

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y OBTENCIÓN DE RESECCIÓN COMPLETA (R0) EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS RESECADO CON INTENCIÓN CURATIVA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERÍODO ENERO - DICIEMBRE DE 2013”

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR EL BACHILLER

ROJAS RODAS, JIMMY ALEXIS

ASESOR

DR. LUIS ALBERTO BARRERA CEVASCO

CAJAMARCA PERÚ 2014



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Características epidemiológicas, histológicas y obtención de resección completa (R0) en pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013

Autor: Rojas Rodas, Jimmy Alexis

Asesor: Dr. Luis Alberto Barreda Cevalco

Jefe del Servicio de Cirugía de Páncreas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Asesor interno: Dr. Luis Sánchez Rubio

Médico Asistente del servicio de Cirugía, Hospital Regional de Cajamarca

CAJAMARCA - PERÚ

2014

AGRADECIMIENTOS

... el maestro Luis Barreda y al Servicio de Cirugía de Páncreas 6°B por haberme motivado a investigar, por enseñarme lo valioso que es aportar con conocimiento científico, y por las grandes enseñanzas académicas brindadas.

... mis amigos, Jefferson Cortelezzi y Richard Chuzón por ser mis compañeros de internado, inseparables, que ayudaron a que este proyecto se haga realidad, trabajando duro por el servicio y por la investigación.

... Natalie Torres, por ayudarme a pulir mi trabajo, y acompañarme virtualmente durante largas jornadas nocturnas hasta conseguir este objetivo. Gracias.

... Patricia Ocampo, quien me ayudó con la elaboración de la presentación para mi sustentación, y estar pendiente de que todo me vaya bien.

... a mi gran amigo Alfredo Marín, quien sin sus consejos y apoyo personal, no estaría en este mismo lugar.

Y por último a esa persona especial, que ha sido mi fuente de inspiración...

DEDICATORIA

A las tres personas que han influido en mi vida:

**Mis padres que me enseñaron a que siempre debo aspirar a llegar más lejos,
no conformarme, pero siempre manteniendo buenos valores.**

**Y a mi amigo Carlos Farro, por enseñarme que siempre se puede hacer algo
más, que el que quiere hacer algo, simplemente lo hace sin poner excusas, y
que la medicina va mucho más allá de lo que está escrito en los libros.**

ÍNDICE

I. RESUMEN	4
II. ABSTRACT	6
III. GENERALIDADES.....	7
3.1. Título	7
3.2. Nombres y Apellidos del Autor:.....	7
3.3. Nombres y Apellidos de los Asesores:	7
1.4. Tipo de Investigación	7
1.4.1. De acuerdo al fin que se persigue	7
1.4.2. De acuerdo al Diseño de Investigación	8
1.5. Departamento y Área Académica a los que pertenece el Proyecto:.....	8
1.6. Institución y Localidad donde se desarrollará el Proyecto:.....	8
1.7. Duración del Proyecto:	8
IV. PLAN DE INVESTIGACIÓN	9
2.1. El Problema Científico y los Objetivos:	9
4.1.1. Planteamiento del Problema	9
4.1.2. Formulación del Problema	10
4.1.3. Justificación e importancia del estudio.....	11
4.1.4. Objetivos	11

V. MARCO TEÓRICO.....	13
5.1. Antecedentes del Problema	13
5.2. Base Teórica.....	18
3.2.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGIA	18
3.2.2 FACTORES DE RIESGO.....	20
3.2.3 CARCINOGENÉISIS PANCREÁTICA.....	22
3.2.4 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DE PÁNCREAS.....	24
3.2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	28
3.2.6 DIAGNOSTICO.....	30
3.2.7 MARCADORES TUMORALES	33
3.2.8 TRATAMIENTO.....	35
3.2.9 DEFINICIÓN DEL MARGEN DE RESECCIÓN TUMORAL MICROSCÓPICA (R0) EN LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	40
VI. HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES	47
6.1. Hipótesis	47
6.2. Definición operacional de variables.....	47
VII. MARCO METODOLÓGICO.....	50
7.1. Diseño	50
7.2. Población.....	50
7.3. Muestra:.....	50
7.4. Criterios de Inclusión	51

7.5. Criterios de exclusión.....	51
7.6. Materiales, Técnicas e Instrumentos de recolección de datos	51
Instrumento de recolección de datos.....	51
Procesamiento aplicación del instrumento	52
Procesamiento de datos obtenidos	52
Análisis estadístico de la información.....	52
VIII. RESULTADOS	53
IX. DISCUSIÓN.....	56
X. CONCLUSIONES	62
FUTUROS ESTUDIOS	62
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	63
XI. ASPECTO ADMINISTRATIVO	64
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	64
PRESUPUESTO	66
FINANCIAMIENTO	67
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
XIII. ANEXO N° 1	78



Características epidemiológicas, histológicas y obtención de resección completa (R0) en pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013

I. RESUMEN

Introducción: El cáncer de páncreas es una de las malignidades humanas más letales, y la cirugía radical sigue siendo la piedra angular del tratamiento. Un 20% de los pacientes se indican para la cirugía sobre la base de los resultados de los estudios de imágenes preoperatorias, sin embargo, aproximadamente la mitad de estos pacientes se encontró que era inadecuado para la resección durante la exploración quirúrgica. **Objetivos:** Determinar las características epidemiológicas, histológicas y porcentaje de resección R0 en pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa. **Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de corte longitudinal, retrospectivo; se evaluó las historias clínicas y fichas anatomopatológicas de 21 pacientes en los que se realizó cirugía de resección tumoral con intención curativa en el Departamento de Cirugía de Páncreas del Hospital Rebagliati. **Resultados:** De los 21 pacientes, la edad media fue de 67,4 años, de los cuales 13 (61,9%) fueron mujeres y 8 (38,1%) varones. La localización más frecuente fue la cabeza de páncreas con 80,9%, seguido de cola de páncreas. El tipo

histológico predominante fue el adenocarcinoma ductal (71,3%), se encontraron 2 casos de carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto (9,5%). En un 77,8% de los casos los tumores tuvieron baja diferenciación. Se obtuvo una resección R0 en un 33,3% de casos y obtención de ganglios libres de neoplasia en un 30%. **Conclusión:** Aunque las características epidemiológicas e histológicas van acorde a la literatura internacional, el porcentaje de resecabilidad R0 y ganglios libres de neoplasia es aún muy baja a pesar de ser un hospital de referencia nacional. El desarrollo tecnológico y manejo multidisciplinario pueden mejorar la precisión de la evaluación de la extensión tumoral y disminuir el número de laparotomías diagnósticas sin resección del tumor, aumentando su resecabilidad, así como la intención de obtener resecciones completas y posiblemente curativas.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, Resección completa, Resecabilidad R0.

II. ABSTRACT

Introduction: Pancreatic cancer is one of the most lethal human malignancies, and radical surgery remains the mainstay of treatment. 20% of patients are indicated for surgery on the basis of the results of pre-operative imaging studies, however, about half of these patients was found to be unsuitable for resection during surgical exploration. **Objectives:** To determine the epidemiological, histological and R0 resection rate in patients with pancreatic cancer resection with curative intent. **Methods:** An observational, descriptive, retrospective longitudinal cutting paper; clinical records and pathological records of 21 patients who underwent surgery for tumour resection was performed with curative intent in the Department of Surgery Pancreas Hospital Rebagliati was evaluated. **Results:** Of the 21 patients, the mean age was 67.4 years, of whom 13 (61.9 %) were women and 8 (38.1%) males. The most frequent location was the pancreatic head with 80.9 %, followed by pancreatic tail. The predominant histological type was ductal adenocarcinoma (71.3%), 2 cases of giant cell carcinoma of osteoclast (9.5%) were found. In 77.8 % of cases the tumours had low differentiation. R0 resection was obtained in 33.3% of cases and obtaining free neoplastic ganglia 30%. **Conclusions:** Although epidemiologic and histologic features are consistent with the international literature, the percentage of R0 resectability and lymph free of neoplastic is still very low despite being a national referral hospital. Technological development and multidisciplinary management can improve the accuracy of the assessment of tumour extension and decrease the number of diagnostic laparotomy without resection of the tumour, increased resectability, and the intention of obtaining full and possibly curative resections.

Keywords: Pancreatic cancer, complete resection, R0 resectability.

III. GENERALIDADES

3.1. Título

Características epidemiológicas, histológicas y obtención de resección completa (R0) en pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013.

3.2. Nombres y Apellidos del Autor:

Rojas Rodas, Jimmy Alexis

3.3. Nombres y Apellidos de los Asesores:

Asesor: Dr. Luis Alberto Barreda Cevalco
Jefe del Servicio de Cirugía de Páncreas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima – Perú

Asesor local: Dr. Luis Sánchez Rubio
Médico Asistente del servicio de Cirugía, Hospital Regional de Cajamarca, Cajamarca – Perú

1.4. Tipo de Investigación

1.4.1. De acuerdo al fin que se persigue

Investigación básica o fundamental

1.4.2. De acuerdo al Diseño de Investigación

Estudio no experimental, descriptivo, prospectivo

1.5. Departamento y Área Académica a los que pertenece el Proyecto:

Departamento de Cirugía

Área de Ciencias Quirúrgicas

1.6. Institución y Localidad donde se desarrollará el Proyecto:

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima – Perú

1.7. Duración del Proyecto:

9 meses

Fecha de inicio: mayo de 2013

Fecha de término: enero de 2014

IV. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. El Problema Científico y los Objetivos:

4.1.1. Planteamiento del Problema

El cáncer de páncreas es una entidad poco común, que se presenta frecuentemente como un cuadro de ictericia obstructiva indolora, pérdida de peso y en algunos casos como diabetes mellitus de reciente diagnóstico. El médico general, cirujano y gastroenterólogo deben de tener un alto índice de sospecha, estar familiarizados con la mejor forma de diagnosticar y tratar a las personas con esta enfermedad. (1)

El cáncer de páncreas es la cuarta causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Más de 43.000 casos son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, y la gran mayoría de ellos mueren a causa de su enfermedad dentro de 1 año. (2)

La tasa de supervivencia global a 5 años de los pacientes con cáncer de páncreas se estimó en aproximadamente el 1% a 4%, un rango de porcentaje que está probablemente relacionado con las características agresivas de cáncer de páncreas, como la propagación local temprana y la metástasis y la resistencia a la radioterapia y la mayoría de quimioterapias sistémicas. En la actualidad, la resección quirúrgica radical es la piedra angular del tratamiento.

Después de la resección, la tasa de supervivencia global a los 5 años es sólo del 10% al 29%. Sin embargo, los estudios anteriores han demostrado que, en el momento de la presentación, aproximadamente el 40% de los pacientes presentan metástasis distantes y otro 40% son diagnosticados con cáncer localmente avanzado. El 20% restante de los pacientes están indicados para la cirugía sobre la base de los resultados de los estudios por imágenes preoperatorios. Sin embargo, aproximadamente la mitad de estos pacientes se consideran aptos para la resección durante la exploración quirúrgica; aunque si esta es innecesaria puede, a su vez, conducir a un mayor riesgo quirúrgico, aumentar los costes sanitarios y puede retrasar el tratamiento sistémico. (3)

La resección quirúrgica es el tratamiento estándar para el manejo de pacientes con cáncer de páncreas que parece potencialmente resecable en las imágenes. Los pacientes que se someten a una resección R0 (resección completa) tienen una supervivencia significativamente mejor que aquellos con R1/R2 resección. El logro de una resección R0, por tanto, se ha convertido en el objetivo de la cirugía en pacientes con cáncer de páncreas, y cada vez más extensos procedimientos quirúrgicos se llevan a cabo para lograr ese objetivo. (2)

4.1.2. Formulación del Problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas e histológicas de los pacientes con cáncer de páncreas resecados con intención curativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013 y en qué porcentaje de ellos se consiguió una resección completa (R0)?

4.1.3. Justificación e importancia del estudio

El cáncer de páncreas es una de las malignidades humanas más letales debido a su diagnóstico tardío y estadiaje avanzado al momento del mismo, por lo que el porcentaje de pacientes a los que se les realiza una resección quirúrgica es tan sólo del 10%. Los determinantes significativos de la supervivencia post operatoria después de la resección quirúrgica son la diferenciación tumoral, el tamaño del tumor, la resección R0 y el estado de ganglios linfáticos.

Los resultados histológicos de los tumores resecados con intención curativa en centros especializados a nivel mundial revelan que hasta en el 70% de estos se obtiene una resección completa (R0) y hasta en 30% nódulos linfáticos libres de neoplasia (NO).

A través de este estudio tratamos de determinar las características epidemiológicas e histológicas de pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa y el porcentaje de resección completa(R0) obtenida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013 y saber si nuestros resultados están acorde con los de la literatura internacional.

4.1.4. Objetivos

Objetivo General:

Determinar las características epidemiológicas e histológicas y el porcentaje de resecciones completas (R0) obtenidas en los pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013.

Objetivos específicos:

- ✓ Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013.

- ✓ Determinar las características histológicas de los pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013.

- ✓ Determinar el porcentaje de resecciones completas (R0) obtenidas en los pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013.

V. MARCO TEÓRICO

5.1. Antecedentes del Problema

En Suiza (2004); los datos de 211 pacientes sometidos a resección de adenocarcinoma pancreático consecutivos registrados prospectivamente entre noviembre de 1993 y septiembre de 2001 se analizaron mediante modelos univariantes y multivariantes. La resección fue curativa (R0) en 160 (el 75,8 por ciento de los pacientes). Para todo el grupo de 51 pacientes que tenían R+ resección, la tasa de supervivencia a 5 años fue de 4.3 por ciento y el tiempo medio de supervivencia fue de 11.5 meses, en comparación con el 24.2 por ciento y 20.1 meses en los que tuvieron una resección R0. En pacientes con ganglios linfáticos negativos, la tasa de supervivencia actuarial a 5 años fue de 31.6 por ciento y el tiempo medio de supervivencia fue de 26.2 meses, en comparación con el 12,4 por ciento y 16,1 meses en los pacientes con afectación ganglionar. Concluyendo que la supervivencia fue mejor después de la resección curativa (R0) (24.2 por ciento) y en pacientes con ganglios linfáticos negativos (31.6 por ciento). Un análisis de supervivencia de los riesgos proporcionales de Cox indicó que la resección curativa era el más poderoso predictor independiente de supervivencia a largo plazo. (4)

En Estados Unidos (2006); se presentó una de las series más grandes del mundo, publicada por el grupo del Johns Hopkins Hospital. Se revisaron 1423 pacientes que se sometieron a una duodenopancreatectomía de un tumor maligno de origen en el páncreas en esta institución entre 1970 y 2006.

Examinaron 1175 duodenopancreatectomías para los adenocarcinomas ductales en mayor detalle. Se identificaron dieciocho tipos histológicos diferentes de cáncer de páncreas, los diagnósticos más frecuentes fueron adenocarcinoma ductal, carcinoma neuroendocrino y neoplasia mucinosa papilar intraductal con cáncer invasivo. Los pacientes con adenocarcinoma ductal se analizaron en detalle. La mediana de edad fue de 66 años. El diámetro medio de los tumores fue de 3 cm, el 42% de las resecciones tenía márgenes positivos y el 78% tenían ganglios positivos. Concluyendo que un diámetro del tumor de menos de 3 cm (3 cm fue seleccionada arbitrariamente como punto de corte, ya que es el diámetro medio del tumor en esta serie), los ganglios linfáticos negativos, un estado de los márgenes de resección negativo (o resección R0), y tumores bien o moderadamente diferenciados fueron todos factores pronósticos favorables en los análisis uni y multivariado. Aproximadamente el 5% de los pacientes en esta experiencia (n= 56) tenían patología favorable en los cuatro parámetros. La mediana de supervivencia en estos pacientes fue de casi 4 años. Estos datos sugieren fuertemente que la detección temprana de cáncer de páncreas alteraría drásticamente su curso clínico y mejorar las tasas de supervivencia. (5)

En España (2008), Hospital Clínica de Barcelona se realizó un estudio descriptivo. Se seleccionó a todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas confirmado por estudio histológico, y operados con intención curativa en este hospital desde enero de 1995 a febrero de 2005. De un total de 94 pacientes, se obtuvieron márgenes de resección negativos (R0) en 44

pacientes (46,8%) y ausencia de afectación ganglionar en 35 (37.2%). Se identificaron como variables relacionadas con la supervivencia general el grado histológico, el porcentaje de ganglios afectados de los que fueron resecaados, el estadio N patológico y el estadio TNM.patológico. (6)

En España (2010), se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tratados quirúrgicamente en los hospitales universitarios La Princesa y "Ramón y Cajal" de Madrid entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2003. La radicalidad quirúrgica R0 se obtuvo en 39 pacientes (66.1%) y la ausencia de afectación ganglionar en 30 pacientes (50.8%) e identificaron al dolor abdominal y lumbar, la palpación de un tumor abdominal, niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl y de albúmina inferiores a 2.8 g/dl, la infiltración perineural, el estadio N1 (afectación ganglionar), los estadios II, III, y IV y la presencia de tumor residual (márgenes R+), como factores de mal pronóstico en el cáncer de páncreas. (7)

En España (2010), en el Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), se realizó un estudio descriptivo de los resultados obtenidos en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cabeza de páncreas desde 1991 hasta 2007. Se describen los resultados de 204 duodenopancreatectomías cefálicas por adenocarcinoma pancreático, obteniéndose en 167 (82%) de ellas, márgenes de resección libres y ausencia de afectación adenopática en 58 (29%). (8)

En España (2010), en el Hospital Son Llàtzer en Palma de Mallorca, se realizó un estudio descriptivo prospectivo observacional; en el que entre enero de 2004 y diciembre 2009 se evaluaron 124 pacientes con cáncer de páncreas. De ellos, se realizó la resección pancreática con intención curativa en 30 casos, con una tasa de reseccabilidad quirúrgica del 24,1% y obtención de márgenes de resección libres (R0) en 24 casos (80,1%). (9)

En Corea (2011); se realizó un estudio retrospectivo, con una población de 164 pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica de cáncer de páncreas en el Centro Médico Samsung de Seúl, entre mayo de 1995 y diciembre de 2004. Se compararon los pacientes con supervivencia a largo plazo (≥ 60 meses, $n = 19$) y la supervivencia a corto plazo (< 60 meses, $n = 145$). El estado del margen de resección, la diferenciación del tumor, el estadio tumoral, el nivel sérico preoperatorio de la albúmina, bilirrubina total y nivel de antígeno carbohidrato (CA) 19-9 están relacionados con diferencias en la supervivencia (todos los factores, $P < 0,05$). En los 19 pacientes (100%) con supervivencia a largo plazo (≥ 60 meses) se obtuvo márgenes de resección libres (R0). (10)

En Estados Unidos (2011), en Saint Louis hospital de la Universidad de Missouri y Baptist Medical Center, se realizó un análisis retrospectivo de 154 pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa por adenocarcinoma pancreático entre 2001-2010. De los 154 pacientes, la mediana de supervivencia siguiendo resección completa R0 ($n = 105$) y resecciones R1 fue de 26,8 y 17,7 meses, respectivamente ($p = 0,010$). El

tamaño del tumor y el estado de afectación ganglionar fueron determinantes significativos de la supervivencia después de la resección R0. No hubo diferencias en la supervivencia basado en el tamaño del tumor y afectación ganglionar en pacientes con resección R1. La mediana de supervivencia fue de 17,7 meses después de la resección R1 y fue de 70,9 meses ($p=0.001$) y 22,2 meses ($p = 0,44$) en los pacientes con tumor ≤ 25 mm de tamaño y afectación ganglionar ≤ 1 . Se concluye que la resección R0 se asocia con beneficio dramático en la supervivencia sobre la resección R1 en un subconjunto de pacientes con el tamaño del tumor ≤ 25 mm y ≤ 1 ganglios involucrados. Estos resultados subrayan la importancia de la resección R0 y la selección cuidadosa de los pacientes para la cirugía inicial en pacientes con adenocarcinoma pancreático. (2)

En Taiwán (2012), en el Departamento de Cirugía del Chang Gung Memorial Hospital de Taipéi, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, con una población de 688 pacientes que habían sido sometidos a cirugía por cáncer de páncreas. Se realizó una comparación de las características clínicas de los pacientes sometidos a resección y los pacientes que no se sometieron a la resección con el fin de identificar los factores predictivos de la resecabilidad y se realizó un análisis pronóstico para cáncer de páncreas después de la resección. Un antígeno de carbohidrato 19-9 (CA 19-9) nivel de 37 U / ml o mayor y un tamaño tumoral de 3 cm o más fueron predictores independientes de resecabilidad de cáncer de páncreas. En términos de supervivencia después de la resección, pacientes con mejor estado nutricional (medido

como que tiene un nivel de albúmina superior a 3,5 g / dl), la resección radical, estadio tumoral temprano y tumores bien diferenciados se asoció con la supervivencia favorable. (3)

En Alemania (2013), en el University Hospital Carl Gustav Carus, Technical University Dresden, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Se analizaron los datos de 195 pacientes que fueron sometidos a resección de la cabeza del páncreas por adenocarcinoma pancreático entre 1993 y 2011. Se obtuvieron márgenes de resección libres (R0) en 138 pacientes (70.8%) y ausencia de afectación ganglionar en 66 (33.8%). Se evaluaron los factores pronósticos de la supervivencia después de la operación mediante análisis multivariante. Los niveles elevados de CEA ($p = 0,002$) y elevación de CA 19-9 ($p = 0,026$), grado tumoral ($p = 0,001$) y de textura dura de la glándula pancreática ($p = 0,017$) fueron predictores significativos de pobre supervivencia. Sin embargo, sólo CEA > 3 ng / ml ($p < 0,005$) y tumor de grado 3 ($p = 0,027$) fueron validados como predictores significativos de la supervivencia en el análisis multivariante. (11)

5.2. Base Teórica

3.2.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de páncreas, uno de los más letales de todos los cánceres humanos, es ahora una causa común de mortalidad por cáncer en todo el mundo. Es probable que en las próximas décadas, como la longevidad aumenta, el cáncer

de páncreas se volverá aún más frecuente. En los EE.UU. un total de 30 000 nuevos casos de cáncer de páncreas se diagnostican cada año. La cifra correspondiente a Japón es de 19 700. Sin embargo, debido a la letalidad extrema del cáncer de páncreas, figura como la cuarta causa más común de muerte por cáncer en los hombres en EEUU después del cáncer de pulmón, de próstata y colorectal; en las mujeres es también la cuarta causa más común de muerte por cáncer después de pulmón, de mama y colorectal. En Japón es la quinta causa más común de muerte por cáncer, precedido en los hombres por pulmón, el estómago, el hígado y el intestino grueso, y en las mujeres por el estómago, intestino grueso, de pulmón y de mama. (12,13)

El cáncer de páncreas es muy poco frecuente en las primeras 3 décadas de la vida. Después de 30 años de edad, sin embargo, las tasas de incidencia aumentan de forma exponencial, con un pico en la séptima y octava década. Las tasas de incidencia ajustadas por edad en los Estados Unidos son ligeramente superiores en hombres que en mujeres (10,2 por 100.000 en hombres vs 7,8 por 100.000 personas-año en mujeres), y son mayores en la raza negra que en la raza blanca (13,6 por 100.000 frente a 8,6 por cada 100.000 personas – año respectivamente). Las tasas de incidencia más altas se encuentran en América del Norte, el norte de Europa, y entre los polinesios de Hawai y Nueva Zelanda. Las tasas más bajas se observan en África, América del Sur, y la India. En algunas regiones, como Japón, las tasas han aumentado rápidamente en las últimas 3 décadas, lo que sugiere que los factores ambientales juegan un papel especialmente importante. (14)

En el Perú la incidencia es de 3,1 casos por 100 000 habitantes, siendo la relación hombre/mujer de 1/1 con una media de edad de 70 años. (15)

3.2.2 FACTORES DE RIESGO

Existen algunos factores de riesgo establecidos para el cáncer de páncreas. Entre los más aceptados están el hábito de fumar cigarrillos, la susceptibilidad heredada al cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, y la diabetes tipo II. Otros factores de riesgo de cáncer de páncreas, como la obesidad, la inactividad física, la enfermedad de la vesícula biliar, factores dietéticos, y las exposiciones ocupacionales no están firmemente establecidos debido a la escasez de datos o inconsistentes.

El tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de cáncer de páncreas. El riesgo aumenta con el aumento de la intensidad del consumo de tabaco (número de cigarrillos fumados por día, años que se fuma, y paquetes – año fumados). Los fumadores que abandonaron el hábito durante más de 10 años no experimentaron un aumento del riesgo. (16)

La diabetes parece ser un factor de riesgo moderado para el riesgo de cáncer de páncreas con un riesgo 40% mayor visto en los diabéticos que en los no diabéticos. Las personas con una duración de la diabetes de 2-8 años presentan el riesgo más alto, teniendo 1,8 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de páncreas que los no diabéticos. No se observó aumento en el riesgo para aquellos con diabetes de mayor duración (> 9 años). (17)

En las últimas décadas, la evidencia acumulada ha definido desde hace mucho tiempo a la pancreatitis crónica pre - existente como un fuerte factor de riesgo

para el cáncer de páncreas. El período transcurrido entre el diagnóstico de la pancreatitis crónica y el cáncer de páncreas es generalmente una o dos décadas. El riesgo de desarrollar cáncer de páncreas parece ser más alto en tipos raros de pancreatitis con un inicio temprano, tales como pancreatitis hereditaria y pancreatitis tropical. A pesar de que existe un fuerte vínculo entre la pancreatitis crónica y el cáncer de páncreas, en un período de 20 años sólo alrededor del 5% de los pacientes con pancreatitis crónica se desarrolla el cáncer de páncreas. (18)

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de páncreas es la predisposición genética. Se ha estimado que aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer de páncreas tiene uno o más familiares de primer o segundo grado que han padecido esta enfermedad. Los estudios en familias con esta predisposición, en las que se habían dado múltiples casos de la enfermedad, han identificado uniformemente una transmisión autosómica dominante (19). Algunos cánceres de páncreas pueden presentarse en pacientes con síndromes hereditarios reconocidos. Estos síndromes incluyen la pancreatitis hereditaria, el cáncer de mama hereditario (BRCA1 y BRCA2) (20), un subgrupo de pacientes con síndrome del melanoma familiar atípico con mola múltiple y mutación germinal p16 (21) y la poliposis de Peutz-Jeghers (22)

Cuadro 1. Riesgo de cáncer de páncreas en distintos grupos de individuos

Grupo de riesgo	Riesgo relativo, x veces	Riesgo a lo largo de la vida, %
Sin historia	1	0,5
Pancreatitis hereditaria	50 – 0	25 – 40
Síndrome de Peutz-Jeghers	132	30 – 60
Cáncer familiar de mama y ovario		
Mutación de BRCA 1	2	1
Mutación de BRCA 2	3,5 – 10	5
Síndrome MMMFA	20 – 34	10 – 17
CCHNP	¿?	< 5
Tres o más familiares en 1º grado con CP	32	16
Un familiar en 1º grado con CP	6,4	¿?
Fibrosis quística	2,6 – 32	¿?
Pancreatitis crónica	2 – 19	¿?
Poliposis adenomatosa familiar	¿?	¿?
Ataxia telangiectasia	¿?	¿?
Síndrome de Li-Fraumeni	¿?	¿?

CCHNP: cáncer de colon hereditario no polipósico (síndrome de Lynch); CP: cáncer de páncreas; MMMFA: mola melanoma múltiple familiar atípico.

Fuente: Salvador Navarro S, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer de páncreas. Med Clin (Barc). 2010; 134 (14):643–655.

3.2.3 CARCINOGENESIS PANCREÁTICA.

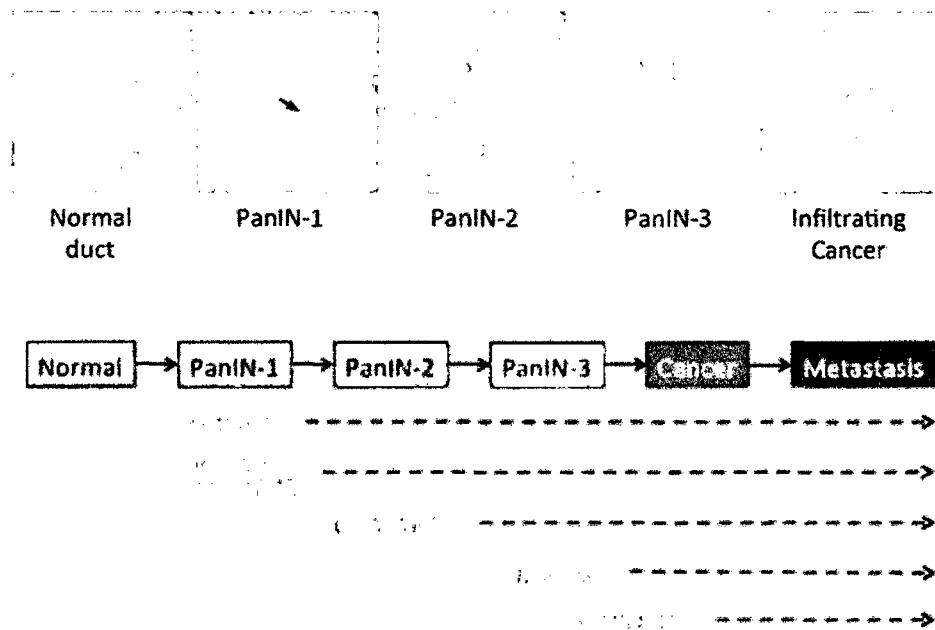
Tres precursores de cáncer de páncreas se han descrito. La gran mayoría de los cánceres pancreáticos se desarrollan a partir de precursores microscópicas llamadas neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), que se originan en el terminal pequeño (<5 mm) de los conductos pancreáticos. Por el contrario, los tumores papilares mucinosos intraductales (IPMNs) y los tumores quísticos mucinosos (MCN) son neoplasias quísticas macroscópicamente visibles. Los IPMNs surgen en el conducto pancreático principal productor de mucina o una de sus ramas, donde distienden el sistema de conductos por el crecimiento de la neoplasia intraductal y por la

producción de mucina abundante. Los MCNs suelen ser intraparenquimatosos y no se comunican con el sistema de conducto pancreático. (23)

Las tres categorías fundamentales de alteraciones genéticas descritas en la carcinogénesis pancreática son: a) activación de oncogenes, b) inactivación de genes supresores, y 3) defectos en los genes de reparación de los errores de replicación del ADN. La mutación más común punto de activación implica el oncogén KRAS2, en el cromosoma 12p, en más del 90% de los adenocarcinomas ductales pancreáticas. Esta es la fracción más alta de alteración de K-ras encontrada en cualquier tipo de tumor humano. (24)

Los eventos genéticos que se acumulan durante la carcinogénesis han sido mejor descrito para PanINs. Eventos genéticos detectados en Panin-1 incluyen lesiones de acortamiento de los telómeros y la activación de mutaciones en KRAS. Las lesiones Panin-2 presentan pérdida CDKN2A mientras lesiones PanIN-3 demuestran inactivación genética en TP53, SMAD4 y BRCA2. Por supuesto, las excepciones a estos escenarios se han mostrado con ocasionales PanIN-1, que tiene la pérdida de CDKN2A o PanIN-2 que tiene TP53 inactivación. Mientras que la progresión morfológica de IPMNs y MCNS de baja a moderada de displasia de alto grado es bien sabido; la relación de estas morfologías a la acumulación de alteraciones genéticas no está tan bien caracterizada (23). (Ver gráfico 1)

Gráfico 1. Modelo de progresión genética de la carcinogénesis pancreática



Fuente: Lodewijk A, et al. Molecular Pathology of Pancreatic Cancer Precursor Lesions. Springer Science. 2013, 31

3.2.4 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DE PÁNCREAS

La tipificación histológica del tumor debe realizarse conforme a los principios generalmente aceptados de la OMS. (54) (Ver tabla 3)

Cuadro 2. Clasificación de tumores pancreáticos exocrinos malignos de la OMS

Descripción
Adenocarcinoma ductal (carcinoma ductal infiltrante)
Carcinoma no quístico mucinoso (adenocarcinoma mucinoso)
Carcinoma de células en anillo de sello
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

Carcinoma endocrino ductal mixto

Tumor con células gigantes tipo osteoclasto

Cistoadenocarcinoma seroso

Cistoadenocarcinoma mucinoso

Carcinoma intraductal papilar mucinoso

Carcinoma invasivo papilar mucinoso

Carcinoma de células acinares

Pancreatoblastoma

Carcinoma solido pseudopapilar

Carcinomas extremadamente raros

Carcinoma de células claras (adenocarcinoma de células claras)

Carcinoma oncocítico (adenocarcinoma oxifilico)

Coriocarcinoma (NOS)

Fuente: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 2 of World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2000, 221.

Adenocarcinoma ductal

Un carcinoma compuesto por glándulas productoras de mucina asemejándose a estructuras normales del conducto pancreático. Este tumor es la forma más común de carcinoma pancreático. Acontece en 80 – 85% de todos los casos. (54)

Las glándulas tumorales muestran grados variables de atipia citológica severa, a menudo están bien desarrollados, producen diversas cantidades de mucina, provocar una reacción desmoplásica e invadir el estroma.

El adenocarcinoma ductal se puede dividir en tipos bien-, moderadamente y pobremente diferenciados. Los carcinomas bien diferenciados muestran relativamente grandes estructuras de forma tubular, combinados con estroma neoplásico de tamaño mediano tubular y ocasionalmente cribiforme. Entre las glándulas neoplásicas puede haber unos conductos no neoplásicos, así como restos de los acinos e islotes. Las glándulas de forma tubular neoplásicas pueden estar tan bien diferenciados que son difíciles de distinguir de los conductos no neoplásicos. Comúnmente contienen células endocrinas individuales que tiñen para hormonas pancreáticas. Los tumores de las células productoras de mucina tienden a ser columnares, muestran un citoplasma eosinofílico, ocasionalmente pálida o clara, contienen núcleos redondos u ovals que varían en tamaño y tienen un nucléolo distinto. La extensión en el tejido pancreático adyacente se produce a través de los septos interlobulares o conductos preexistentes. (55)

Los carcinomas moderadamente diferenciados muestran estructuras de forma ductal y tubular predominantemente de tamaño medio de diversas formas, que están implícitos en el estroma desmoplásico y completamente reemplazan el tejido acinar. En comparación con el carcinoma bien diferenciado hay un mayor grado de atipia celular y más figuras mitóticas son vistas.

Los carcinomas pobremente diferenciados se componen de una mezcla de glándulas irregulares pequeñas densamente pobladas, así como capas y nidos de células de tumores sólidos, los cuales en su totalidad reemplazan el tejido acinar. Pueden producirse focos de diferenciación escamoide o

anaplasia completa (que comprenden menos de 20% del tejido del tumor). Por lo general, sólo hay poca desmodisplasia, pero cambios necróticos y hemorrágicos pueden estar presentes. Las células tumorales muestran un alto grado de pleomorfismo, reducción de la producción de mucina, y muchas figuras mitóticas.

Un adenocarcinoma ductal que muestra varios grados de diferenciación debe ser clasificado de acuerdo con la parte menos diferenciada. De 60% a 70% de los adenocarcinomas ductales están localizados en la cabeza del páncreas. Se producen algo más frecuente en hombres que en mujeres, y son extremadamente raros antes de los 40 años. (55)

El carcinoma adenoescamoso y el carcinoma indiferenciado (anaplásico) (incluyendo los tumores de células gigantes tipo osteoclasto), adenocarcinoma mucinoso no quístico y carcinoma de células en anillo de sello se consideran variantes de adenocarcinoma ductal, porque la mayoría de estos carcinomas, aunque pobremente diferenciado, contienen algunos focos mostrando glándulas neoplásicas con la diferenciación ductal. (56)

Para adenocarcinomas ductales el grado es un factor pronóstico importante e independiente y debe ser registrada de acuerdo a los criterios de la OMS. (57)

Cuadro 3. Clasificación histológica de adenocarcinoma ductal pancreático

Grado	Diferenciación glandular	Producción de mucina	Mitosis	Características del núcleo
1	Bien diferenciado	Intensivo	≤ 5	Poco polimorfismo, arreglo polar
2	Estructuras de forma tubular moderadamente diferenciado y glándulas tubulares	Irregular	6 – 10	Polimorfismo moderado
3	Glándulas pobremente diferenciado, estructuras mucoepidermoide y pleomórficas	Abortivo	>10	Polimorfismo marcado y aumento de tamaño

Fuente: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 2 of World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2000, 221.

3.2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es muy inespecífica, por lo que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso, a pesar de que sólo el 43% de los pacientes con estos síntomas presentan cáncer de páncreas. (25)

- El dolor abdominal aparece en el 80-85% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada. Suele ser un dolor sordo que se localiza en el abdomen superior y se irradia a la espalda. Puede empeorar con la ingesta y mejorar en posición fetal.
- La ictericia es rápidamente progresiva y se asocia a coluria, acolia y prurito. La ictericia indolora es más frecuente en los pacientes con enfermedad resecaible mientras que cuando se asocia a dolor, es más probable que la enfermedad esté más avanzada.

- La pérdida de peso puede llegar a ser severa. Puede asociarse a anorexia, saciedad precoz, diarrea o esteatorrea.
- Cuando el tumor produce invasión duodenal pueden asociarse vómitos y hemorragia digestiva alta.
- En algunos casos, la presentación se produce en forma de diabetes mellitus atípica, tromboflebitis o pancreatitis aguda.

El 60–75% de los adenocarcinomas ductales se localizan en la cabeza, el 20–25% en cuerpo y cola y del 3–20% engloban toda la glándula. La frecuencia de los síntomas es diferente según la localización del tumor:

Cuadro 4. Prevalencia de síntomas de cáncer pancreático

Cabeza de páncreas		Cuerpo y cola de páncreas	
Síntomas	Pacientes (%)	Síntomas	Pacientes (%)
Pérdida de peso	92	Pérdida de peso	100
Ictericia	82	Dolor	87
Dolor	72	Náuseas	43
Anorexia	64	Fatiga	42
Coluria	63	Vómitos	37
Acolia	62	Anorexia	33
Náuseas	45	Constipación	27
Vómitos	37	Dispepsia	7
Fatiga	35	Ictericia	7

Fuente: Freelove R, et al. Pancreatic cancer. Diagnosis and Management. AM Fam Physician. 2006; 73: 485-92

3.2.6 DIAGNOSTICO

TÉCNICAS DE IMAGEN

Estas tienen 2 objetivos fundamentales. Por un lado, localizar la lesión y hacer una orientación diagnóstica y, por otro, determinar correctamente la estadificación local y a distancia.

La Ultrasonografía (US) abdominal es una técnica accesible e inocua y, a menudo, es la primera técnica que se realiza en pacientes con clínica abdominal inespecífica o con ictericia. La sensibilidad de la US para el diagnóstico es del 76% y la especificidad es del 75%. Se considera que el papel de la US en el diagnóstico es el de la herramienta inicial de cribado en pacientes con sospecha de cáncer de páncreas por dilatación de la vía biliar, pero el diagnóstico definitivo va a tener que completarse con otras técnicas de imagen. (26)

La TC helicoidal (TCH) es la técnica más utilizada en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas. El diagnóstico del cáncer de páncreas por TCH se basa en la diferencia de atenuación entre el tumor y el parénquima normal, por lo que el estudio debe incluir una fase pancreática de máximo realce del parénquima y una fase portal. La sensibilidad publicada en diferentes series oscila del 76 al 98%. (27,28)

La TC multicorte (TCMC) supone una mejora sustancial en la calidad de la imagen y ofrece múltiples ventajas en el estudio de la enfermedad

pancreática (29). En el estudio prospectivo de Grenacher et al (30), en el que comparaban la TCMC y la Resonancia Magnética (RM) de 50 pacientes, la sensibilidad de la TCMC para 2 observadores independientes fue del 100 frente al 82 – 94% de la RM.

La Ultrasonografía Endoscópica (USE) proporciona una imagen de alta resolución por la proximidad del transductor a la glándula pancreática, por lo que permite detectar lesiones de muy pequeño tamaño (hasta de 2 – 3 mm) (31). La USE ha demostrado un alto valor predictivo negativo (VPN), que llega a alcanzar el 100% en algunos estudios, de forma que si no detecta masa en el páncreas, el diagnóstico queda prácticamente descartado. La sensibilidad de esta técnica es muy alta, pero su especificidad es menor, fundamentalmente cuando hay cambios inflamatorios asociados al tumor. Esta limitación para diferenciar masa inflamatoria de la tumoral, común también a otras técnicas, puede solucionarse en parte mediante la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por USE (USE-PAAF), que constituye una de las ventajas fundamentales de la técnica. La especificidad descrita para la USE-PAAF en el diagnóstico del CP es del 94 – 100%. (32). La técnica tiene algunas limitaciones, como la baja disponibilidad, su carácter discretamente invasivo que requiere sedación y monitorización del paciente, el elevado coste y el ser dependiente del operador. Las complicaciones son infrecuentes pero potencialmente graves, como la perforación duodenal y la pancreatitis aguda. (33)

La Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (PCRE) es un buen método para detectar un cáncer de páncreas. Existen reportes de 95% en la sensibilidad y 85% de especificidad, pero este método no da información sobre posibilidad de invasión ganglionar o infiltración vascular siendo un método poco útil para el estadiaje. Algunas veces resulta técnicamente imposible poder canular la vía biliar y poder realizar el examen en algunos pacientes y se asocia con un 2% de complicaciones mayores que podrían diferir la cirugía. Por lo antes expuesto en estos días la PCRE se utiliza en la mayoría de casos como un procedimiento terapéutico (colocación de endoprótesis) o como una herramienta diagnóstica sólo cuando la tomografía o la endoscopia no nos pueden dar un diagnóstico de neoplasia periampular. (34)

La Resonancia Magnética (RM) abdominal, se utiliza cada vez más para la valoración de los tumores pancreáticos y muchos grupos han demostrado resultados parecidos a los obtenidos con la TC. Combinada con la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se obtienen imágenes de calidad, no solo del parénquima pancreático, sino también de los conductos biliares pancreáticos. La sensibilidad de la CPRM para la detección de dilataciones y estenosis de los conductos biliares y pancreáticos oscila entre 93 y 100%. (35)

Cuadro 5. Sensibilidad y Especificidad de estudios de imagen en el diagnóstico de cáncer pancreático

Estudio de imagen	Sensibilidad	Especificidad
	%	%
Tomografía helicoidal computarizada (CT)	98	54
Ultrasonografía transabdominal	83	99
Ultrasonografía endoscópica con aspiración de aguja fina	92	100
Colangio pancreatografía transduodenoscopia (CPRE)	70	94
Colangiopancreato resonancia (CPRM)	84	97
Tomografía por emisión de positrones (PRT – CT)	96	65

Fuente: Freelove R, et al. Pancreatic cancer. Diagnosis and Management. AM Fam Physician. 2006; 73: 485-92

3.2.7 MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales son antígenos y sustancias bioactivas producidas por las células tumorales debido a la expresión anormal de genes correlacionados. Ellos están o bien no se producen, o se producen sólo mínimamente, en los tejidos normales, y pueden ser detectados en los tejidos, fluidos corporales y excreciones de los pacientes con cáncer. CA19 - 9, una molécula de adhesión intracelular con un peso molecular mayor que 500.000, existe principalmente en el tracto gastrointestinal, páncreas y tracto biliar. El contenido en suero es especialmente alto en los pacientes con cáncer de páncreas y vías biliares. (36)

Goonetilleke y Siriwardena realizaron una revisión sistemática de la base de datos MEDLINE y encontraron que la sensibilidad diagnóstica promedio de CA 19-9 de cáncer de páncreas fue de 79% y una especificidad del 82%(37)

CEA es una glicoproteína soluble, que ha sido informado de que se eleva notablemente en pacientes con cáncer del tracto digestivo, más

notablemente las que implican el colon y el recto. CEA tenía una sensibilidad relativamente baja para el diagnóstico de cáncer de páncreas. Debido a que no ha habido un avance importante en la búsqueda de un nuevo antígeno de cáncer de páncreas - específica en los últimos años, la búsqueda de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de cáncer de páncreas en una etapa temprana se ha desplazado a la detección de una combinación de marcadores para superar las deficiencias de la utilización de un solo marcador, y por lo tanto mejorar la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Resultados de investigación han demostrado que la detección de una combinación de marcadores tumorales podría aumentar en gran medida la eficacia diagnóstica en comparación con la detección de marcadores única (38)

Los marcadores tumorales no sólo son importantes para el diagnóstico de cáncer de páncreas, también pueden ser de mucho valor en la detección de la recurrencia del tumor y la metástasis, y en la evaluación de la eficacia terapéutica:

- A) Recurrencia del tumor y metástasis después de una operación se podrían encontrar en el tiempo mediante la determinación de los niveles de varios marcadores tumorales en el suero.
- B) Los niveles de los marcadores tumorales se han utilizado para ayudar a determinar el método quirúrgico antes de una operación. Zhang et al realizaron un estudio para evaluar el valor de suero CA19-9 en la predicción de los niveles de la resección de cáncer de páncreas y se

encontró que un nivel de suero de 353,15 U / ml de CA19-9 podría ser utilizado como un punto de corte de resección. (36)

Niveles elevados de CA 19-9 y CEA (> 2 veces) predicen mayores posibilidades de inoperabilidad y baja supervivencia en tumores pancreáticos. Los niveles superiores a 3 veces han aumentado inoperabilidad incluso si los pacientes se consideraron resecables en TAC-Scan. La laparoscopia diagnóstica sería beneficiosa en estos pacientes. Los niveles de CA 19-9 (> 1000U/ml) indican una supervivencia muy pobre en el grupo de pacientes con tumores no resecables. (39)

3.2.8 TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de páncreas (CP) está claramente diferenciado según el estadio en que se encuentre la enfermedad, ya sea un tumor resecable, localmente avanzado o metastásico.

Tumor resecable

La base del tratamiento del CP localizado es la cirugía con intención curativa. En diferentes series recientes, la supervivencia a los 5 años en el grupo de enfermos con CP resecados con intención curativa en centros de excelencia está entre el 15–20%. Sin embargo, sólo un 10–20% de los pacientes con tumor localizado en la cabeza del páncreas tienen una enfermedad resecable cuando se los diagnostica. En los pacientes con cáncer de páncreas

del cuerpo o la cola, la reseccabilidad es aún inferior (<5%) al manifestarse en fases más tardías. (40)

Debido a las continuas mejoras en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios, las resecciones pancreáticas son procedimientos actualmente seguros, con una baja mortalidad (<5%) y una aceptable morbilidad (30–40%). Estos resultados han estimulado a grupos experimentados en este tipo de cirugía a realizar resecciones más intensivas, con linfadenectomías radicales, resecciones vasculares e incluso, más recientemente, cirugía de las metástasis y de las recidivas locales. (41)

Al analizar las técnicas actuales de resección quirúrgica con intención curativa, se deben considerar los siguientes aspectos aún controvertidos:

1. ¿Dónde debe operarse a estos pacientes? Papel de los centros de referencia en cirugía pancreática.
2. ¿Cuál debe ser la extensión de la resección pancreática?
3. ¿Cuál debe ser la extensión de la disección ganglionar?
4. Indicaciones y justificación de las resecciones vasculares

La disminución de la morbimortalidad postoperatoria, y la evidencia de una alta tasa de invasión perineural y ganglionar en estos tumores, (90 y 76,7%), ha propiciado un incremento de la radicalidad quirúrgica y oncológica, con el objetivo de intentar aumentar la tasa de reseccabilidad quirúrgica y las resecciones con márgenes libres, para disminuir la recurrencia local y la progresión sistémica del tumor después de la cirugía. En este contexto de mayor radicalidad, cada vez se realizan más resecciones de órganos vecinos

invadidos por contigüidad, registrándose en estos pacientes una mayor tasa de complicaciones pero con supervivencia de más del 35% a los 3 años. (42)

Otra área de creciente interés es la resección vascular en los tumores localmente avanzados, ya que aproximadamente un 30% de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico lesiones que infiltran los vasos mesentéricos superiores o el tronco celíaco, considerados hasta hace poco irresecables. Desde hace unos años se están publicando trabajos que demuestran que, en ausencia de enfermedad a distancia, la resección del eje venoso portomesentérico puede realizarse con una morbilidad razonable y una supervivencia similar a los pacientes con pancreatomectomía sin resección vascular, pero con un aumento significativo de la supervivencia, por lo que cada vez más grupos están incorporando técnicas de resección vascular, aumentando de esta forma la tasa de resecabilidad quirúrgica. (9)

Linfadenectomía

Durante las últimas décadas, el papel de la extensión de la linfadenectomía asociada a la resección pancreática ha sido controvertido. Estudios retrospectivos japoneses realizados durante la década de 1980 indicaban el beneficio que tenía en la supervivencia la linfadenectomía extendida. El argumento para justificar el aumento de la extensión de la linfadenectomía se basó en la observación de que la duodenopancreatectomía (DPC) estándar no resecaba, en ocasiones, ganglios infiltrados por cáncer. La linfadenectomía estándar asociada a la DPC (DPC-LS) incluye los ganglios pancreatoduodenales anteriores y posteriores, los pilóricos, la vía biliar y los

suprapancreáticos e infrapancreáticos. La linfadenectomía extendida asociada a la DPC (DPC-LE) incluye, además, los ganglios del hilio hepático, el tronco celiaco, la arteria mesentérica superior (AMS) e inferior, los paraaórticos y ambos hilios renales. En 4 estudios prospectivos aleatorizados que comparan la DPC-LS frente a la DPC-LE. Las principales conclusiones son que la DPC-LE no ofrece un beneficio claro en la supervivencia y, aunque la mortalidad es comparable con ambos procedimientos, hay una tendencia a una mayor morbilidad en la DPC-LE. (43,44)

Resecciones vasculares

Una de las características de la agresividad del cáncer de páncreas es la invasión locorregional. Hace años, la invasión del tronco venoso mesentericoportal (TVMP), que ocurre en un 30–35% de los casos, era una contraindicación para la cirugía. Actualmente, en centros especializados en cirugía pancreática, la resección vascular venosa, con o sin utilización de injertos, no añade una mayor morbilidad, ni mortalidad, ni se asocia a una peor supervivencia. De hecho, en los centros de alto volumen de pancreatectomías, la resección vascular es necesaria hasta en el 20% de las DPC. En algunas series con gran número de pacientes con resección del TVMP se ha podido constatar que la pared de la vena está adherida al tumor por el proceso inflamatorio pero no infiltrada en más del 20% de los casos. No obstante, es necesaria una adecuada selección de pacientes, basada fundamentalmente en las imágenes de calidad de la tomografía computarizada (TC). (45)

Derivación biliodigestiva quirúrgica profiláctica

En aquellos pacientes a los que en la intervención planeada como resectiva no se les consigue extirpar el tumor existen suficientes evidencias para recomendar la realización de una derivación gástrica y biliar profiláctica para prevenir una posible futura obstrucción duodenal y coledocal. Su realización en el procedimiento inicial no aumenta ni las complicaciones postoperatorias ni la estancia hospitalaria. (46)

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El uso de gemcitabina como adyuvante en el cáncer pancreático ha demostrado en algunos estudios mejoría de la supervivencia tanto a los 2 años y medio, como a los 5 años, en comparación a la cirugía sola (47)

El desarrollo de la gemcitabina puede ser considerado un gran avance en el tratamiento del cáncer de páncreas. La gemcitabina es un análogo difluorado del nucleósido de origen natural desoxicitidina, y ha demostrado actividad clínica significativa en una variedad de tumores sólidos, incluyendo cáncer de páncreas. Por otra parte, la gemcitabina tiene un buen perfil de seguridad, con una baja incidencia de toxicidad, grado 3 o 4. En 1997, Burris et al informaron sobre los resultados de la fase 3 del estudio hito demostrando tanto mejoras significativas en la supervivencia y el beneficio clínico (dolor, mejoría del estado general, o ambos) con gemcitabina como agente único comparado con fluorouracilo como quimioterapia de primera línea para el cáncer de páncreas avanzado.(48)

3.2.9 DEFINICIÓN DEL MARGEN DE RESECCIÓN TUMORAL

MICROSCÓPICA (R0) EN LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

La American Joint Commission on Cancer Staging Manual (6ª Edición) define la afectación de los márgenes de resección del modo siguiente: R0: ausencia de células tumorales en todos los márgenes de resección; R1: presencia de células tumorales en alguno de los márgenes, y R2: presencia de tumor macroscópico en alguno de los márgenes, resección macroscópica incompleta.

Hasta la fecha, la resección curativa es la única posibilidad de curación para los pacientes que sufren de adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP). A pesar de las bajas tasas de reportes de infiltración tumoral microscópica (R1) en la mayoría de los estudios, la recurrencia del tumor es un hallazgo frecuente en pacientes con adenocarcinoma de páncreas y contribuye a las muy bajas tasas de supervivencia a largo plazo. La falta de una definición internacional de los márgenes de resección y de protocolos estandarizados para el examen patológico conlleva a la alta variación en las tasas de R1 reportados. Estudios recientes apoyan la hipótesis de que las tasas de R1 son muy subestimadas en ciertos estudios y que se requiere un espacio libre microscópico del tumor de por lo menos 1 mm para confirmar radicalidad y para servir como un factor de pronóstico fiable y predictiva (49)

La tasa reportada de infiltración tumoral microscópica (R1) muestran una sorprendentemente alta variación que van desde 17% a 85% (Tabla 1). En divergencia con tasas R1 bajas reportadas, la recurrencia local es un

problema actual de ACDP y afecta hasta el 87% de los pacientes. Esta discrepancia obvia está bien demostrada por un estudio retrospectivo reciente que incluyó 360 pacientes con una tasa de recurrencia local de más del 66% de los pacientes inicialmente diagnosticados R0. Curiosamente, el grupo R1 inicial (17%) mostró una tasa de recurrencia comparable de 68%. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las tasas de R1 son muy subestimadas en algunos estudios. Definiciones divergentes de los márgenes de resección y la falta de un protocolo de examen patológico estandarizada son probablemente la principal razón de la alta variación en las tasas de R1 reportados. (49) (Tabla 7)

Cuadro 6. Comparación de las tasas de R1 para ACDP

Estudio	Año	Período de estudio	Número de pacientes	Tasa R1/R2
<i>Willetet al.</i>	1993	1978–1991	72	51%
<i>Yeoet al.</i>	1997	1990–1996	282	29%
<i>Richter et al.</i>	2003	1972–1998	194	37%
<i>Wagner et al.</i>	2004	1993–2001	165	23.6%
<i>Cameron et al.</i>	2006	1969–2003	405	36%
<i>Kuhlmannet al.</i>	2006	1992–2001	160	50%
<i>Verbekeet al.</i>	2006	1995–2003	26	85%
<i>Winter et al.</i>	2006	1970–2006	1175	42%
<i>Rautet al.</i>	2007	1990–2004	360	17%

Esposito <i>et al.</i>]	2008	2005–2006	111	76%
Campbell <i>et al.</i>	2009	1997–2007	163	79%
Jamieson <i>et al.</i>	2010	1996–2007	148	74%

Fuente: Schlitte A and Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers* 2010, 2:2001-2010.

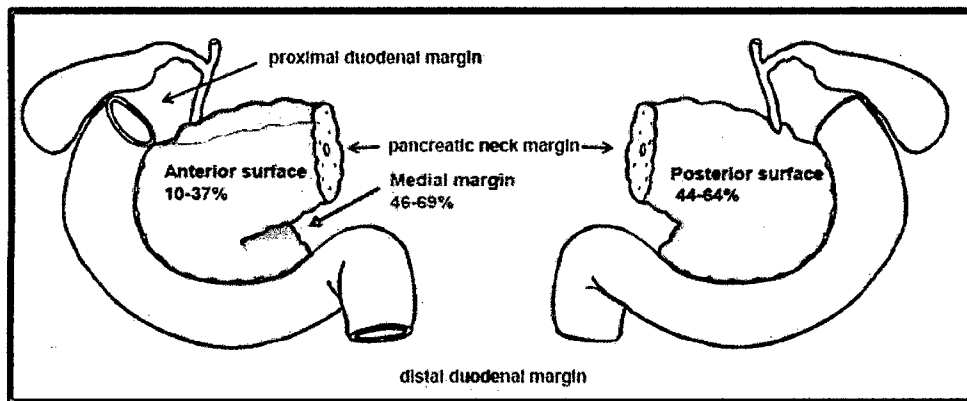
MÁRGENES DE RESECCIÓN

El páncreas se encuentra en el retroperitoneo. Los procedimientos quirúrgicos para las resecciones pancreáticas incluyen transección y la movilización de las superficies retroperitoneales. Por otra parte, el ACDP se caracteriza por un crecimiento infiltrante y la invasión de estructuras adyacentes que ocurren en las primeras etapas. Debido a su posición anatómica especial y el patrón de crecimiento típico, todos los márgenes de transección y circunferenciales tienen que ser analizados con el fin de evaluar la radicalidad de la resección de páncreas. Los márgenes correspondientes implican los márgenes de transección "verdaderos" y los márgenes de resección circunferencial. Los márgenes de transección de una duodenopancreatectomía comprenden: el margen del conducto pancreático (el margen del cuello del páncreas), el margen de la vía biliar, el margen estómago/ duodenal proximal y el margen duodenal distal. Los márgenes de resección circunferenciales incluyen: la superficie posterior de páncreas, el margen medial (ranura a lo largo de la vena mesentérica / vena porta) y la cara anterior. La cara anterior es un caso particular, ya que no es un verdadero margen quirúrgico, pero un espacio disección de las

superficies circundantes. Sin embargo, un valor pronóstico de la invasión de la superficie anterior ha sido demostrado. En caso de una resección vascular, la totalidad de los márgenes de la sección transversal del vaso deben ser examinados. (49)

Las investigaciones sistemáticas de todos los márgenes pertinentes demuestran que la cara posterior y el margen medial son los principales puntos de infiltración tumoral microscópica: el margen medial está comprometido en 46-69% de los casos, la cara posterior en el 44% al 64%. La mayoría de los especímenes investigados (55-68%) muestran la participación de un solo margen, mientras que en alrededor de un tercio de los casos de dos o más márgenes están involucrados.

Gráfico 1. Especímenes Pancreatoduodenectomía: La cara posterior y el margen medial son los principales sitios de infiltración microscópica del tumor



Fuente: Schlitte A and Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. Cancers 2010, 2:2001-2010.

Las clasificaciones de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) hacen una

distinción entre los márgenes de resección negativos (R0), infiltración tumoral microscópica (R1) y el tumor residual macroscópico (R2). UICC define a R1 como "la presencia de tumor residual después del tratamiento", sin definición histológica específica. (50)

En América del Norte, las directrices definen tumor residual microscópico como la presencia de células tumorales en la superficie del borde de resección (regla 0 mm), mientras que las directrices de la British Royal College of Pathology (RCPATH) definen R1 como la presencia de células tumorales dentro de 1 mm del borde de resección. La falta de consenso internacional para la definición de la participación del margen contribuye claramente a la gran variación en las tasas de R1 reportados. La aplicación de la regla de 1 mm, como se define por las directrices RCPATH revela de 1.3 a 1.8 veces una mayor tasa de R1 en comparación con la regla 0 mm de acuerdo con la UICC en cohortes ACDP (Tabla 9) (51)

Cuadro 7. Comparación de las tasas de R1 para ACDP entre la aplicación de los criterios de la UICC y RCPATH

Estudio	Año	R1 RCPATH (regla 1 mm)	R1 UICC (Regla 0 mm)	Ratio RCPATH / UICC
Jamiesonet <i>al.</i> [4]	2009	74%	55%	1.4
Campbell <i>et al.</i> [18]	2009	79%	45%	1.8
Gaedcke <i>et al.</i> [22]	2009	82.6% (R1/R2)	63% (R1/R2)	1.3

Fuente: Schlitte A and Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers* 2010, 2:2001-2010.

La evidencia de que se requiere un espacio libre mínimo de más de 1 mm para lograr una resección quirúrgica completa proviene de diferentes estudios recientes. Aplicando la definición de margen de resección de la Royal College of Pathology, Campbell et al. clasificó 79% de las resecciones investigadas (128 de 163 casos) como R1. 55% de los casos R1 mostró una implicación directa ("inequívoca" infiltración del margen) del margen, y en 45 % de los casos las células tumorales R1 se encontraron dentro de 1 mm del borde de resección ("ambigua" infiltración de margen). Retrospectivamente, estos casos "dudosos" tenían una supervivencia media de 15,4 meses, más comparable a la supervivencia media del grupo "inequívoco" con 12,6 meses que la clara supervivencia media prolongada del grupo R0 (25,4 meses). Además, equívocas e inequívocas resecciones R1 no mostraron diferencias significativas en la supervivencia general (51). Evidencia indirecta proviene de un estudio de América del Norte de monitoreo molecular de k-ras mutaciones en los márgenes de resección libres de tumor. 37 de los 70 pacientes (53 %) con diagnóstico de estado de la resección curativa según las directrices de América del Norte (regla 0 mm) tenían mutaciones K-ras en los márgenes quirúrgicos de los pacientes investigados. Además, pacientes con mutación K-ras negativos y positivos mostraron una diferencia significativa en la supervivencia global (55 frente a 15 meses) (52). Esta observación se correlaciona con las altas tasas de recurrencia reportadas a pesar de las tasas de R1 bajas iniciales y apunta a un comportamiento biológico agresivo de las células tumorales en ACDP. El primer estudio sistemático de la investigación de la relación entre la

distancia de las células cancerosas desde el margen y el pronóstico fue publicado en 2009 (53). En este amplio estudio de 365 pacientes, la supervivencia óptima a largo plazo (cinco años de supervivencia del 18,5%) se logró sólo por una distancia mínima de más de 1,5 mm. La supervivencia a cinco años de los pacientes con márgenes involucrados directos fue comparable a la supervivencia a largo plazo de los pacientes con márgenes entre 0 y 1,5 mm (3,9 % versus 4,6 %). Además, la definición de R1 como células tumorales dentro de 1,5 mm desde el margen de la resección fue un predictor independiente de supervivencia en el análisis multivariante. En consecuencia, los autores del estudio apuntaron a un posible papel de la radio-quimioterapia adyuvante para los pacientes con una resecabilidad de margen de menos de 1,5 mm. Una excelente supervivencia a cinco años del 68% se ha informado anteriormente en un gran estudio japonés para los pacientes con una autorización margen de > 5 mm. (53)

VI. HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

6.1. Hipótesis

Es un estudio observacional descriptivo, por lo que no necesita hipótesis

6.2. Definición operacional de variables

Definición conceptual y operacional de variables, tipo de variables

Escalas de medición y valores finales

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	FUENTE	VALORES FINALES
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Número de años cumplidos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina que tiene una persona	Condición de masculino o femenino obtenida a través de la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1: Masculino 2: Femenino
Localización del tumor	Determinación del lugar del páncreas donde se ubica el tumor maligno sólido	Región anatómica del páncreas donde se encuentra el tumor maligno sólido	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1: Cabeza del páncreas 2: Cuerpo del páncreas 3: Cola del páncreas 4: Cuerpo/cola de páncreas
Tipo histológico	Determinación del estirpe celular presentes en al menos el 90% de la masa tumoral	Tipo celular encontrado en los hallazgos histológicos, según la clasificación de la OMS	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1: Adenocarcinoma ductal 2: Carcinoma mucinoso no quístico 3: Carcinoma anaplásico 4: Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto 5: Carcinoma mixto ductal – neuroendocrino 6: Carcinoma adenoescamoso 7: Carcinoma sólido pseudopapilar 8: Cistoadenocarcinoma seroso 9: Cistoadenocarcinoma mucinoso 10: Carcinoma mucinoso papilar intraductal 11: Carcinoma de células acinares 12: Pancreatoblastoma
Tamaño	Dimensión de una cosa	Tamaño en milímetros de la neoplasia,	Cuantitativa continua	Razón	Historia clínica	Medida en milímetros de diámetro mayor de la neoplasia

		tomándose en cuenta el diámetro mayor				
Grado de diferenciación	Correlación de agresividad según la diferenciación de las células y el número de mitosis en el tumor	Grado de anaplasia observada en una muestra histopatológica del tumor	Cualitativa	Ordinal	Historia clínica	1: Bien diferenciado 2: Moderadamente diferenciado 3: Pobremente diferenciado
Obtención de resección completa R0	Extirpación quirúrgica de toda la neoplasia y del área de tejido que le rodea, con evidencia histopatológica de ausencia de neoplasia residual	Evidencia histopatológica de compromiso neoplásico de los bordes quirúrgicos de resección.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	R0: (1) ausencia de células tumorales en todos los márgenes de resección R1: (2) presencia de células tumorales en alguno de los márgenes R2: (3) presencia de tumor macroscópico en alguno de los márgenes
Estado ganglionar	Extirpación de ganglios paraneoplásicos, con el fin de evidenciar diseminación ganglionar	Evidencia histopatológica de compromiso neoplásico de los ganglios linfáticos incluidos en la resección	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1: Ganglios linfáticos NO comprometidos 2: Ganglios linfáticos comprometidos

VII. MARCO METODOLÓGICO

7.1. Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte longitudinal, retrospectivo.

7.2. Población

Entre el 01 de enero y el 31 de diciembre de 2013 se analizaron 73 pacientes con diagnóstico de tumor de páncreas en el Servicio de Páncreas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. De estos, 49 pacientes (67,1%) tuvieron como resultado tumores malignos, y en sólo 21 casos (28,8%) se pudo realizar una cirugía donde se obtuvo la resección pancreática, nuestro grupo objeto de estudio corresponde a estos 21 pacientes.

Por lo tanto, la población objeto de estudio en esta investigación estuvo conformada por todos los pacientes con cáncer de páncreas resecados con intención curativa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013.

7.3. Muestra:

Se tomó a los 21 pacientes de la población.

7.4. Criterios de Inclusión

Pacientes con tumores pancreáticos malignos que fueron sometidos a resección pancreática con intención curativa.

7.5. Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma, adenocarcinoma ampular/periampular, tumores malignos de colédoco, y tumores quísticos de páncreas no invasivos, asimismo pacientes con cáncer de páncreas que no fueron resecados a los cuales se les realizó cirugía paliativa (doble derivación) o sólo toma de biopsia, y pacientes con cáncer de páncreas catalogados como irresecable según criterio tomográfico.

7.6. Materiales, Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Se solicitó la autorización a la Unidad Apoyo Docente e Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y posteriormente al jefe del Servicio de Páncreas para iniciar la recolección de datos.

Instrumento de recolección de datos

Este instrumento constó de 6 secciones, donde se consigna los datos generales (edad, sexo), localización del tumor, cirugía realizada y características histológicas (tipo histológico, grado de diferenciación, tamaño del tumor, estado de los bordes quirúrgicos y el estado ganglionar).

Para obtener estos datos se utilizó la ficha de recolección de datos, adjuntado en el anexo 01.

Procesamiento aplicación del instrumento

El instrumento de recolección de datos fue procesado de los datos contenidos en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas admitidos al Servicio de Cirugía de Páncreas y operados con intención curativa.

El llenado de ficha se hizo de manera anónima.

Procesamiento de datos obtenidos

Una vez obtenidos los datos del instrumento de recolección de datos y los datos del estudio histopatológico de pieza quirúrgica, fueron revisadas, con el objetivo de verificar el correcto llenado de la primera. Luego se procedió a confeccionar una base de datos en una hoja electrónica del programa de cálculo Microsoft Excel© (V10) que contiene las características de interés

Análisis estadístico de la información

Se realizó un análisis descriptivo a través de medidas de frecuencia y resumen mediante el programa EpiInfo 7.0. Se realizó la presentación gráfica de los resultados a través del mismo programa.

VIII. RESULTADOS

Las características de los pacientes incluidos en este estudio están resumidas en la tabla 1. La edad promedio de los 21 pacientes incluidos en el estudio fue $67,4 \pm 10,4$ años (rango 45-82), de los cuales 13 (61,9%) fueron mujeres y 8 (38,1%) varones. (Tabla 1)

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes operados de cáncer de páncreas con intención curativa, HNERM, enero – diciembre 2013

Variable	N (%) o Media	SD
Edad	67,4	10,4
Sexo		
Masculino	8 (38,1)	
Femenino	13 (61,9)	

Fuente: Historia clínica

Las técnicas quirúrgicas resectivas realizadas fueron la duodenopancreatectomía cefálica de Whipple, la pancreatectomía distal más esplenectomía y la pancreatectomía media. La operación tipo Whipple se llevó a cabo en 17 pacientes (80%), la pancreatectomía distal en 3 pacientes (14,3%), y la pancreatectomía media en sólo uno de ellos (4,7%).

Respecto a la localización, 17 tumores (80,9%) estaban localizados en la cabeza de páncreas, mientras que 2 (9,5%) se localizaban en la cola, 1 (4,8%) en cuerpo y 1 (4,8%) en cuerpo – cola.

El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma ductal con 71,3%, seguido del carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto con 9,5%. Los otros tipos histológicos encontrados fueron el carcinoma anaplásico, carcinoma neuroendocrino, carcinoma adenoescamoso y el carcinoma sólido pseudopapilar.

Al analizar el grado de diferenciación tumoral, sólo 18 resultados de anatomía patológica describían el grado de diferenciación, en 3 de ellas no se lo determinó, correspondiendo 2 a adenocarcinomas ductales y 1 a carcinoma sólido pseudopapilar. De estas, la mayoría de neoplasias tuvo un grado de moderada diferenciación, representando el 50% de todos los tumores.

La media de tamaño de los tumores, según el estudio anatomopatológico fue de 31,6 ± 15,7 mm (intervalo 10 – 75 mm). (Tabla 2)

Tabla 2. Características histológicas de los pacientes operados de cáncer de páncreas con intención curativa, HNERM, enero – diciembre 2013

Variable	N (%)	SD
<i>Localización</i>		
Cabeza	17 (80,9)	
Cuerpo	1 (4,8)	
Cola	2 (9,5)	
Cuerpo/cola	1 (4,8)	
<i>Tipo histológico</i>		
Adenocarcinoma ductal		
Adenocarcinoma	15 (71,3)	
Carcinoma anaplásico	1 (4,8)	
Carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto	2 (9,5)	
Carcinoma neuroendocrino	1 (4,8)	
Carcinoma adenoescamoso	1 (4,8)	
Carcinoma sólido pseudopapilar	1 (4,8)	
<i>Grado de diferenciación</i>		
Bien diferenciado	5 (27,8)	
Moderadamente diferenciado	9 (50)	
Pobremente diferenciado	4 (22,2)	
<i>Tamaño de tumor (en mm)</i>	31,6	15,7

Fuente: Historia clínica

Obtención de resección completa R0

Se obtuvieron márgenes de resección libres (R0) en 7 casos (33,3%), R1 en 14 casos (66,7%), y no se encontró casos con R2, sin embargo en un paciente con resección R1 se identificó carcinoma metastásico en hígado. El 70% de los pacientes presentaron afectación ganglionar, en un caso no se definía el compromiso ganglionar. La media de ganglios estudiados por paciente fue de 18,1. (Tabla 3)

Tabla 3. Porcentaje de obtención de resección completa R0 en los pacientes operados de cáncer de páncreas con intención curativa, HNERM, enero – diciembre 2013

Variable	N (%)
<i>Bordes quirúrgicos</i>	
R0	7 (33,3)
R1	14 (66,7)
R2	0 (0)
<i>Ganglios</i>	
No comprometidos	6 (30)
Comprometidos	14 (70)
<i>Media n° de ganglios/paciente</i>	<i>18,1 (3-37)</i>

Fuente: Historia clínica

IX. DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas se ubica como la quinta causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, y los pacientes con adenocarcinoma pancreático generalmente tienen un pronóstico muy pobre (58). La resección quirúrgica radical es el tratamiento más eficaz para el adenocarcinoma pancreático, porque estos tumores suelen responder mal a la radioterapia y la quimioterapia. De acuerdo con los resultados de estudios previos, sin embargo, sólo el 20% de los pacientes de adenocarcinoma se consideran adecuados para la resección antes de la exploración quirúrgica, y durante la exploración quirúrgica, sólo la mitad de estos pacientes son aptos para la resección debido al estado avanzado del tumor. (59)

En el Hospital Rebagliati se ha observado un incremento progresivo del número de casos diagnosticados en los últimos años. Esto puede explicarse por ser un hospital nacional de referencia en patología pancreática, por lo que son remitidos más pacientes. No obstante, el aumento del grado de sospecha por parte de gastroenterólogos, radiólogos y endoscopistas y la mejoría de las técnicas de imagen han tenido un papel esencial en este hecho.

En este estudio, se identificó las características epidemiológicas e histológicas de los pacientes con cáncer de páncreas resecado con intención curativa.

Se encontró que la edad promedio de estos pacientes fue de 67,4 años coincidente con la edad promedio de presentación de 69,2 años en varones y 69,5 años en mujeres de acuerdo al U.S National Reports. (60) Además se encontró una predominancia por el sexo femenino (61,9%) con una relación varón-mujer de 0,6:1; observándose en otros reportes que esta relación por grupos de edad son las siguientes: 3:1 en pacientes menores de 40 años; 1,8:1 desde los 41 años hasta los 50 años; 1,2:1 entre 51 y 80

años de edad, y 1,1:1 en pacientes mayores de 80 años. Probablemente la diferencia con nuestro estudio radique en el tamaño de la población. (60)

De acuerdo a la literatura mundial, la mayor proporción de cáncer de páncreas se localiza en la cabeza del mismo, hecho observado en el presente estudio con una notable diferencia sobre las demás localizaciones (80,9%); por otro lado, se encontró sólo un caso que se extendía sobre el cuerpo – cola. Otras investigaciones muestran también la predominancia de la afectación de la cabeza (64,1%) seguida del cuerpo (23,9%) y cola (12,0%). (61) La operación estándar de los tumores de la cabeza del páncreas es la duodenopancreatectomía (procedimiento de Whipple, la mayoría conservadora del píloro), mientras que los tumores del cuerpo o la cola se pueden reseca mediante una pancreatectomía distal. (62) Debido a que los tumores de cuerpo y cola suelen dar menos manifestaciones clínicas, son diagnosticados más tardíamente ensombreciendo el pronóstico (63), por lo que ante esta sospecha se debe realizar rápidamente pruebas diagnósticas como la TAC abdominal con el fin de no retrasar el diagnóstico y tratamiento.

En cuanto al tipo histológico, el adenocarcinoma ductal ocupa el primer lugar con el 71,3%, los demás tipos histológicos son variados y se encuentran en baja proporción. Este resultado es muy similar al que describe Cameron et al quien publicó la serie más grande del mundo con 1423 pacientes, encontrando 18 tipos histológicos de cáncer de páncreas, donde los más frecuentes fueron el adenocarcinoma ductal, carcinoma neuroendocrino y la neoplasia mucinosa papilar intraductal. (5) Se reporta también 2 casos correspondientes al 9,5%, de carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto, neoplasia poco frecuente que sin embargo corresponde en este estudio al segundo tipo histológico hallado; esta entidad considerada en un principio como variante de

carcinoma anaplásico del páncreas, se caracteriza por mostrar, a pesar de su malignidad, un comportamiento menos agresivo que el anterior, (64) además hasta el 2002 se habían reportado sólo 31 casos. (65) Se sugiere realizar estudios con un mayor número de pacientes para determinar una frecuencia más cercana a la realidad.

La resección de margen negativo (R0), el tamaño del tumor, la diferenciación tumoral y el estado de los ganglios linfáticos son determinantes significativos de la supervivencia post-operatorio después de la resección quirúrgica inicial en pacientes con cáncer de páncreas. (2, 66, 67)

Los resultados del presente estudio muestran que en el 77,8% de los casos, los tumores tuvieron un bajo grado de diferenciación (que comprende los grados bien y moderadamente diferenciados), esto puede predecir un pronóstico más favorable. La estadificación actual para el cáncer de páncreas se basa en el AJCC Cancer Staging Manual; sin embargo, el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) desarrolló un normograma que incorpora el grado de diferenciación del tumor como un importante indicador pronóstico después de la resección del cáncer de páncreas; Wasif et al, demostraron en su estudio que el alto grado del tumor es un factor predictivo independiente y significativo de resultado adverso con disminución de la sobrevida para todos los estadios TNM. (68)

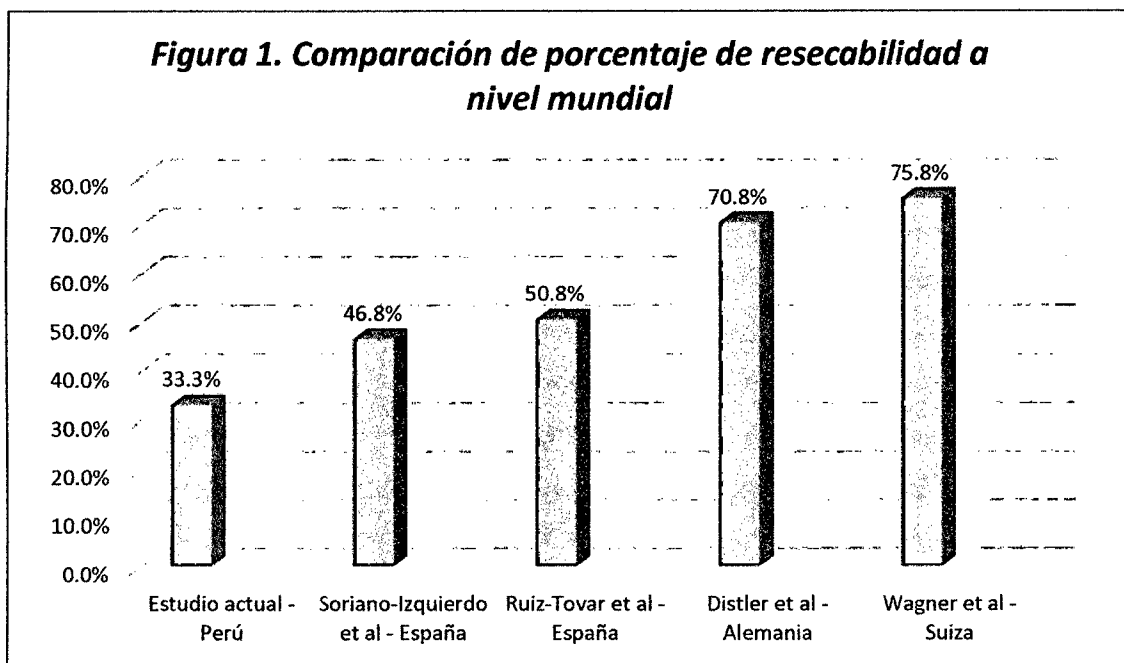
Muchos estudios han investigado la relación entre el tamaño del tumor y la resecabilidad; en un estudio realizado por Kun-Chun et al, encontraron que el tamaño del tumor (punto de corte: 30 mm) se podía utilizar para predecir la resecabilidad del adenocarcinoma de páncreas. (59) Otro estudio de Ruiz-Tovar et al, muestran que el tamaño tumoral es un factor asociado con la radicalidad quirúrgica (R0), determinaron que los tumores que no pudieron ser resecados presentaban un tamaño medio de 57

± 26 mm frente a 32 ± 20 mm en los casos resecaados. Además, determinaron que cuanto menor es el tamaño tumoral, menores son las diseminaciones linfática y vascular. (7) En este estudio se encontró que el tamaño promedio del tumor obtenido en la pieza quirúrgica fue de $31,6 \pm 15,7$ mm, lo que podría explicar el bajo porcentaje de resección quirúrgica completa (R0). Para comprobarlo se debería realizar un estudio en el cual se relacione directamente el tamaño tumoral con la reseabilidad en un grupo similar de pacientes.

La resección R0 se considera el único tratamiento potencialmente curativo. De hecho, la radicalidad completa se considera un factor de buen pronóstico que mejora la supervivencia, tal como lo demuestra Ruiz-Tovar et al, quienes la consideran el factor determinante más importante de supervivencia. (7) A pesar de la determinación preoperatoria de la reseabilidad, verdaderas resecciones R0 no son fácilmente logradas. (62) Este estudio muestra que sólo el 33,3% obtuvieron un R0, que es inferior al porcentaje de reseabilidad encontrado en otros estudios a nivel mundial. Por ejemplo Wagner et al describieron en un estudio realizado en Suiza un porcentaje de R0 de 75,8%; (4) Soriano-Izquierdo et al describieron un porcentaje de R0 de 46,8% en un estudio realizado en España; (6) otro estudio hecho en este mismo país por Ruiz-Tovar et al obtuvieron un R0 en el 50,8% de pacientes (7). En Corea, Won Yoon et al realizaron un estudio en el cual se comparó la supervivencia en 5 años, encontrándose que todos los pacientes con supervivencia ≥ 5 años se había realizado un R0. Finalmente, en Alemania, Distler et al analizaron a 138 pacientes en 18 años, encontrando un R0 en el 70,8%. Todos estos estudios se realizaron con un número mayor de pacientes, recolectados en al menos 6 años, por lo que se debería ampliar

más el número de pacientes para poder establecer mejor una comparación adecuada.

(Figura 1)



Otro factor importante de supervivencia es el compromiso de los ganglios linfáticos, en el presente estudio se reveló que en el 70% de pacientes se encontraron ganglios comprometidos, lo que indica permanencia de células tumorales, incluso a pesar de haber obtenido márgenes de resección libres R0.

Los motivos de este bajo porcentaje de resección R0 y de ganglios no comprometidos, se deban quizá a que la tomografía tomada no sea lo suficientemente específica para mostrar los pacientes que realmente deban ser operados por tener tumores localmente avanzados y durante la operación sea más complejo el resear los bordes por completo, o quizá se deba a que los pacientes llegan en estadios avanzados, o el

tiempo que tardan en ir desde el diagnóstico adecuado hasta sala de operaciones, lo cual sería motivo de otro estudio.

En un estudio se demostró que la resección R0 asociado a compromiso del número de ganglios linfáticos ≤ 1 y tamaño de tumor ≤ 25 mm aumentaba la supervivencia de los pacientes. (2)

Sosa et al demostraron que los pacientes con cáncer de páncreas que han de ser tratados con procedimientos curativos o paliativos se benefician cuando son tratados en centros con gran experiencia y con cirujanos de alto volumen (con más de 10 cirugías tipo Whipple al año). (69) En Perú, Targarona et al realizaron un estudio similar donde comprobaron que el factor cirujano y el alto volumen de pacientes en un centro hospitalario marcan la diferencia en cuanto a morbilidad y mortalidad. (70)

X. CONCLUSIONES

La edad promedio (67,4 años) de los pacientes de este estudio estuvo dentro del rango establecido mundialmente, no así con respecto al sexo, predominando el femenino (61,9%).

Se corroboró que el sitio más frecuentemente afectado fue la cabeza de páncreas (80,9%), siendo necesario para su resección la operación tipo Whipple. El adenocarcinoma ductal fue el tipo histológico con un claro predominio (71,3%). Además, la mayoría de estos tumores tuvieron un bajo grado de diferenciación (77,8%).

A pesar de que el Hospital Rebagliati es un centro de referencia nacional con gran número de pacientes con esta patología, y cuenta con cirujanos de alto volumen (de gran experiencia), aún el porcentaje de reseabilidad R0, y de obtención de ganglios linfáticos libres de neoplasia es muy baja (33,3% y 30% respectivamente).

FUTUROS ESTUDIOS

Se sugiere que este estudio sea ampliado con un número mayor de pacientes, y se tome en cuenta la sobrevida a los 5 años.

Se recomienda realizar futuros estudios de asociación con el fin de comparar el porcentaje de reseabilidad R0 con la localización del tumor, el grado de diferenciación, tamaño del tumor y el compromiso de los nódulos linfáticos.

Es importante reconocer mediante estudios posteriores los factores más importantes que condicionen la no reseabilidad del tumor con el tiempo que estos tardaron desde el momento de su diagnóstico hasta llegar a sala de operaciones.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio, compartida con algunas series consultadas (9), es el reducido tamaño de la muestra. Estas limitaciones se deben a que el servicio de páncreas es relativamente nuevo, y el número de pacientes ha ido incrementándose en los últimos años, así como la cantidad de cirugías pancreáticas.

XI. ASPECTO ADMINISTRATIVO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	May-13				Jun-13				Jul-13				Ago-	Sep-	Oct-	Nov-	Dic-	2014	
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	13	13	13	13	13	Ene	Feb
PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	X	X																	
Planteamiento del problema	X	X																	
Objetivos de la investigación	X	X																	
Justificación, factibilidad y limitaciones		X																	
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL			X	X	X														
Antecedentes			X	X	X														
Bases teóricas de la investigación			X	X	X														
SISTEMA DE HIPÓTESIS					X														
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN						X	X												

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES									X														
PRESUPUESTO									X														
BIBLIOGRAFÍA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X													
ANEXOS							X	X	X														
Instrumento de recolección de datos																							
Tablas en blanco																							
PRESENTACIÓN DEL PROYECTO														X	X								
APROBACIÓN DEL PROYECTO														X	X								
Recolección de datos												X	X	X	X	X	X	X	X				
Procesamiento y tabulación																			X	X	X		
Análisis e interpretación de los resultados																			X	X	X		
Redacción del informe final																				X	X		
Presentación del informe final																						X	
Sustentación																						X	

PRESUPUESTO

BIENES	Unidad de medida	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Hojas Bond	Millar	1	S/.26	S/.26
Lapiceros	Unidad	10	S/.1	S/.10
USB	Unidad	2	S/.20	S/.40
Sub total				S/.76
SERVICIOS	Unidad de medida	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Internet	Horas	500	S/.1	S/.500
Impresiones	Hoja	500	S/.0.15	S/.75
Fotocopiado	Hoja	300	S/.0.05	S/.15
Pasajes	Viajes	240	S/.1	S/.240
Sub total				S/.830
BIENES DE CAPITAL	Unidad de medida	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Laptop HP	Unidad	1	S/.550	S/.550
Sub total				S/.550
TOTAL				S/.1,456
IMPREVISTOS				S/.200
TOTAL GENERAL				S/.1,656

FINANCIAMIENTO

El investigador asume el presupuesto de la investigación.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Franssen B, Chan C. Cáncer de páncreas; el punto de vista del cirujano. Revista de Gastroenterología de México. 2011; 76 (4):353-361.*
2. *Pavan Tummala, Todd Howard, and Banke Agarwal. Dramatic Survival Benefit Related to R0 Resection of Pancreatic Adenocarcinoma in Patients with Tumor ≤ 25 mm in Size and ≤ 1 Involved Lymph Nodes. Clinical and Translational Gastroenterology. 2013; 4:1038.*
3. *Chiang K, y cols. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. World Journal of Surgical Oncology. 2012, 10:77*
4. *M. Wagner, C. Redaelli, M. Lietz, C. A. Seiler, H. Friess, M. W. Büchler. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. British Journal of Surgery 2004; 91:586-594*
5. *Jordan M. Winter, John L. Cameron, Kurtis A. Campbell, Meghan A. Arnold, David C. Chang, JoAnn Coleman, Mary B. Hodgins, Patricia K. Sauter, Ralph H. Hruban, Taylor S. Riall, Richard D. Schulick, Michael A. Choti, Keith D. Lillemoe, Charles J. Yeo. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. Journal of Gastrointestinal Surgery 2006; 10:1199–1211*
6. *Antonio Soriano-Izquierdo, Ana C. Adet, Rosa Gallego, Rosa Miquel, Antoni Castells, Maria Pellisea, Cristina Nadal, Miguel A. Lopez-Boado, Josep M. Pique, Pere Gascon, Carles Conill, Antoni Bombí, Laureano Fernandez-Cruz, Joan Maurel y Salvador Navarro. Predicción del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma*

- pancreático resecado con intencion curativa mediante el grado histologico y el estadio N patológico. Med Clin (Barc). 2009; 132 (5):163–171*
7. *Jaime Ruiz-Tovar, Elena Martín-Pérez, María Encarnación Fernández-Contreras, María Eugenia Reguero-Callejas, & Carlos Gamallo-Amat. Identificación de factores pronóstico en el cáncer de páncreas. Revista Cirugía y Cirujanos 2011; 79:338-348*
 8. *Juan Fabregat, Juli Busquets, Nuria Pelaez, Rosa Jorba, Francisco Garcia-Borobia, Cristina Masuet, Carlos Valls, Sandra Ruiz-Osuna, Teresa Serrano, Maica Galan, Maria Cambray, Berta Laquente, Emilio Ramos y Antoni Rafecas. Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomia cefalica (parte 2). Seguimiento a largo plazo tras 204 casos. Cirugia Española. 2010; 88 (6):374–382.*
 9. *R. Morales, A. Cuadrado, J. F. Noguera, C. Dolz, A. Vilella, J. Riera, M. González de Cabo, A. Arriví, E. Falcó, M. García Bonafe, M. Company, J. C. Vicens y A. Socías. Evaluación multidisciplinaria y tratamiento multimodal del cáncer de páncreas resecado. Estudio observacional. Hospital Son Llátzer. Palma de Mallorca. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2011; 103:5-12.*
 10. *Kyoung Won Yoon, Jin Seok Heo, Dong Wook Choi, Seoung Ho Choi. Factors affecting long-term survival after surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. Journal of the Korean Surgical Society. 2011; 81:394-401*
 11. *Marius Distler, Felix Rückert, Maximilian Hunger, Stephan Kersting, Christian Pilarsky, Hans-Detlev Saeger and Robert Grützmann. Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. BMC Surgery 2013, 13:12*

12. Albert B. Lowenfels and Patrick Maisonneuve. *Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer. Jpn J Clin Oncol* 2004; 34 (5):238–244
13. Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal. *Cancer Statistics, 2013. CA CANCER J CLIN* 2013; 63:11–30
14. Dominique S. Michaud. *The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers. Gastrointestinal Endoscopy* 2002. Vol. 56, NO. 6 (SUPPL).
15. Tapia P, Targarona J. *Diagnóstico y estadiaje del cáncer de páncreas. Enf Aparato Digest.* 2004; 7 (4).
16. Gregory J Tranah, Elizabeth A Holly, Furong Wang and Paige M Bracci. *Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer: a population-based study in the San Francisco Bay Area. BMC Cancer* 2011, 11:138
17. Joanne W. Elena et al. *Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Causes Control* (2013) 24:13–25.
18. Sara Raimondi, Albert B. Lowenfels ,Antonio M. Morselli Labate, Patrick Maisonneuve, *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* June 2010. 24:349-358.
19. Lochan R, Daly AK, Reeves HL, Charnley RM. *Genetic susceptibility in pancreatic ductal adenocarcinoma. Br J Surg.* 2008; 95:22–32.
20. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL, et al. *Cancer risk estimates for BRCA1 mutations carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1365–72.

21. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, et al. *Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. N Engl J Med. 1995; 333:970–4.*
22. Susanne E Korsse, Femme Harinck, Margot G F van Lier, Katharina Biermann, G Johan A Offerhaus, Nanda Krak, Caspar W N Looman, Wendy van Veelen, Ernst J Kuipers, Anja Wagner, Evelien Dekker, Elisabeth M H Mathus-Vliegen, Paul Fockens, Monique E van Leerdam, Marco J Bruno. *Pancreatic Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome Patients. J Med Genet. 2013; 50 (1): 59-64.*
23. Anne m. Macgregor-das, and christine a. Iacobuzio-donahue. *Molecular Pathways in Pancreatic Carcinogenesis. Journal of Surgical Oncology. 2012, 33-55*
24. Chun Huang, Wei-Min Wang, Jian-Ping Gong, Kang Yang. *Oncogenesis and the Clinical Significance of K-ras in Pancreatic Adenocarcinoma. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013, 14 (5):2699-2701*
25. Comité Tumores hepatobiliopancreáticos Hospital Universitario Donostia. *Protocolo de Actuación para el Manejo del Paciente con Adenocarcinoma de Páncreas. 2012.*
26. Bipat S, Phoa SSKS, Van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonante imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic carcinoma. J Comput Assist Tomogr. 2005; 29:438–45.*
27. Freeny PC. *CT diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. Eur Radiol. 2005; 5:96–9.*
28. Lehmann KJ, Diehl SJ, Lachmann R, Georgi M. *Value of dual-phase-helical CT in the preoperative diagnosis of pancreatic cancer: A prospective study. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 1998; 168:211–6.*

29. Ichikawa T, Erturk SM, Sou H, Nakajima H, Tsukamoto T, Motosugi U, et al. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: Optimal imaging phases and multiplanar reformatted imaging. *AJR*. 2006; 187:1513–20.
30. Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, et al. Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT, a prospective study. *Rofo*. 2004; 176:1624–33.
31. Roßsch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:390–6.
32. Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55:669–73.
33. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. J. Iglesias García, J. Lariño Noia and J. E. Domínguez Muñoz. *Rev Esp Enferm Dig*, 2009. Vol. 101. N.º 9, 631-638.
34. Javier Targarona Modena, Rafael Garatea Grau, Luis Barreda Cevalasco, Pedro Tapia Puente Arnao. *Cáncer y tumores quísticos del páncreas. Tópicos Selectos en Medicina Interna – Gastroenterología*, 2006. 444-454
35. Sahani D, Prasad S, Saini S, Mueller P. Cystic pancreatic neoplasms evaluation by TC and magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12:657-72

36. Shun Zhang, Yi-Ming Wang, Chuan-Dong Sun, Yun Lu, and Li-Qun Wu. *Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. World J Gastroenterol. 2008 ; 14(23): 3750-3753*
37. Goonetilleke KS, S. A. *Systematic review of carbohydrate antigen(CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol. 2007, 33:266-70.*
38. Jiang XT, T. H. *Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004, 3:464-8.*
39. Jay Mehta, R. P. *Evaluating the efficacy of tumor markers CA 19-9 and CEA to predict operability and survival in pancreatic malignancies. Tropical Gastroenterology. 2010, 31(3):190–194.*
40. Koliopoulos A, Avgerinos C, Farfaras A, Manes C, Dervenis C. *Radical resection of pancreatic cancer. Hepatobiliary Pacreat Dis Int. 2008; 7:11–8.*
41. Kleef J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Haeger D, et al. *Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg. 2007; 245:566–72.*
42. Hartwig W, H. T. *Multivisceral Resection for Pancreatic Malignancies Risk-Analysis and Long-Term Outcome. Ann Surg. 2009, 250: 81-7.*
43. Michalski C, Kleeff J, Wente M, Diener M, Buchler M, Friess H. *Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg. 2007; 94:265–73.*
44. Michael B, Farnell M, Aranha G, Nimura Y, Michelassi F. *The Role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: Strength of the evidence. J Gastrointest Surg. 2008; 12:651–6.*

45. Christians K, Evans D. *Pancreaticoduodenectomy and vascular resection: Persistent controversy and current recommendations.* *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:789–91.
46. Van Heek NT, De Castro SMM, Van Eijck CH, Van Geenen RCI, Hesselink EJ, Breslau PJ, et al. *The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer. A prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life.* *Ann Surg.* 2003; 238:894–905.
47. H Ueno, T. K. *A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.* *British Journal of Cancer.* 2009, 11: 908 – 915.
48. Helmut Oettle, S. P. *Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer. A Randomized Controlled Trial.* *JAMA.* 2007, Vol 297, No. 3.
49. Schlitte A and Esposito I. *Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections.* *Cancers* 2010, 2:2001-2010.
50. Sobin, L.H.; Gasparowicz, M.K.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed.; Wiley & Sons: New York, NY, USA, 2009.*
51. Campbell, F., Smith, R.A.; Whelan, P.; Sutton, R.; Raraty, M.; Neoptolemos, J.P.; Ghaneh, P. *Classification of R1 resections for pancreatic cancer: The prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin.* *Histopathology* 2009, 55, 277-283.
52. Kim, J.; Reber, H.A.; Dry, S.M.; Elashoff, D.; Chen, S.L.; Umetani, N.; Kitago, M.; Hines, O.J.; Kazanjian, K.K.; Hiramatsu, S.; Bilchik, A.J.; Yong, S.; Shoup, M.; Hoon, D.S. *Unfavourable prognosis associated with K-ras gene mutation in pancreatic cancer surgical margins.* *Gut* 2006, 55, 1598-1605.

53. Chang, D.K.; Johns, A.L.; Merrett, N.D.; Gill, A.J.; Colvin, E.K.; Scarlett, C.J.; Nguyen, N.Q.; Leong, R.W.; Cosman, P.H.; Kelly, M.I.; Sutherland, R.L.; Henshall, S.M., Kench, J.G.; Biankin, A.V. *Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 2855-2862.
54. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *WHO Classification of Tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000, p. 220.
55. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise, N.D. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* IARC WHO Classification of Tumours, No 3. 2010. 220-251.
56. Carlo Capella, Luca Albarello, Paola Capelli, Fausta Sessa, Giuseppe Zamboni. *Carcinoma of the exocrine pancreas: The histology report. Digestive and Liver Disease* 43S. 2011. S282–S292
57. Klöppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. *Ductal adenocarcinomas of the pancreas.* In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *WHO Classification of Tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000, pp. 221–30.
58. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: *Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin.* 2007, 57:43–66.
59. Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh, Shir-Hwa Ueng, Jun-Te Hsu, Ta-Sen Yeh, Yi-Yin Jan, Tsann-Long Hwang and Miin-Fu Chen. *Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. World Journal of Surgical Oncology.* 2012, 10:77
60. M. Hidalgo Pascual, E. Ferrero Herrero, M. J. Castillo Fé. F. J. Guadarrama González, P. Peláez Torres and F. Botella Ballesteros. *Epidemiology and diagnosis of the pancreatic cancer. Revista Española de enfermedades digestivas (Madrid).* 2004, Vol. 96. N.º 10, pp. 714-722.

61. Luis Sabater, Julio Calvete, Luis Aparisi. *Neoplasias de páncreas y periampulares: morbimortalidad, resultados funcionales y supervivencia a largo plazo. Cirugía Española. 2009, 86(3):159– 166.*
62. Bachmann J, Michalski C, Martignoni M, Büchler M & Friess H. *Pancreatic resection for pancreatic cancer. HPB. 2006, 8: 346-351.*
63. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 2 of World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press. 2000, 221.*
64. J. Ortiz, M. Abad, F. San Martín, F. Geijo y A. Bullón. *Tumor de células gigantes osteoclásticas del páncreas. Una rara variante de neoplasia pancreática. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2004.*
65. Shiozawa M, Imada T, Ishiwa N, Rino Y, Hasuo K, Takanashi Y, et al. *Osteoclast-like giant cell tumor of the páncreas. International Journal of Clinical Oncology. 2002, Dec; 7(6):376-80.*
66. Benassai G, Mastroiilli M, Quarto G et al. *Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. J Surg Oncol. 2000; 73: 212– 218.*
67. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H et al. *Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? J Gastrointest Surg. 2010, 14: 261–267.*
68. Nabil Wasif, Clifford Y. Ko, James Farrell, Zev Wainberg, Oscar J. Hines, Howard Reber, and James S. Tomlinson. *Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging? Annals of Surgical Oncology. 2010, 17:2312–2320.*

69. Sosa J, Bowman H, Gordon T, Bass E, Yeo C, Lillemoe K et al. *Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. Ann Surg. 1998; 228: 429–438.*
70. Targarona J, Pando E, Vavoulis A, Sequeiros J, Garatea R, Rotta C, Barreda L. *Evaluación de los Factores Condicionantes de Morbi-Mortalidad en la Duodenopancreatectomía por Neoplasias Periapulares. Rev. gastroenterol. Perú. 2008, v.28 n.3: 226–233.*

XIII. ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“Características epidemiológicas, histológicas y obtención de resección completa R0 en pacientes con cáncer de páncreas reseado con intención curativa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período enero – diciembre de 2013”

1. Nombre del Paciente: _____

2. Edad: _____ años cumplidos

3. Sexo: () Masculino () Femenino

4. Localización del tumor pancreático: () Cabeza () Cuerpo () Cola

5. Cirugía realizada:

() Cirugía Whipple

() Pancreatectomía distal

() Pancreatectomía segmentaria

() Otra

6. Datos anatomopatológicos de pieza quirúrgica:

Tipo histológico:

Displasia ductal grave/ Carcinoma in situ		
A D E N D O U C C A T R A C L I N O M A	Carcinoma mucinoso no quístico	
	Carcinoma de células en anillo de sello	
	Carcinoma adenoescamoso	
	Carcinoma anaplásico	
	Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto	
	Carcinoma mixto ductal-endocrino	

Cistoadenocarcinoma seroso	
Cistoadenocarcinoma mucinoso	
Carcinoma mucinoso papilar intraductal	
Carcinoma de células acinares	
Pancreatoblastoma	
Carcinoma solido pseudopapilar	

- Grado de diferenciación:** Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobremente diferenciado
- Indiferenciado
- No precisado

Tamaño: ----- mm.

- Bordes quirúrgicos:** R0
- R1
- R2

- Estado ganglionar:** Comprometidos
- No comprometidos