al.[50] (2008), and also evaluated the quality of life of patients before and after treatment and pathologic response. Complete resection was achieved in 26 patients (93%), of the 28 that entered the study, with 80% of resection with free margins (R0), the pathological response was observed in 20 patients, with 45% local recurrence, and overall survival of 26.5 months (95% CI, 11.4 to 41.5 months) in an intention-to-treat analysis, and 19 months for resected patients. The authors concluded that neoadjuvant therapy with gemcitabine+cisplatin was feasible, safe and with improved quality of life. The high percentage of local recurrence is probably due to the lack of radiation therapy.

Evans et al.[43] (MDACC), the same year published a phase II study with 86 patients with resectable pancreatic cancer (stage I/II), who received neoadjuvant therapy with CCRT (gemcitabine 400 mg/m^2/RT 30Gy); 85% went to surgery, but only 74% (64 patients) successfully completed the resection. Observed a 5-year survival of 27%, with the median survival for the 64 patients who completed the resection of 34 months versus 7 months in unresected patients (p=0.001). What is interesting in this work is the low isolated local recurrences 3%, but systemic recurrence was 47% (30 patients out of 64). Following the basis of this study the same group (MDACC) designed a phase II study by Varadachary, in response to this pattern of recurrence with gemcitabine plus cisplatin before CCRT (gencitabine) in 90 patients who were treated with 4 cycles of chemotherapy, and subsequent chemoradiation with four weekly cycles of gemcitabine and concomitant radiotherapy (30Gy in 10 fractions administered over 2 weeks) 79 patients managed to complete preoperative therapy, but only 52% completed resection. The median overall survival was 31 months for the patients who underwent duodenopancreatectomy, compared with 10.5 months for patients who did not undergo surgical resection of their primary tumor (p=0.001), and distant recurrence was 42%. Conclusions from this trial were that preoperative chemotherapy with gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy did not improve survival beyond that achieved with preoperative gemcitabine-based chemoradiotherapy alone.[44]

MDACC researchers have generated the most data using neoadjuvant therapy in the treatment of resectable pancreatic cancer in a series of phase II trials for resectable tumors, where the definition remained the same for all studies. All of these trials demonstrated that patients who completed neoadjuvant chemoradiation and had no radiographic evidence of progression before surgery were more likely to achieve R0 resection compared to historical surgical data, and those who underwent surgical resection demonstrated higher median and OS rates.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, with O'Reilly as principal investigator, conducted a single-arm phase II non randomized study of patients treated with neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma, reporting up to 63% on 18-month survival (24 patients alive), with an overall median survival for the 38 patients included in the study of 27.2 months.[51]

Casadei et al.[52] and Golcher H. et al.[53] (2015) conducted an attempt at randomized comparative trials of chemo-radiation+surgery vs. surgery first, both with subsequent adjuvant treatment, but these trials were not completed and were unsuccessful, mainly due to the difficulty of recruitment. Not surprisingly, such clinical trials have failed to meet recruitment targets, as many patients and referring physicians are unwilling to participate in clinical trials (phase II or III) that involve randomization to two dramatically different treatment arms.

Recently, the results of a multicenter randomized phase II/III clinical trial PACT-15 evaluating perioperative PEXG (cisplatin, epirubicin, capecitabine, gemcitabine) in 10 Italian hospitals. A total of 88 patients were randomized to 3 arms. Patients in arm 1 received standard adjuvant gemcitabine for 6 months. Patients in arm 2 received adjuvant PEXG every 14 days for 6 months. Arm 3 includes neoadjuvant and adjuvant PEXG with up to 3 months before surgery and 3 months after surgery. Both preoperative and adjuvant PEXG resulted in more than 40% of patients being event-free at one year, achieving the primary goal. However, the most relevant results of this trial are the median survival of 38 months and OS of 55% and 49% at 3 and 5 years respectively, in favor of arm 3 (periopera-

tive therapy). These results provide the strongest evidence available to date of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer. The study had a phase 2 design and the results cannot be viewed as conclusive. Despite this limitation, the reported advantage of neoadjuvant chemotherapy could lead to a major departure from the traditional approach. due to the change of apparently better adjuvant chemotherapy regimens than PEXG, during the phase 2 part of the PACT-15 trial, the authors decided not continue to phase 3 part. However, they are planning to do a confirmatory phase 3 trial in which the comparator arm is not yet to be identified.[54]

In 2016, the results of a study of 69 patients treated with neoadjuvant therapy with chemotherapy, chemoradiotherapy or both with different gemcitabine doublings (e.g., erlotinib or cisplatin) or FOLFIRINOX outside of clinical trials, were analyzed by the Medical College of Wisconsin (MCW) between 2009 and 2013 whose patients were identified from a prospective institutional database. Reporting a resection rate R0 in 58 (97%) of the 60 patients undergoing surgery, with a median survival of the 69 patients in the study of 32 months and 45 months for the 60 patients who completed all neoadjuvant treatment+resection, compared with 8 months for the 9 patients who were not resected ($p<0.001$).[45] Another similar study by Lutfi et al.[55] (2017) examined patients with stage I-II PDAC within the National Cancer Data Base between 2006 and 2012. A propensity score matching was used to compare patients receiving neoadjuvant chemotherapy including radiation, observing more likely to have node negative resections ($p<0.001$) in these patients, with higher perioperative mortality in comparison to those receiving only neoadjuvant chemotherapy, but no long-term overall survival benefit associated.

A propensity matched analysis by Mokdad et al.[56] (2017) of over 15,000 patients with resectable PDAC from the National Cancer Database demonstrated that neoadjuvant therapy has a significant survival benefit in early-stage, resected pancreatic head adenocarcinoma. The neoadjuvant therapy group demonstrated improved survival compared to the initial surgery group (median OS, 26 months vs. 21 months). Later, two similar studies carried out by Cloyd et al.[57] and Mokdad et al.[58] (2019/2018) compared preoperative chemotherapy vs. chemoradiotherapy. They observed, preoperative CRT is associated with more margin negative, and less local recurrence, at the cost of higher postoperative morbidity and mortality, but with a similar OS compared with preoperative CT, in contrast with a recent plublished propensity-Matched Analysis of the National Cancer Database for resectable disease (stage I-II) by Xiang et al.[59] (2020) who compared preoperative chemotherapy alone, chemotherapy with conventionally-fractionated radiation (CFRT), or chemotherapy with stereotactic body radiotherapy (SBRT). The results showed favorable survival and pathological outcomes with SBRT compared to chemotherapy alone (median 30 vs. 21 months, $p=0.02$), and compared to CFRT (median 29 vs. 16 months, $p=0.002$).

CURRENT NEOADJUVANT TRIALS

As the optimal neoadjuvant regimen is not yet known, multiple clinical trials are currently evaluating various treatment strategies with more modern chemotherapy regimens in the neoadjuvant setting for resectable pancreatic cancer. Many protocols involve perioperative treatment including neoadjuvant and adjuvant therapy, and many incorporate preoperative radiotherapies in addition to routine chemotherapy. Below are some ongoing studies with a neoadjuvant strategy for potentially resectable pancreatic cancer. The main objectives of these studies are resection rate, number of patients completing the treatment sequence, disease-free survival, and overall survival (Table 3).

The randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 (an oral fluoropyrimidine derivative) versus initial surgery for resectable pancreatic cancer (PREP02/JSAP05) (UMIN000009634) by Unno et al.,[60] has the primary endpoints, the resection rate (RR) and overall survival, in the phase II and III respectively. 360 patients were enrolled at 57 centers. The median overall survival for the perioperative group was 37 versus 27 months in the adjuvant group, reaching a hazard ratio of 0.72 (95% CI 0.55-094; $p=0.015$) in favor of perioperative therapy. However, the RR and operation morbidity were equivalent in the two groups. While we await a formal report, these findings point to the benefit of using neoadjuvant therapy for patients with resectable PDAC.[60]

Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant Nab-Paclitaxel

Table 3. Selected ongoin trials of neoadyuvant therapy for RESECTABLE PDAC

Trial (ID) author	Phase	Target N	Actual N	Regimen	Primary endpoint	Current status
Neoajuvant chemotherapy						
Prep02/JSAP05				Neoadjuvant gemcitabine+ S1 and adjuvant S1		
UMIN000009634	II/III	364	360	vs. Adjuvant S1	OS	The median overall survival for the perioperative group was 36.7 vs. 26 months
Michiaki Unno (Japan)						
PACT-15 Multicenter				Neoadjuvant+adjuvant PEXG	EFS (1 yr)	Completed
NCT 01150630	II/III	98	88	vs. Adjuvant PEXG	OS	The median survival 38, 2 (mo) and OS at 3 and 5 years (55% and 49%, respectively), in favor of Neoadjuvant
Michele Reni (Milan-Italy)				Vs. Adjuvant gemcitabine		
PANACHE01/PRODIGE 48	Multi-center			Neoadjuvant FOLFIRINOX ×4+adjuvant×4		The study is currently recruiting participants
NCT 02959879	II	160	160	vs. Neoadjuvant FOLFOX×4 +adjuvant chemotherapy×4	OS	The results of this study are expected soon
Lilian Schwarz (French)				vs. Adjuvant chemotherapy estándar×6		
NEONAX						
MCT 02047513				Neoadjuvant and adjuvant nab-paclitaxel+ gemcitabine DFS		
AIO-PACK-0313	II	166	127	vs. Adjuvant nab-paclitaxel+ gemcitabine	DFS	The study is still in the recruitment phase
Thomas Seufferlein (Germany)						
SWOG 51505				Neoadjuvant plus adjuvant FOLFIRINOX VS		Complete recriutment
NCT02562716	II	112	112	neoadjuvant plus adjuvant nab-paclitaxel+gemcitabine	OS	The study is ongiong
Davendra Sohal (USA)						
NEPAFOX				Neoadjuvant FOLFIRINOX +adjuvant FOLFIRINOX		
NCT01272976	II/III	126	40	vs. adjuvant gemcitabine	OS	The study is ongiong
Salah-Eddin (Germany)						
NorPACT-1	Multi-center			Neoadjuvant FOLFIRINOX×4 +adjuvant gemcitabine+capecitabine×4		
NCT02919787	II/III	90	90	vs. Adjuvant gemvitabine/capecitabine×6	OS	The study is ongiong
Svein Dueland (Oslo-Norway)						
NEOPAC				Neoadjuvant GEMOX+ adjuvant gemcitabine		Study stopped
NCT01314027	III	310	38	vs. adjuvant gemcitabine	RFS	low recruitment
Heinrich (Zurich)						
Neoadyuvant chemoradiation						
NEOPA	Multi-center			Neoadjuvant gemcitabine/ XRT+adjuvant gemcitabine		
NCT 01900327	III	410	32	vs. adjuvant gemcitabine only	OS	The study terminated earlier without reporting results. Low recruitment
Jakob R. (Germany)						

ID, indentification; GEMOX, gemcitabine/Oaliplatin; S1, an oral fluoropyrimidine derivative; PEXG, cisplatin, epirubicin, capecitabine, gemcitabine; RFS, recurrence-free survival; N, number of patients; OS, Overall survivial; DFS, disease-free survival; EFS, event-free survival; yr, year

plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO (German Cancer Society Medical Oncology Task Force) Pancreas Cancer Group. NEONAX (AIO-PACK-0313, NCT 02047513). Evaluates nab-paclitaxel plus gemcitabine 2 preoperative cycles (nab paclitaxel 125 mg/m^2, gemcitabine 1000 mg/m^2, 4 cycles) plus surgery with subsequent adjuvant therapy (after 12 weeks post-surgery), vs. surgery first followed by adjuvant chemotherapy with 6 cycles of nab-paclitaxel/gemcitabine. The recruitment target is 166 patients, but the trial is still in the recruitment phase. The main objective of the study is DFS.[61]

Another randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX for resectable pancreatic carcinoma. NEPAFOX (NCT 02172976). It is in progress; the recruitment goal is 126 patients and currently have recruited 40. The main objective is overall survival, and the secondary objectives are progression-free survival, perioperative morbidity and mortality, resection rate R0, tolerability and viability of neoadjuvant FOLFIRINOX.[62]

A study comparing two perioperative therapies with different neoadjuvant treatment regimens is underway by The Southwest Oncology Group (SWOG) S1505 a randomized phase II study of perioperative mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel as therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (NCT02562716). This phase II trial studie has as the primary end point is overall survival.[63]

Norwegian Pancreatic Cancer Trial NorPACT-1 (NCT 02919787), is a multicenter, randomized, controlled phase III trial organized by the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group for Hepatobiliopancreatic Cancer. Patients with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas are randomized into two groups, group 1: Surgery first or group 2: Neoadjuvant chemotherapy with four cycles of FOLFIRINOX followed by resection. Both groups receive adjuvant chemotherapy with gemcitabine and capecitabine. In total, 90 patients will be randomly assigned to the five norwegian university hospitals that perform pancreatic surgery. The primary objective is overall survival.[64]

PANACHE01-PRODIGE48 (NCT02959879), is a french (Schwarz et al.[65]), open, noncomparative, randomized, multicenter phase II study designed to evaluate the safety and efficacy of two neoadjuvant chemotherapy modalities (mFOLFIRINOX and FOLFOX, both followed by surgery with subsequent standard adjuvant therapy) compared to the current standard treatment (surgery+adjuvant chemotherapy) for resectable PDAC. The main targets are the 12-month OS rate and the rate of patients undergoing the full therapeutic sequence. The results of this study are expected by december 2021.

The NEOPAC trial (NCT01314027), from the University of Zurich with Stefan Heinrich as principal investigator is a randomized phase III study comparing neoadjuvant plus adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer, gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) versus gemcitabine. The expected recruitment was 310 patients 155 in each arm, but the study has been stopped with 38 patients for low recruitment.[66]

For the first time, a Phase III multicenter study, NEOPA (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749), prospectively and randomly evaluates the impact of sequential neoadjuvant CRT followed by curative surgery vs primary surgery alone for resectable, non metastasized pancreatic adenocarcinoma. The main objective, was to evaluate the 3-year overall survival rate and the recruitment target was 410 patients, but the study was stopped earlier with 32 patients, due to difficulty in recruitment of patients, without reporting any results.[67]

CONCLUSIONS

More than two decades of active research have not yet defined the role of neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. As is well known, pancreatic cancer is an early biologically aggressive cancer with a predilection for early metastatic spread to the liver, peritoneum and lung. Although resection of the primary tumor appears necessary for long-term survival, it is not sufficient and a neoadjuvant treatment approach emphasizes early administration of systemic therapy, allowing a period of time to identify patients with aggressive tumor biology who are unlikely to benefit from surgical therapy. While it is important to ensure the administration of multimodal therapy to all patients with resectable PDAC to increase their chances of cure, it is equally important to develop an optimal, customized sequential treatment plan with multidisciplinary input from the time of initial diagnosis with the broader oncologic goal of eliminating both macroscopic and microscopic disease.

Several phase II trials have shown encouraging results in terms of survival, but most of them have some limitations (few patients, unique centers, and great heterogeneity), so a number of fundamental questions remain, including the role of radiotherapy in addition to chemotherapy, optimal chemotherapy regimens, and the timing and duration of perioperative treatment. In contrast to an initial surgical approach, sequencing of neoadjuvant treatment will ensure that all patients receive systemic therapy and will improve discrimination between patients who will receive and those who will not benefit from surgery.

Given the data showing the survival benefit of chemotherapy both in the neoadjuvant and adjuvant setting when compared with no chemotherapy, it has become clear that chemotherapy, either before or after surgery, is a crucial component in the treatment in PDAC.

Currently regimens are not unified and vary among institutions, yet there is growing acceptance of this modality and it is expected that it will incorporate novel drug therapies and consolidate neoadjuvant systemic therapy strategies from diagnosis.

ORCID

Alvaro Gregorio Morales Taboada:
https://orcid.org/0000-0002-1479-6607
Pablo Lozano Lominchar:
https://orcid.org/0000-0002-5413-8449
Lorena Martin Roman:
https://orcid.org/0000-0003-0423-910X
Pilar García-Alfonso:
https://orcid.org/0000-0002-4373-9978
Andres Jesús Muñoz Martin:
https://orcid.org/0000-0001-6977-8249
Jose Antonio Blanco Rodriguez:
https://orcid.org/0000-0003-4481-7402
Jose Manuel Asencio Pascual:
https://orcid.org/0000-0002-7533-5513

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: AGMT. Data collection: AGMT, PLL, LMR. Formal analysis: AGMT, JMAP. Methodology: AGMT, PLL, JMAP. Project administration: AGMT, PGA, AJMM, JABR. Writing - original draft: AGMT. Writing - review & editing: AGMT, PLL, PGA, AJMM, JABR, JMAP.

REFERENCES

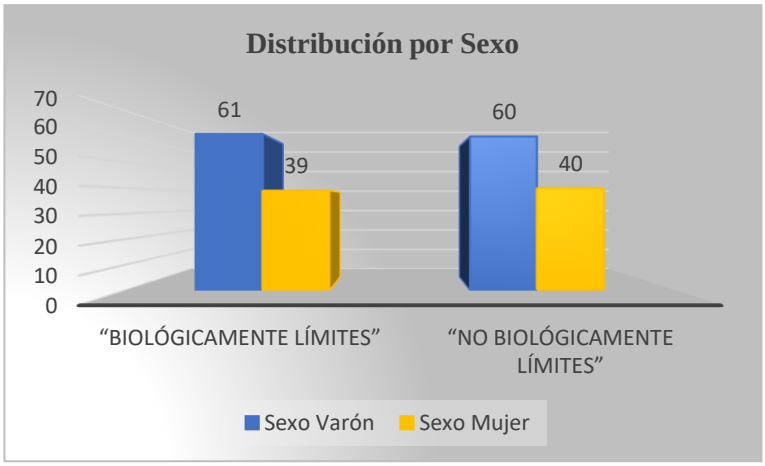
1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74:2913-2921.
2. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Reymond RD, Hassanein RE, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. Cancer 1990;66:56-61.
3. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000;4:567-579.
4. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v56-v68.
5. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-1210.
7. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473-1481.
8. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011-1024.
9. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul JL, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. J Clin Oncol 2018;36(18 Suppl): LBA4001.
10. Labori KJ, Katz MH, Tzeng CW, Bjørnbeth BA, Cvancarova M, Edwin B, et al. Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma- a population-based cohort study. Acta Oncol 2016;55:265-277.
11. Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, Pisters PW, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. J Gastrointest Surg 2014;18:16-24; discussion 24-25.
12. Syed AR, Carleton NM, Horne Z, Dhawan A, Bedi G, Kochhar G, et al. Survival Trends for resectable pancreatic cancer using a multidisciplinary conference: the impact of post-operative chemotherapy. J Gastrointest Cancer 2020;51:836-843.
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081.
14. Lim KH, Chung E, Khan A, Cao D, Linehan D, Ben-Josef E,

et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? Oncologist 2012;17:192-200.
15. Tienhoven GV, Versteijne E, Suker M, Groothuis KBC, Busch OR, Bonsing BA, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized, controlled, multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2018;36(18 Suppl):LBA4002.
16. Lutz MP, Zalcberg JR, Ducreux M, Aust D, Bruno MJ, Büchler MW, et al. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. Eur J Cancer 2017;79:41-49.
17. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers. Ann Surg Oncol 2018;25:845-847.
18. Evans DB, George B, Tsai S. Non-metastatic pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and locally advanced-definitions of increasing importance for the optimal delivery of multimodality therapy. Ann Surg Oncol 2015;22:3409-3413.
19. Christians KK. New classification of locally advanced pancreatic cancer. In: Tsai S, Ritch P, Erickson B, Evans D, ed. Management of localized pancreatic cancer. Cham: Springer, 2019:97-103.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology- pancreatic adenocarcinoma version 1 [Internet]. Plymouth Meeting: NCCN 2019 [cited 2020 Mar 20]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic_blocks.pdf
21. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733.
22. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. J Am Coll Surg 2008;206:833-846; discussion 846-848.
23. Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. Ann Surg Oncol 2009;16:1725-1726.
24. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, 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.
25. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081.
26. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, Dubray BJ, Weir JS, Carpenter DH, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. Arch Surg 2012;147:753-760.
27. Sohal DP, Walsh RM, Ramanathan RK, Khorana AA. Pancreatic adenocarcinoma: treating a systemic disease with systemic therapy. J Natl Cancer Inst 2014;106:dju011.
28. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2017;35:2324-2328.
29. Wu W, He J, Cameron JL, Makary M, Soares K, Ahuja N, et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2014;21:2873-2881.
30. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2018;379:2395-2406.
31. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Takahashi H, Gotoh K, Yamada T, et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. Ann Surg 2009;250:88-95.
32. Heinrich S, Schäfer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. Ann Surg 2008;248:1014-1022.
33. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, 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.
34. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. J Clin Oncol 2020;38:1763-1773.
35. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010;362:129-137.
36. Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. World J Surg Oncol 2017;15:183.
37. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol 2019;4:50.
38. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. Cancer Invest 2007;25:267-273.
39. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339.
40. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 1998;16:3843-3850.
41. Calvo FA, Matute R, García-Sabrido JL, Gómez-Espí M, Martínez NE, Lozano MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. Am J Clin Oncol 2004;27:343-349.
42. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB 3rd. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:317-323.
43. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3496-3502.
44. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3487-3495.
45. Christians KK, Heimler JW, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston F, et al. Survival of patients with resectable pancreatic

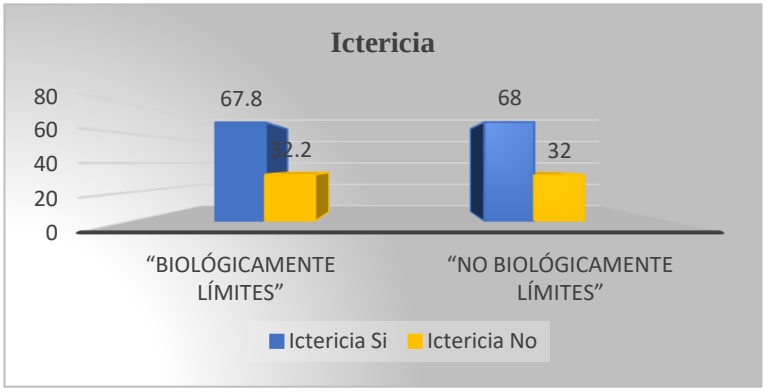
cancer who received neoadjuvant therapy. Surgery 2016;159:893-900.
46. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, D'Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. Ann Surg Oncol 2012;19:169-175.
47. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN, et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. J Clin Oncol 2002;20:2537-2544.
48. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. Ann Surg Oncol 2006;13:150-158.
49. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol 2007;14:2088-2096.
50. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:2526-2531.
51. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, Schattner M, Gerdes H, Capanu M, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. Ann Surg 2014;260:142-148.
52. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, Santini D, Serra C, Calculli L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. J Gastrointest Surg 2015;19:1802-1812.
53. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein WO, Bruns C, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlenther Onkol 2015;191:7-16.
54. Reni M, Balzano G, Zanon S, Zerbi A, Rimassa L, Castoldi R, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:413-423.
55. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, Wang CH, Stocker SJ, Bentrem DJ, et al. Neoadjuvant external beam radiation is associated with no benefit in overall survival for early stage pancreatic cancer. Am J Surg 2017;213:521-525.
56. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. J Clin Oncol 2017;35:515-522.
57. Cloyd JM, Chen HC, Wang X, Tzeng CD, Kim MP, Aloia TA, et al. Chemotherapy versus chemoradiation as preoperative therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score adjusted analysis. Pancreas 2019;48:216-222.
58. Mokdad AA, Minter RM, Yopp AC, Porembka MR, Wang SC, Zhu H, et al. Comparison of overall survival between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:1468-1475.
59. Xiang M, Heestand GM, Chang DT, Pollom EL. Neoadjuvant treatment strategies for resectable pancreas cancer: a propensity-matched analysis of the National Cancer Database. Radiother Oncol 2020;143:101-107.
60. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Matsumoto I, Aosasa S, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). J Clin Oncol 2019;37(4 Suppl):189.
61. Ettrich TJ, Berger AW, Perkhofer L, Daum S, König A, Dickhut A, et al. Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer- the NEONAX trial (AIO-PAK-0313), a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO pancreatic cancer group. BMC Cancer 2018;18:1298.
62. Hozaeel W, Pauligk C, Homann N, Luley K, Kraus TW, Trojan J, et al. Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. J Clin Oncol 2015;33(15 Suppl):TPS4152.
63. Sohal D, McDonough SL, Ahmad SA, Gandhi N, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. SWOG S1505: a randomized phase II study of perioperative mFOLFIRINOX vs. gemcitabine/nab-paclitaxel as therapy for resectable pancreatic adenocarcinom. J Clin Oncol 2017;35(4 Suppl):TPS508.
64. Labori KJ, Lassen K, Hoem D, Grønbech JE, Søreide JA, Mortensen K, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial - 1 (NorPACT-1)) - study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. BMC Surg 2017;17:94.
65. Schwarz L, Vernerey D, Bachet JB, Tuech JJ, Portales F, Michel P, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). BMC Cancer 2018;18:762.
66. Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, Berrevoet F, Laurent S, Delpero JR, et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). BMC Cancer 2011;11:346.
67. Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, Arnold D, Trepel M, Wegscheider K, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA-a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). BMC Cancer 2014;14:411.

Anexo III: Gráficos, “Biológicamente límite” vs “No biológicamente límite”

7.1.1- Características clínicas y demográficas.

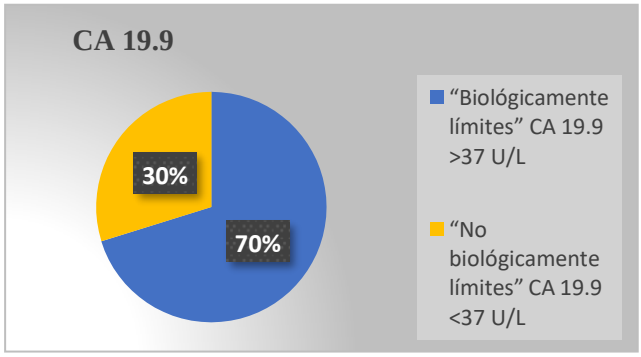


Anexo 7.1.1.1 Distribución por sexo.

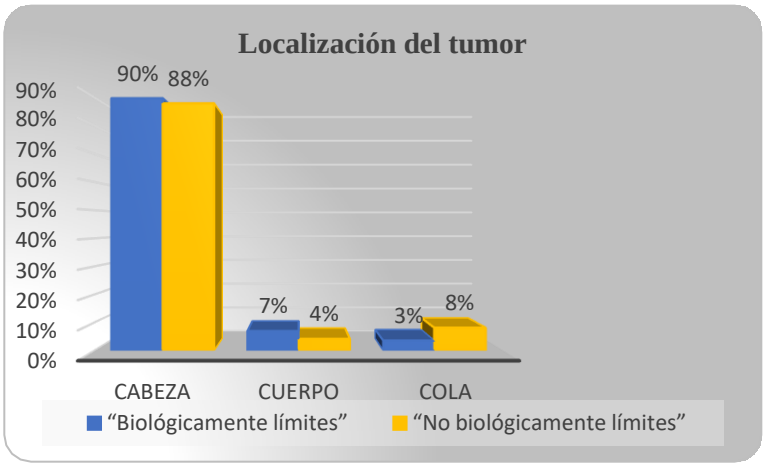


Anexo 7.1.1.2 Distribución Ictericia en pacientes con CA 19.9 >< 37 U/L.

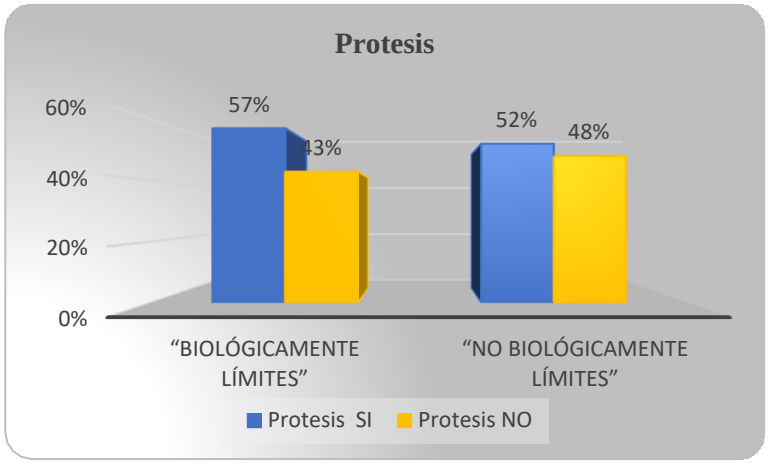
7.1.2- Características Pre-quirúrgicas.



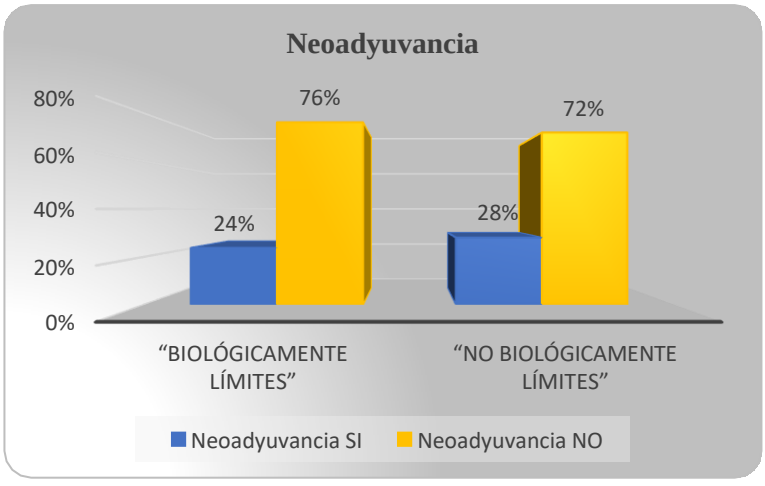
Anexo 7.1.2.1 Distribución del CA 19.9.



Anexo 7.1.2.2 Distribución de la localización del tumor.



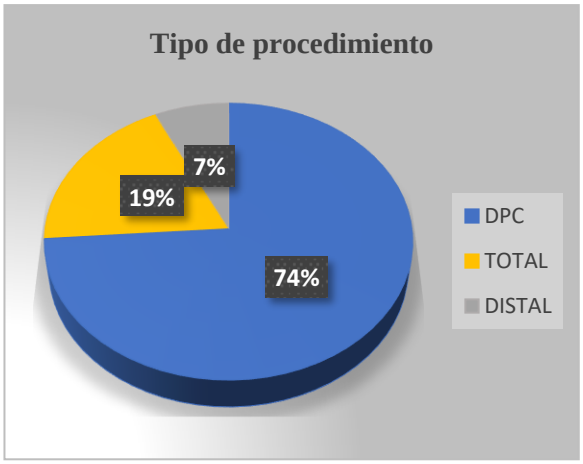
Anexo 7.1.2.3 Distribución de la muestra según drenaje de la vía biliar previo a tratamiento.



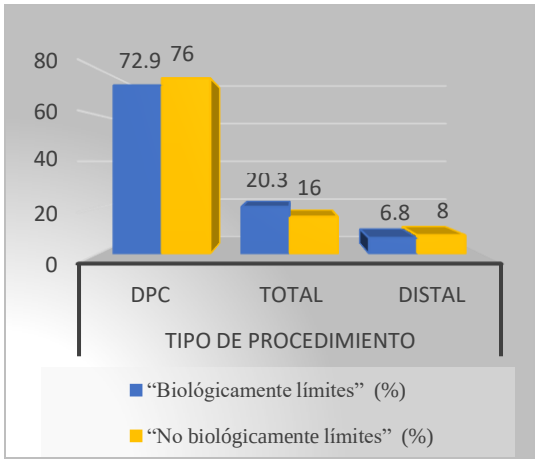
Anexo 7.1.2.4 Neoadyuvancia en el grupo "Biológicamente límite" VS "No biológicamente límite".

7.1.3- Características quirúrgicas.

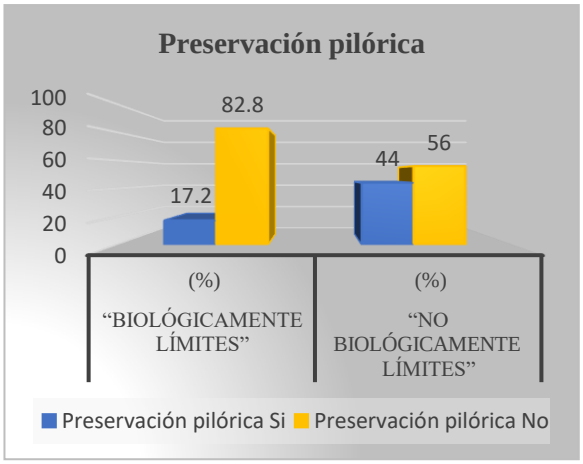
Anexo 7.1.3.1 Tipo de procedimiento

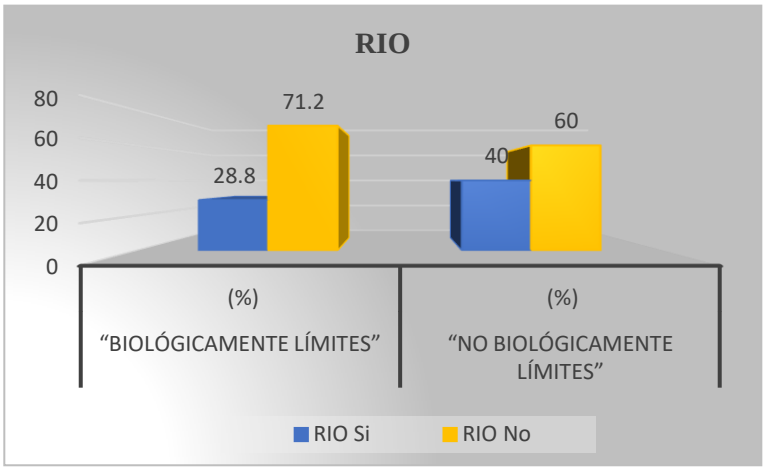


Anexo 7.1.3.2 Procedimiento por grupo

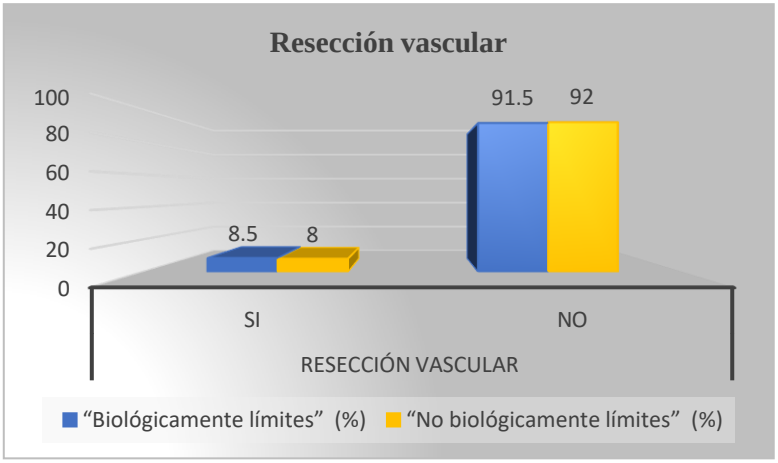


Anexo 7.1.3.3 Preservación pilórica en "Biológicamente límite" vs "No biológicamente límite"

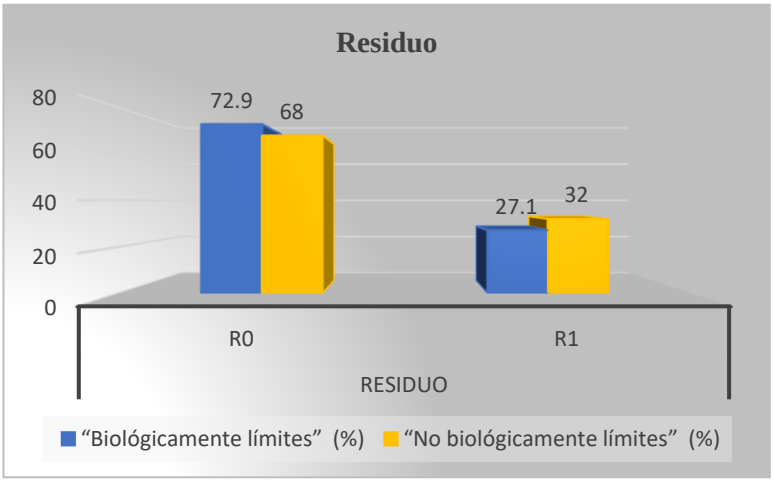




Anexo 7.1.3.3 Distribución comparativa de RIO en "Biológicamente límite" vs "No biológicamente límite".



Anexo 7.1.3.4 Resección vascular "Biológicamente límite" vs "No biológicamente límite".



Anexo 7.1.3.5 Margen de resección "Biológicamente límite" vs "No biológicamente límite".

7.1.4- Características post-quirúrgicas.

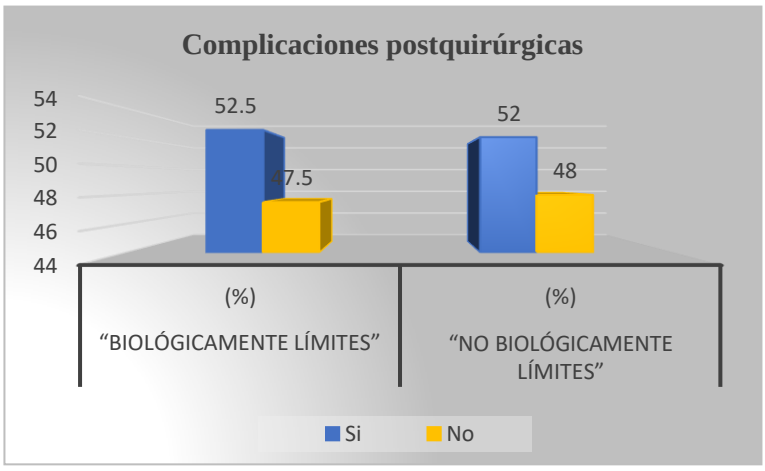


Gráfico 7.1.4.1 Complicaciones postquirúrgicas "Biológicamente límite" vs "No biológicamente límite".

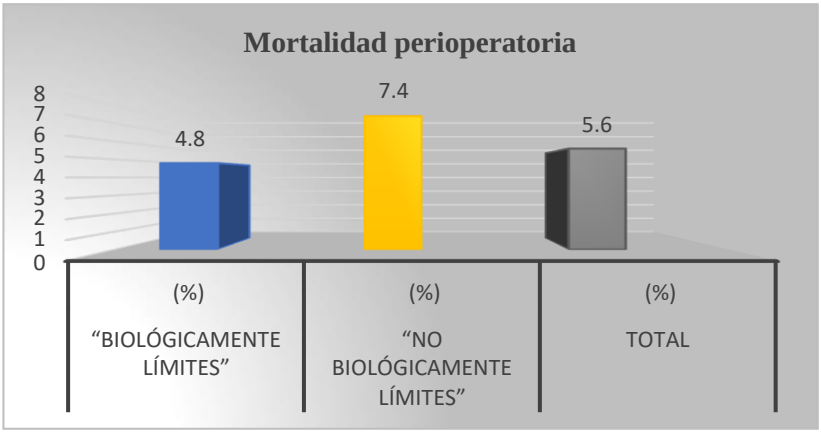
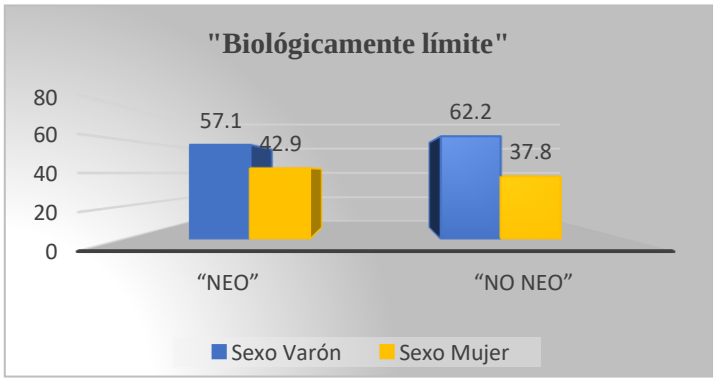


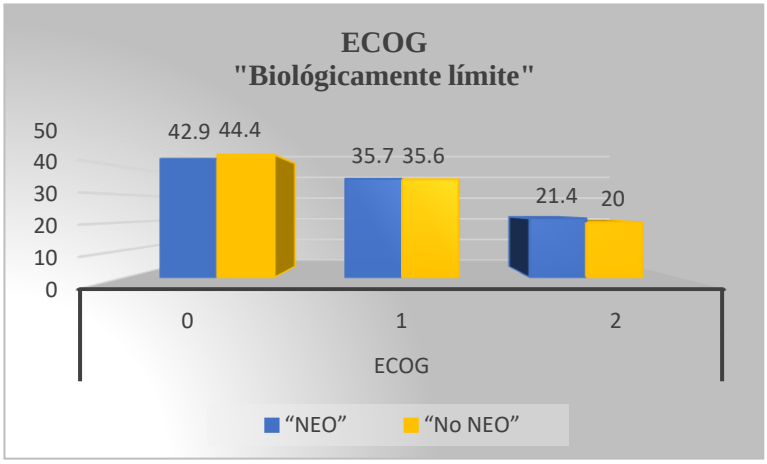
Gráfico 7.1.4.2 Mortalidad perioperatoria "Biológicamente límite" vs "No biológicamente límite".

Anexo IV: Gráficos, Biológicamente límite “NEO” vs “NO NEO”

7.2.1- Características clínicas y demográficas.

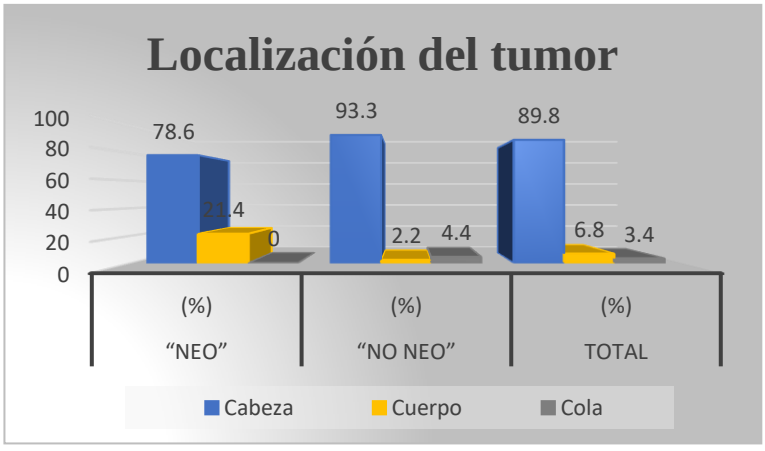


Anexo 7.2.1.1 distribución por sexo “NEO” vs “No NEO” en biológicamente límite.

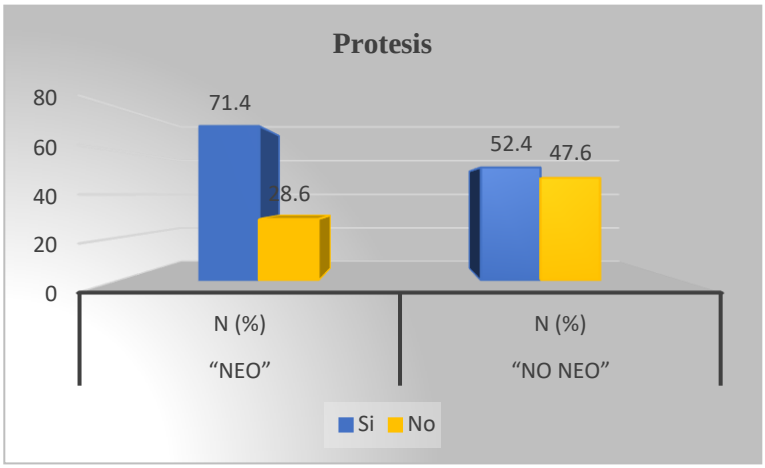


Anexo 7.2.1.2 ECOG al diagnostico “NEO” vs “No NEO” en biológicamente límite

7.2.2- Características Pre-quirúrgicas.

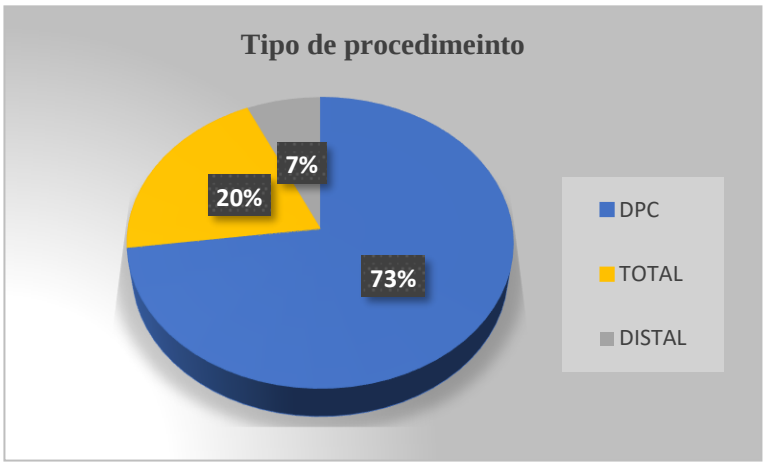


Anexo 7.2.2.1 Distribución de la localización del tumor.

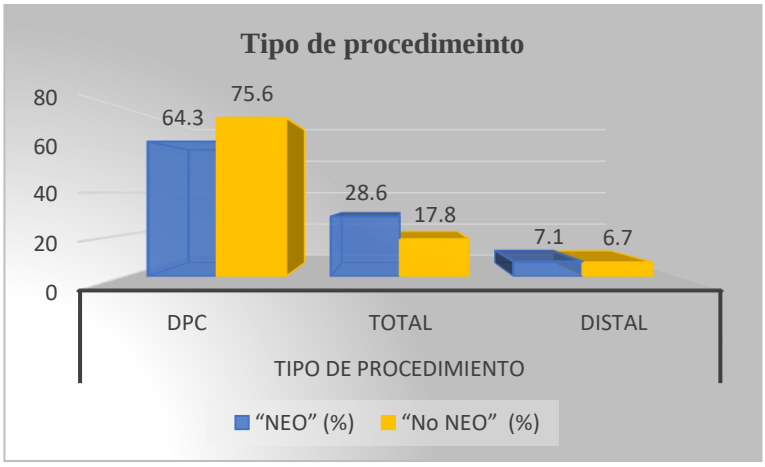


Anexo 7.2.2.2 Distribución de la muestra según drenaje de la vía biliar previo a tratamiento.

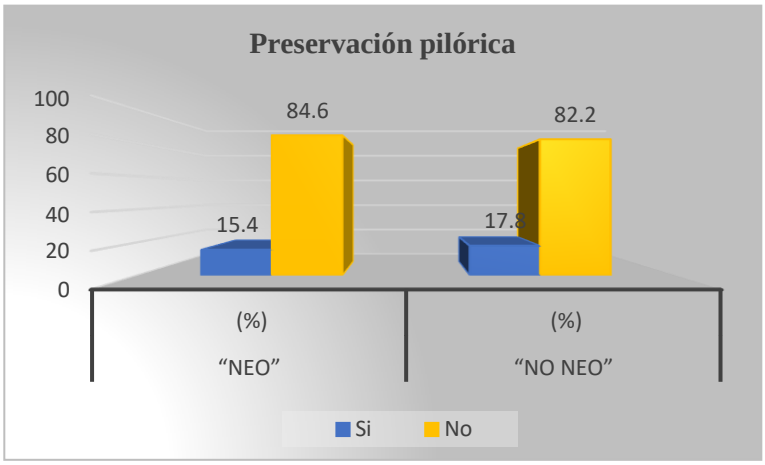
7.2.3- Características quirúrgicas.



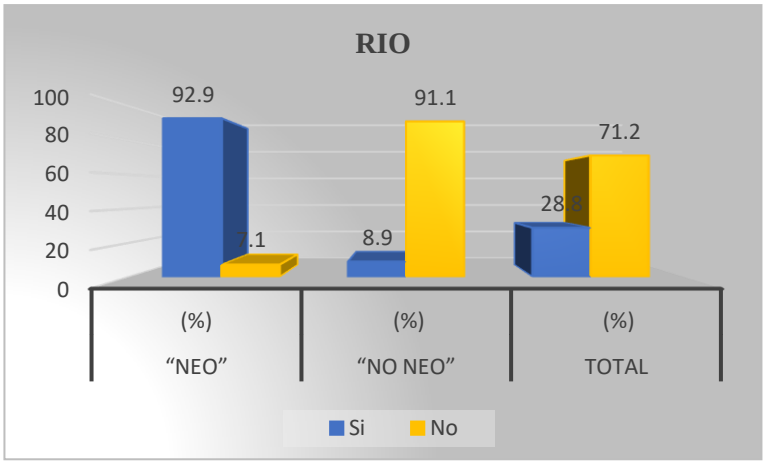
Anexo 7.2.3.1 Tipo de procedimiento.



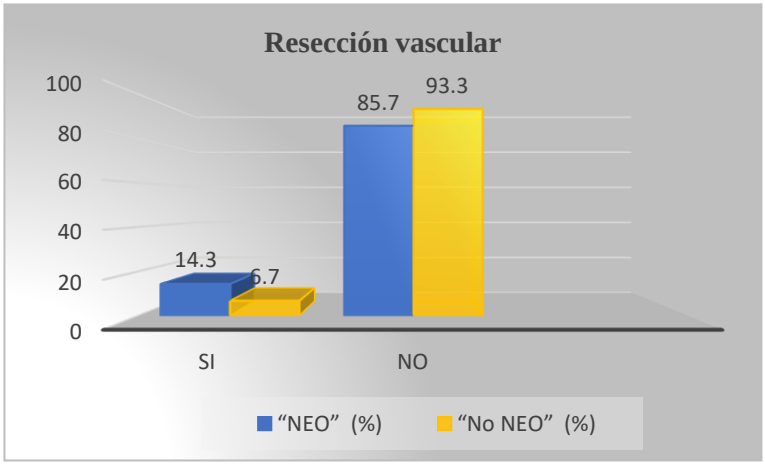
Anexo 7.2.3.2 Tipo de procedimiento por grupo.



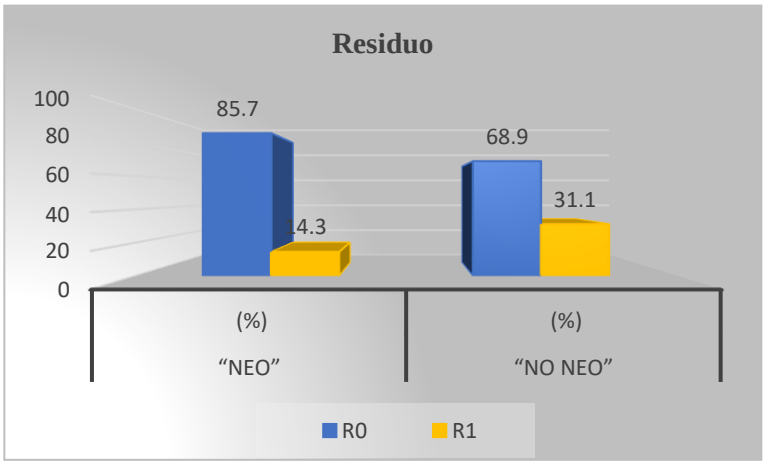
Anexo 7.2.3.3 Preservación pilórica por grupos "NEO vs "No NEO"



Anexo 7.2.3.4 Distribución comparativa de RIO en "NEO" vs "No NEO".

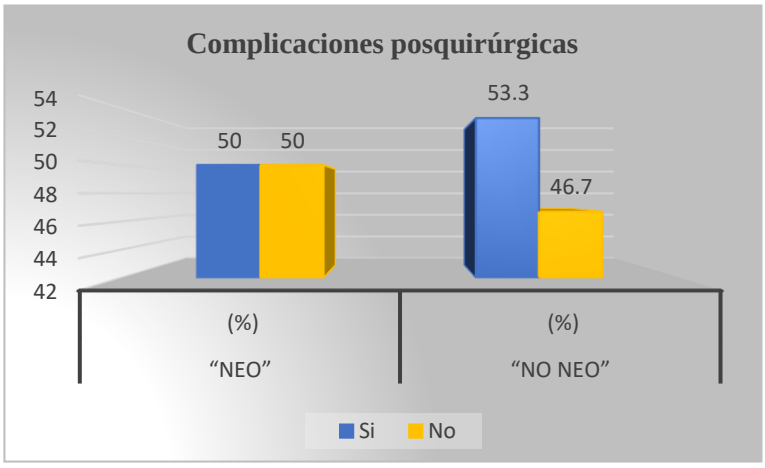


Anexo 7.2.3.5 Distribución comparativa de resección vascular en "NEO" vs "No NEO".

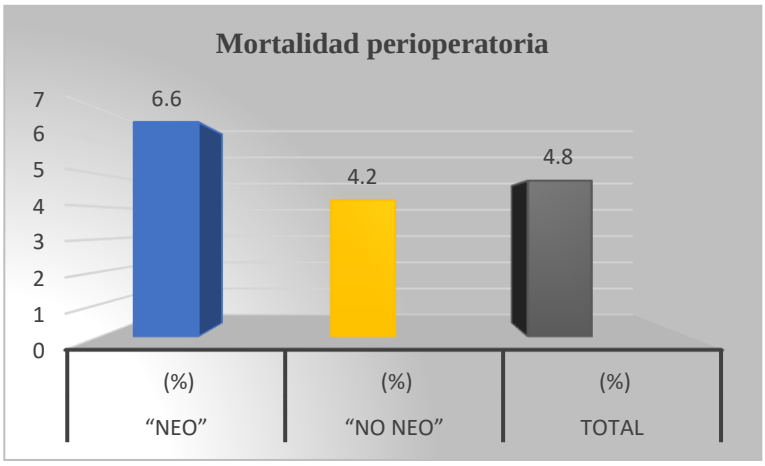


Anexo 7.2.3.6 Distribución comparativa de residuo R0-R1 en ambos grupos "NEO" vs "No NEO".

7.2.4- Características posquirúrgicas.



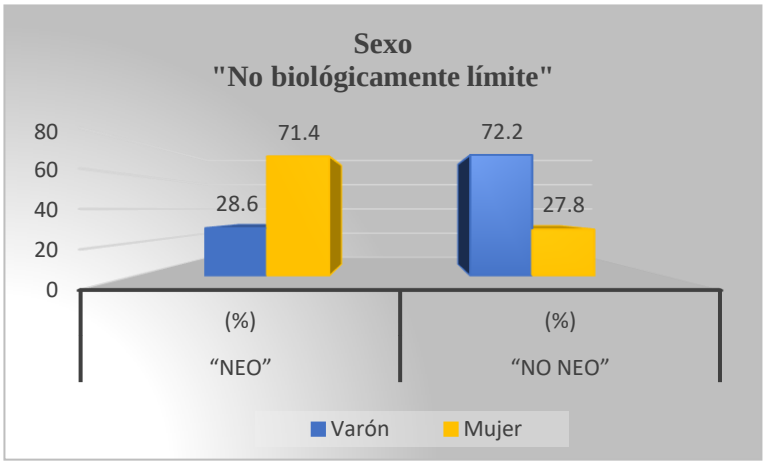
Anexo 6.2.4.1 Distribución comparativa de complicaciones postquirúrgicas "NEO" vs "No NEO".



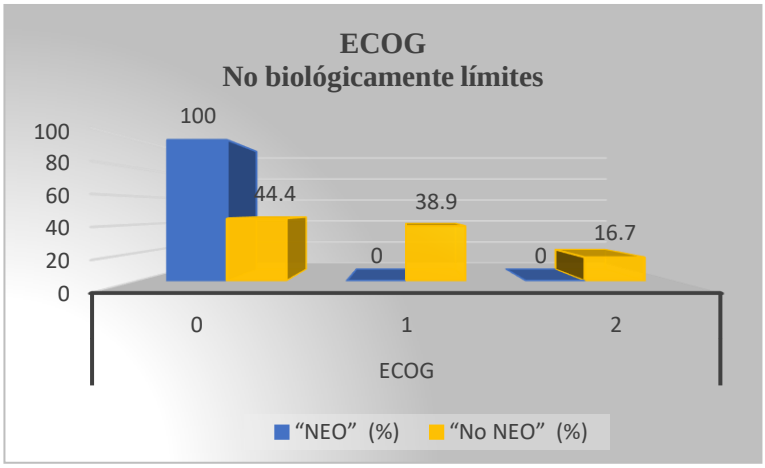
Anexo 6.2.4.2 Distribución comparativa de mortalidad perioperatoria "NEO" vs "No NEO".

ANEXO V: Gráficos, No biológicamente límite “NEO” vs “No NEO”

7.3.1- Características clínicas y demográficas.

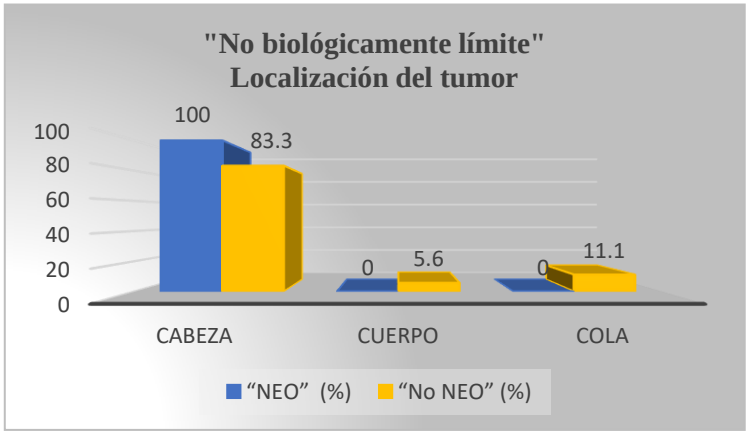


Anexo 7.3.1.1 Distribución de genero en “NEO” vs “No NEO”.

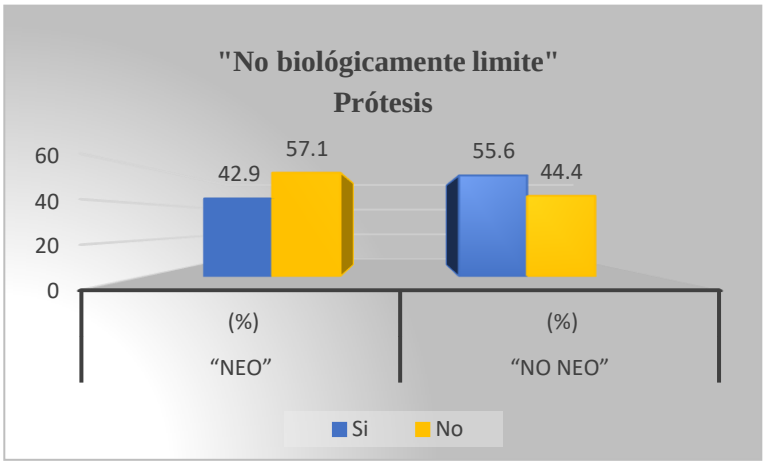


Anexo 7.3.1.2 Distribución del ECOG “NEO” vs “No NEO”.

7.3.2- Características Pre-quirúrgicas.

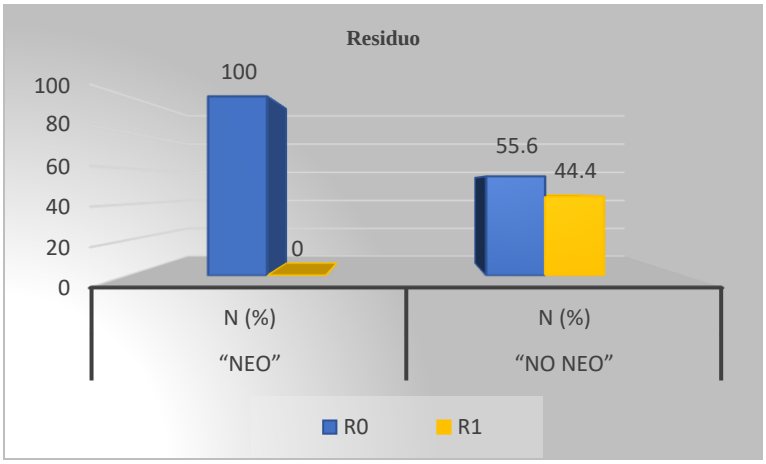


Anexo 7.3.2.3 Distribución según localización del tumor “NEO” vs “No NEO”



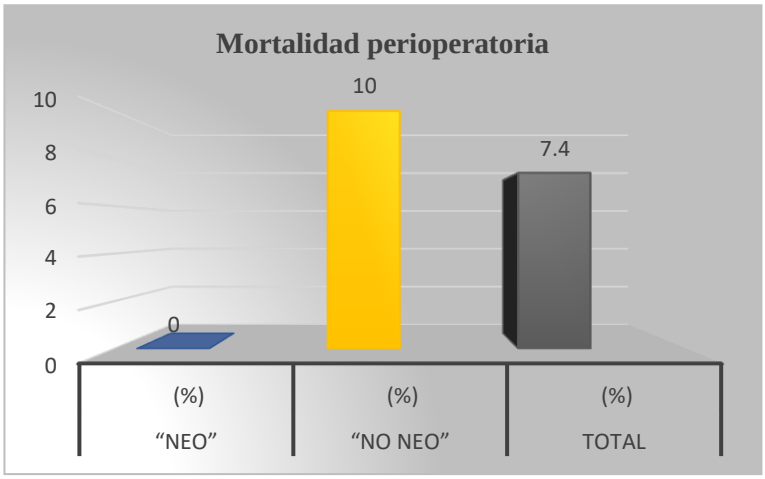
Anexo 7.3.2.3 Distribución según prótesis previo a tratamiento "NEO" vs "No NEO".

7.3.3- Características quirúrgicas.



Anexo 7.3.3.1 Distribución según residuo RO-R1 de ambos grupos "NEO" vs "No NEO".

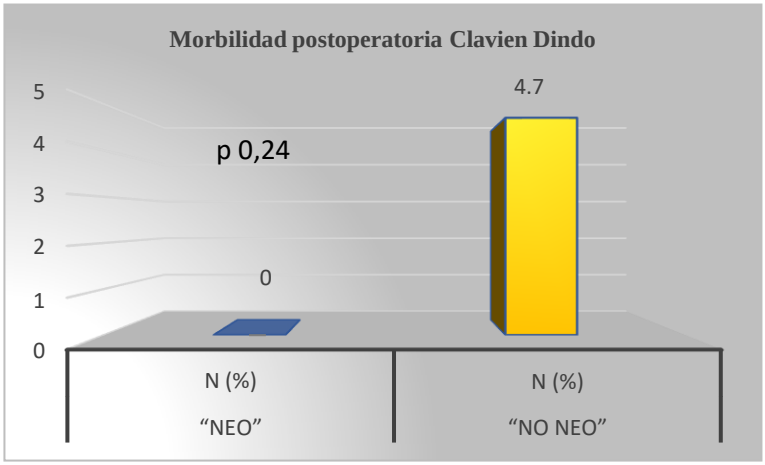
7.3.4- Características posquirúrgicas.



Anexo 6.3.4.1 Distribución según mortalidad perioperatoria en No biológicamente límite "NEO" vs "No NEO".

ANEXO VI: Gráficos, Estadio Very Early “NEO” vs “No NEO”

7.4.4- Características post-quirúrgicas.



Anexo 7.4.4.1 Mortalidad postoperatoria grupo “Very Early”.

ANEXO VII: Modelo ajustado “Biológicamente límites”

ANEXO VII. “Biológicamente límite” Análisis Multivalente Ajustado de manera individual y en combinación para Supervivencia global (SG)				
	SG	95% IC		
	HR	Inf.	Sup.	P
Neoadyuvancia	0,394	0,197	0,788	0,008
Neoadyuvancia	0,436	0,203	0,937	0,033
Ganglios (+)				
Neoadyuvancia	0,384	0,191	0,773	0,007
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,383	0,187	0,782	0,008
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,328	0,153	0,706	0,004
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,440	0,206	0,941	0,034
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,424	0,197	0,916	0,029
Ganglios (+)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,364	0,159	0,834	0,017
Ganglios (+)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,377	0,184	0,771	0,008
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,313	0,144	0,682	0,003
Residuo (R0)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,320	0,146	0,700	0,004
CA 19,9 (>374 U/L)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,430	0,200	0,924	0,031
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,358	0,157	0,817	0,015
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,309	0,141	0,680	0,003
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,352	0,154	0,806	0,013
Ajustado por todas				

ANEXO VII. "Biológicamente límite" Análisis Multivalente Ajustado de manera individual y en combinación para Supervivencia libre de enfermedad (SLE)				
	SG	95% IC		
	HR	Inf.	Sup.	P
Neoadyuvancia	0,422	0,208	0,853	0,016
Neoadyuvancia	0,540	0,248	1,178	0,122
Ganglios (+)				
Neoadyuvancia	0,419	0,206	0,853	0,017
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,438	0,213	0,903	0,025
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,380	0,177	0,819	0,014
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,540	0,249	1,172	0,119
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,544	0,247	1,197	0,13
Ganglios (+)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,484	0,211	1,112	0,087
Ganglios (+)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,434	0,210	0,896	0,024
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,376	0,173	0,818	0,014
Residuo (R0)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,393	0,181	0,856	0,019
CA 19,9 (>374 U/L)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,548	0,250	1,201	0,133
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,475	0,208	1,086	0,078
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,386	0,176	0,847	0,018
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,481	0,209	1,104	0,084
Ajustado por todas				

ANEXO VII. "Biológicamente límite" Análisis Multivalente Ajustado de manera individual y en combinación para Supervivencia libre de recidiva local (SLRL)				
	SG	95% IC		
	HR	Inf.	Sup.	P
Neoadyuvancia	0,207	0,062	0,692	0,01
Neoadyuvancia	0,214	0,060	0,758	0,017
Ganglios (+)				
Neoadyuvancia	0,212	0,063	0,713	0,012
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,207	0,061	0,701	0,011
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,202	0,057	0,714	0,013
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,213	0,060	0,757	0,017
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,213	0,060	0,761	0,017
Ganglios (+)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,208	0,056	0,772	0,019
Ganglios (+)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,211	0,062	0,719	0,013
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,207	0,058	0,743	0,016
Residuo (R0)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,202	0,057	0,722	0,014
CA 19,9 (>374 U/L)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,213	0,060	0,759	0,017
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Neoadyuvancia	0,209	0,056	0,777	0,019
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,207	0,057	0,747	0,016
Residuo (R0)				
CA 19,9 (>374 U/L)				
Invasión vascular				
Neoadyuvancia	0,208	0,056	0,778	0,02
Ajustado por todas				

ANEXO VIII: Modelo ajustado “Estadio Very Early”

ANEXO VIII. “Estadio Very Early ”Análisis Multivalente. Modelo ajustado para (SG)				
	SG	95% IC		
	HR	Inf.	Sup.	P
Neoadyuvancia	0,425	0,188	0,963	0,04
Neoadyuvancia	0,609	0,248	1,496	0,279
Ganglios (+)				
Neoadyuvancia	0,492	0,211	1,147	0,101
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,488	0,211	1,127	0,093
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,460	0,196	1,079	0,074
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,621	0,252	1,531	0,3
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,631	0,256	1,551	0,316
Ganglios (+)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,710	0,278	1,815	0,475
Ganglios (+)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,529	0,225	1,245	0,145
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,596	0,242	1,468	0,261
Residuo (R0)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,617	0,254	1,498	0,286
CA 19,9				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,636	0,258	1,567	0,325
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,796	0,303	2,089	0,643
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,740	0,293	1,867	0,524
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,861	0,331	2,240	0,759
Ajustado por todas				

ANEXO VIII. “Estadio Very Early ”Análisis Multivalente Ajustado de manera individual y en combinación para (SLE)				
	SG	95% IC		
	HR	Inf.	Sup.	P
Neoadyuvancia	0,447	0,18	1,08	0,074
Neoadyuvancia	0,778	0,29	2,12	0,624
Ganglios (+)				
Neoadyuvancia	0,542	0,22	1,36	0,191
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,519	0,21	1,28	0,153
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,472	0,19	1,18	0,108
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,791	0,29	2,16	0,648
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,796	0,29	2,16	0,655
Ganglios (+)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,853	0,31	2,37	0,761
Ganglios (+)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,579	0,23	1,46	0,247
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,639	0,24	1,69	0,367
Residuo (R0)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,625	0,24	1,60	0,327
CA 19,9				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,801	0,29	2,18	0,664
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,929	0,33	2,64	0,89
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,753	0,28	2,01	0,572
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,961	0,34	2,68	0,94
Ajustado por todas				

ANEXO VIII. “Estadio Very Early ”Análisis Multivalente, Modelo ajustado para (SLRL)				
	SG	95% IC		
	HR	Inf.	Sup.	P
Neoadyuvancia	0,143	0,02	1,08	0,059
Neoadyuvancia	0,199	0,02	1,63	0,132
Ganglios (+)				
Neoadyuvancia	0,168	0,02	1,31	0,088
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,181	0,02	1,39	0,1
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,144	0,02	1,12	0,064
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,205	0,02	1,69	0,141
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Neoadyuvancia	0,213	0,03	1,74	0,149
Ganglios (+)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,207	0,02	1,75	0,148
Ganglios (+)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,194	0,02	1,52	0,119
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,183	0,02	1,50	0,113
Residuo (R0)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,215	0,03	1,70	0,146
CA 19,9				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,215	0,03	1,76	0,152
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Neoadyuvancia	0,227	0,03	1,97	0,179
Ganglios (+)				
Residuo (R0)				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,251	0,03	2,06	0,198
Residuo (R0)				
CA 19,9				
Invasión perineural				
Neoadyuvancia	0,262	0,03	2,21	0,218
Ajustado por todas				