



Original

Predicción del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma pancreático reseccionado con intención curativa mediante el grado histológico y el estadio N patológico

Antonio Soriano-Izquierdo^a, Ana C. Adet^a, Rosa Gallego^b, Rosa Miquel^c, Antoni Castells^a, María Pellisé^a, Cristina Nadal^b, Miguel A. López-Boado^d, Josep M. Piqué^a, Pere Gascón^b, Carles Conill^e, Antoni Bombí^c, Laureano Fernández-Cruz^d, Joan Maurel^b y Salvador Navarro^{a,*}

^a Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Oncología Médica, Institut de Malalties Hematològiques i Oncològiques, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), y Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Cirugía, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Oncología Radioterápica, Institut de Malalties Hematològiques i Oncològiques, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de febrero de 2008

Aceptado el 8 de julio de 2008

Palabras clave:

Cáncer pancreático
Factor pronóstico
Supervivencia global
Recurrencia tumoral

RESUMEN

Fundamento y objetivo: el cáncer de páncreas tiene el peor pronóstico de los tumores gastrointestinales, con una supervivencia media a los 5 años de menos del 5%. Un mejor conocimiento de los factores pronósticos de esta neoplasia podría ayudarnos a mejorar la supervivencia de estos pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar el significado pronóstico de diferentes factores en relación tanto con la supervivencia general como con la recurrencia tumoral en pacientes con adenocarcinoma pancreático intervenidos con intención curativa.

Pacientes y método: se ha evaluado a todos los pacientes con adenocarcinoma pancreático intervenidos en nuestra unidad desde enero de 1995 a febrero de 2005. Se analizaron 23 variables prequirúrgicas, terapéuticas e histopatológicas. Para seleccionar los factores pronósticos independientes se realizó un análisis univariable (con curvas de Kaplan-Meier y prueba de rangos logarítmicos) y otro multivariable (regresión de Cox).

Resultados: se evaluó a 94 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue 63 años y el 53% eran mujeres. La supervivencia general fue del 63% al año, del 18% a los 3 años y del 8% a los 5 años, con una mediana de supervivencia de 18 meses. El análisis univariable identificó como variables relacionadas con la supervivencia general el grado histológico, el porcentaje de ganglios afectados de los que fueron reseccionados, el estadio N patológico y el estadio TNM patológico. Por otro lado, la probabilidad de recurrencia tumoral fue del 52% al año, del 83% a los 3 años y del 91% a los 5 años, con una mediana para la recurrencia tumoral de 12 meses. Las variables predictivas de recurrencia tumoral en el análisis univariable fueron el estadio N preoperatorio, el estadio TNM preoperatorio, la concentración sérica postoperatoria de CA19.9, el grado histológico, el porcentaje de ganglios afectados de los que fueron reseccionados, el estadio N patológico y el estadio TNM patológico. El análisis multivariable identificó el grado histológico y el estadio N patológico como los factores predictivos independientes tanto de la supervivencia general (grado histológico: *hazard ratio* [HR] = 2,341; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,342–4,098; p = 0,003; estadio N patológico: HR = 2,242; IC del 95%, 1,213–4,149; p = 0,01) como de la recurrencia tumoral (grado histológico: HR = 1,742; IC del 95%, 1,021–3,086; p = 0,05; estadio N patológico: HR = 2,096; IC del 95%, 1,089–4,032; p = 0,027).

Conclusiones: el grado histológico y el estadio N patológico predicen el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma pancreático después de la resección quirúrgica.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: snavarr@clinic.ub.es (S. Navarro).

Prediction of prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma with curative intent resection by means of histologic grade and pathologic N stage

A B S T R A C T

Keywords:

Pancreatic cancer
Prognostic factor
Overall survival
Tumor recurrence

Background and objective: Pancreatic cancer has the poorest prognosis of any common gastrointestinal malignancy, with a 5-year overall survival of less than 5%. A better knowledge of prognostic factors related to this neoplasia might help improve the survival of these patients. We evaluated the prognostic significance of different factors in both overall survival and tumor recurrence in patients with pancreatic adenocarcinoma who had undergone pancreatic resection with curative intent.

Patients and method: All patients with pancreatic adenocarcinoma submitted to surgical resection in our unit from January 1995 to February 2005 were evaluated. Twenty-three pre-surgical, therapeutic, and histopathologic variables were analyzed. Univariate (Kaplan-Meier, log-rank test) and multivariate (Cox regression) analyses were performed to select independent prognostic factors.

Results: Ninety-four patients were evaluated. The median age of patients was 63 years and 53% were woman. The probability of overall survival was 63% at 1 year, 18% at 3 years, and 8% at 5 years, with a median survival of 18 months. Univariate analysis identified performance of adjuvant therapy, histologic grade, percentage of involved-resected lymph nodes, pathologic N stage, and pathologic TNM stage as variables associated with overall survival. On the other hand, the probability of tumor recurrence was 52% at 1 year, 83% at 3 years, and 91% at 5 years, with a median time to tumor recurrence of 12 months. Predictive variables of tumor recurrence in the univariate analysis were preoperative N stage, preoperative TNM stage, postoperative CA 19.9 serum concentration, histological grade, percentage of involved-resected lymph nodes, pathologic N stage and pathologic TNM stage. Multivariate analysis identified histological grade and pathologic N stage as independent predictive factors of both overall survival (histologic grade: HR = 2.341 [CI 95%, 1.342-4.098; p = 0.003]; pathologic N stage: HR = 2.242 [1.213-4.149; p = 0.01]) and tumor recurrence (histological grade: HR = 1.742 [CI 95%, 1.121-3.086; p = 0.05]; pathologic N stage: HR = 2.096 [1.089-4.032; p = 0.027]).

Conclusions: The histological grade and pathologic N stage predict the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma after surgical resection.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El cáncer pancreático tiene el peor pronóstico de los cánceres gastrointestinales, con una supervivencia media a los 5 años de menos del 5%¹. Representa la segunda causa de muerte entre las neoplasias gastrointestinales y la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos¹. Aunque la resección pancreática es el tratamiento que ofrece la supervivencia más larga, la cirugía sólo es aplicable en el 10-20% de los pacientes con esta enfermedad agresiva y letal^{2,3}. Por desgracia, ha habido muy poca mejoría en su cociente muerte/incidencia, que continúa cercano a 0,98⁴.

La búsqueda de factores pronósticos en oncología es casi tan vieja como la especialidad. La habilidad para predecir el riesgo de muerte o recurrencia confiere numerosos beneficios, como la posibilidad de aplicar el tratamiento más adecuado a cada paciente, evitando el riesgo de tratarlo por exceso o por defecto, permite una estratificación precisa de los pacientes que participan en un ensayo clínico y, por último, aporta al paciente información de su riesgo de muerte o recurrencia tumoral, con lo que puede actuar en consecuencia con respecto a su tratamiento y sus asuntos personales.

Muchos estudios han investigado parámetros pronósticos en pacientes con carcinoma ductal invasivo del páncreas tras la resección quirúrgica con intención curativa⁵⁻¹⁵. Sin embargo, algunos de ellos están limitados por su reducido tamaño muestral, evalúan pocas variables, el seguimiento de los pacientes es corto, incluyen otros tumores aparte de adenocarcinomas o se centran sólo en la evaluación de la supervivencia. Además, ninguno de los estudios fundamentales se ha publicado en nuestro medio. Para evitar estas limitaciones, presentamos este estudio con el objetivo de evaluar la significación pronóstica de diferentes factores tanto en relación con la supervivencia general como con la recurrencia tumoral en pacientes con adenocarcinoma de páncreas tratados con resección quirúrgica con intención curativa, tras un largo período de seguimiento, en una sola institución de nuestro país.

Pacientes y método

Pacientes

Se seleccionó a todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas confirmado por estudio histológico y operados con intención curativa en nuestro hospital desde enero de 1995 a

febrero de 2005. Dado que el presente estudio está focalizado en factores que influyen en el pronóstico a largo plazo, los pacientes que murieron en el período perioperatorio (dentro de los 30 días tras la cirugía) fueron excluidos del análisis.

Se evaluaron 23 variables prequirúrgicas (edad, sexo, comorbilidad, síntoma inicial, concentración sérica preoperatoria de CA19.9 y estadios T, N y TNM preoperatorios), terapéuticas (año de resección, tipo de pancreatomecía, complicaciones perioperatorias dentro de los primeros 30 días y concentración sérica postoperatoria de CA19.9 dentro de los 60 días tras la cirugía) e histopatológicas (localización tumoral, tamaño del tumor, grado histológico, estado del margen de resección microscópico, invasión neural, invasión microvascular, invasión de estructuras adyacentes, porcentaje de ganglios afectados de los que fueron reseccionados y estadios T, N y TNM patológicos).

Para el estudio de extensión tumoral se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal y una ecoendoscopia digestiva.

Este estudio se realizó de acuerdo con un protocolo aprobado por el comité ético del hospital.

Cirugía y estadificación

Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo equipo quirúrgico. Se consideraron contraindicaciones para la cirugía las metástasis a distancia, diseminación peritoneal, infiltración tumoral del tronco celíaco, de la arteria hepática o de la arteria mesentérica superior y enfermedades concomitantes de alto riesgo quirúrgico. En todos los casos de pancreatoduodenectomías se realizó preservación del píloro, a menos que hubiese isquemia duodenal, úlcera duodenal o infiltración tumoral del estómago distal o duodeno. En un pequeño porcentaje de pacientes, a la pancreatoduodenectomía se añadió la resección de la vena mesentérica superior o la vena porta al estar infiltradas por el tumor. La disección de los ganglios linfáticos en la pancreatoduodenectomía incluyó la extirpación de los ganglios regionales localizados a la derecha del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior, así como del ligamento hepatoduodenal. No se realizó la disección de los ganglios linfáticos paraaórticos. Para detectar células tumorales en la cavidad abdominal, de

manera sistemática e inmediatamente después de la laparotomía, se irrigó el abdomen y se realizó un análisis del líquido obtenido; los pacientes con células tumorales en este líquido no fueron incluidos en el estudio. La resección curativa se definió como la extirpación macroscópica de toda la masa tumoral sin metástasis a distancia ni diseminación peritoneal macroscópica.

Los tumores se clasificaron de acuerdo con el sistema TNM¹⁶. Para evitar errores en el diagnóstico, todas las muestras fueron reevaluadas por un patólogo gastrointestinal especializado (R.M.) que se aseguró de que los tumores incluidos en el estudio fuesen adenocarcinomas ductales pancreáticos. Se excluyeron los adenocarcinomas del colédoco distal, ampulomas y adenocarcinomas duodenales, neoplasias quísticas serosas o mucinosas, neoplasias papilares y sólidas, neoplasias mucinosas papilares intramucosas, carcinomas de células acinares y tumores neuroendocrinos. Se utilizó el sistema Kloppe-Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir el grado histológico, que tiene en cuenta la

diferenciación glandular, la producción de mucina, la atipia nuclear y la actividad mitótica.

La terapia adyuvante consistió en la administración de 45 Gy (25 fracciones de 180 cGy/día y *boost*) de radioterapia externa en el lecho tumoral junto con 5-fluorouracilo (200 mg/m²/día) en infusión continua durante 5 semanas o sólo quimioterapia con 5-fluorouracilo (420 mg/m²/día) y leucovorina (20 mg/m²/día), 1 semana cada 4 durante 6 meses. Ningún paciente fue tratado con terapia neoadyuvante.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron evaluados por miembros de nuestra unidad cada 3 meses durante el primer año tras la intervención. Cada visita de seguimiento incluyó un examen físico y un análisis de sangre con determinación de CA19.9. Cada 6 meses se realizó

Tabla 1

Análisis univariable de la supervivencia general y la recurrencia tumoral para los factores pronósticos prequirúrgicos (n = 94).

Factor	Pacientes (n)	Supervivencia			Recurrencia		
		Mediana (IC del 95%), meses	HR (IC del 95%)	p ^a	Mediana (IC del 95%), meses	HR (IC del 95%)	p ^a
Edad (años) (mediana, 63)							
<63	46	20 (12-27)	1,02 (0,63-1,65)	0,9256	11 (8-14)	1,56 (0,94-2,57)	0,078
≥63	48	14 (3-25)			13 (7-18)		
Mujeres	50	21 (15-28)	1,04 (0,63-2,3)	0,2177	16 (6-26)	1,3 (0,93-3,12)	0,3211
Varones	44	15 (9-17)			12 (7-13)		
Comorbilidad							
No	29	28 (14-41)	0,7 (0,4-1,21)	0,2078	15 (6-25)	0,83 (0,47-1,44)	0,5083
Sí	53	14 (7-21)			11 (9-13)		
Síntoma inicial ^b							
Ictericia	71	18 (11-24)	0,67 (0,32-1,38)	0,8618	12 (9-15)	0,91 (0,41-2,02)	0,6126
Pérdida de peso	10	13 (11-15)	-		7 (0-13)	-	
Dolor abdominal	8	31 (7-55)	0,45 (0,13-1,47)		16 (0-43)	0,74 (0,23-2,36)	
Incidental	5	25 (12-38)	0,46 (0,14-1,53)		12 (0-31)	0,55 (0,14-2,16)	
CA19.9 preoperatorio (U/ml) (mediana, 282)							
<282	32	24 (17-31)	0,69 (0,37-1,29)	0,2499	15 (5-26)	0,82 (0,45-1,5)	0,5281
≥282	32	19 (10-28)			12 (9-14)		
Estadio T preoperatorio ^{c,d}							
T1	14	20 (13-26)	0,89 (0,43-1,85)	0,4828	12 (9-16)	0,57 (0,25-1,3)	0,1898
T2	50	20 (12-27)	0,80 (0,46-1,4)		13 (8-17)	0,74 (0,43-1,28)	
T3	25	18 (9-26)	0,70 (0,41-1,3)		11 (9-17)	0,64 (0,32-1,2)	
T4	2	-	-		-	-	
Estadio N preoperatorio ^c							
N0	79	20 (13-27)	0,57 (0,28-1,19)	0,1382	13 (9-16)	0,44 (0,22-0,9)	0,0207
N1	13	13 (10-16)			10 (5-15)		
Estadio TNM preoperatorio ^{c,e}							
IA	10	21 (12-21)	0,58 (0,22-1,5)	0,2669	15 (10-19)	0,22 (0,06-0,71)	0,0338
IB	45	21 (10-30)	0,52 (0,24-1,12)		13 (8-17)	0,43 (0,20-0,92)	
IIA	22	18 (11-24)	0,62 (0,27-1,41)		11 (10-12)	0,58 (0,26-1,26)	
IIB	12	13 (9-16)	0,60 (0,22-1,41)		10 (9-11)	0,62 (0,28-1,43)	
III	2	-	-		-	-	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

^a Prueba de rangos logarítmicos.

^b El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con ictericia y aquellos con pérdida de peso, dolor abdominal o tumor incidental.

^c De acuerdo con la clasificación TNM (6.ª edición, American Joint Committee on Cancer)¹⁶.

^d El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con estadios T1 o T2 preoperatorio y aquellos con estadios T3 o T4 preoperatorio.

^e El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con estadios IA o IB preoperatorio y aquellos con estadios IIA, IIB o III preoperatorio.

una TC abdominal junto con una radiografía de tórax. Cuando el seguimiento no se pudo completar, se contactó con el paciente o sus familiares por teléfono y se obtuvieron los certificados oficiales de defunción del Registro Civil del Ayuntamiento de Barcelona. La fecha de final de seguimiento fue el 28 de febrero de 2005.

Análisis estadístico

Los principales objetivos del análisis de los factores pronósticos fueron la supervivencia general y la recurrencia tumoral. Se consideró tiempo de supervivencia el transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la última visita o muerte del paciente y tiempo de recurrencia desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recurrencia tumoral, independientemente de que ésta fuese local/regional o a distancia.

Las probabilidades de supervivencia y de recurrencia tumoral se calcularon con el método de Kaplan-Meier, utilizando intervalos de confianza del 95% y el test de rangos logarítmicos. En las variables continuas (por ejemplo, la edad), se eligió el valor de la mediana como punto de corte. Para determinar los factores pronósticos independientes en relación con la probabilidad de supervivencia y recurrencia tumoral se realizó un análisis multivariable, mediante el modelo de regresión de Cox, incluyendo las variables con un valor de $p \leq 0,05$ en el análisis univariable. Se consideró significativa una diferencia de menos de 0,05. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 11.0; SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados

Durante el período de estudio se atendieron en nuestra institución 631 pacientes con tumores pancreáticos, de los que a 460 se diagnosticó de adenocarcinoma ductal pancreático y, de ellos, se realizó resección a 115 pacientes (tasa de resección del

25%). Se excluyó a 18 pacientes por deficiencias en la recogida de datos y 3 pacientes porque fallecieron en el hospital durante los primeros 30 días tras la cirugía (mortalidad perioperatoria del 3%). Los 94 pacientes restantes con adenocarcinoma ductal pancreático no metastásico sometidos a una resección quirúrgica curativa son los que componen la muestra del presente estudio. La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 12,7 meses (145 pacientes-año).

Características de los pacientes

Las características principales de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión están descritas en las tablas 1-3 (factores prequirúrgicos, factores terapéuticos y factores histopatológicos, respectivamente). Los datos no incluidos en estas tablas se describen a continuación.

La mediana de edad de los pacientes era de 63 (intervalo, 36-85) años y el 53% eran mujeres. La hipertensión fue la comorbilidad más común (34%), seguida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (18%) y la diabetes mellitus (14%).

Al comparar la estadificación preoperatoria con los estadios TNM patológicos, 66 (70%) pacientes estaban infraestadificados; 23 (25%), correctamente estadificados, y 5 (5%) pacientes, sobreestadificados. La causa principal de infraestadificación preoperatoria fue que no se detectaron las metástasis ganglionares en 49 pacientes (el 74% de los pacientes infraestadificados).

Las complicaciones postoperatorias antes del día 30 fueron, por orden de frecuencia, fístula pancreática en 9 (26%) pacientes, absceso intraabdominal en 7 (20%), infección de la herida quirúrgica en 7 (20%), neumonía en 5 (14%), retraso del vaciamiento gástrico en 4 (11%) y fuga de la anastomosis biliar en 3 (9%) pacientes.

De los 60 (64%) pacientes que recibieron terapia adyuvante (46 pacientes, quimiorradioterapia y 14, quimioterapia), 53 (88%) pudieron completar el tratamiento y 18 (30%) desarrollaron

Tabla 2
Análisis univariable de la supervivencia general y de la recurrencia tumoral para los factores pronósticos terapéuticos (n = 94).

Factor	Pacientes (n)	Supervivencia			Recurrencia		
		Mediana (IC del 95%), meses	HR (IC del 95%)	p ^a	Mediana (IC del 95%), meses	HR (IC del 95%)	p ^a
Año de resección							
Después de 2001	50	14 (5-22)	0,97 (0,59-1,6)	0,9194	11 (8-13)	0,69 (0,42-1,16)	0,1634
En 2001 o antes	44	18 (10-26)			15 (9-21)		
Tipo de pancreatomecía ^b							
Pancreatoduodenectomía	69	21 (17-24)	0,52 (0,29-0,9)	0,0642	13 (8-17)	0,57 (0,32-1,02)	0,1437
Pancreatomecía total	20	9 (4-13)	-		7 (1-13)	-	
Pancreatomecía distal	5	25 (1-49)	0,52 (0,19-1,42)		12 (1-23)	0,53 (0,18-1,61)	
Complicaciones perioperatorias antes de 30 días							
No	59	18 (11-25)	1,04 (0,64-1,69)	0,8642	11 (8-13)	1,17 (0,7-1,95)	0,541
Sí	35	14 (3-24)			13 (5-20)		
CA19.9 postoperatorio (U/ml) (mediana, 41)							
<41	29	20 (18-22)	0,66 (0,36-1,23)	0,1920	13 (9-16)	0,54 (0,29-0,95)	0,0494
≥41	30	12 (9-14)			7 (7-7)		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

^a Prueba de rangos logarítmicos.

^b El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con pancreatoduodenectomía y aquellos con pancreatomecía total o distal.

Tabla 3

Análisis univariable de la supervivencia general y de la recurrencia tumoral para los factores pronósticos histopatológicos (n = 94).

Factor	Pacientes (n)	Supervivencia			Recurrencia		
		Mediana (IC del 95%), meses	HR (IC del 95%)	p ^a	Mediana (IC del 95%), meses	HR (IC del 95%)	p ^a
Localización del tumor^b							
Cabeza	82	19 (12-26)	0,61 (0,22-1,71)	0,5345	12 (10-15)	0,61 (0,22-1,70)	0,5328
Cuerpo	5	14 (5-22)	0,73 (0,19-2,74)		7 (7-7)	0,8 (0,21-3,03)	
Cola	3	25 (-)	0,47 (0,08-2,61)		12 (-)	0,26 (0,03-2,38)	
Difuso	4	4 (0-22)	-		3 (0-16)	-	
Tamaño del tumor (mm) (mediana, 30)							
≤ 30	55	20 (12-28)	0,82 (0,50-1,33)	0,4303	15 (9-22)	0,74 (0,45-1,22)	0,2486
> 30	39	14 (7-22)			11 (8-13)		
Grado histológico^c							
Bien diferenciado	7	40 (14-66)	0,24 (0,09-0,67)	0,0002	-	0,12 (0,02-0,55)	0,0028
Moderadamente diferenciado	50	20 (12-28)	0,41 (0,24-0,7)		14 (10-18)	0,51 (0,29-0,87)	
Pobremente diferenciado	30	11 (7-15)	-		7 (5-9)	-	
Estado del margen de resección							
Negativo (R0)	44	24 (18-30)	0,65 (0,4-1,04)	0,0754	15 (10-20)	0,69 (0,42-1,14)	0,1487
Positivo (R1)	50	12 (9-15)			10 (6-14)		
Invasión neural							
No	25	21 (9-33)	0,86 (0,5-1,48)	0,5989	13 (6-20)	0,64 (0,35-1,17)	0,152
Sí	67	19 (13-25)			12 (9-15)		
Invasión microvascular							
No	48	18 (9-27)	0,92 (0,57-1,50)	0,7639	14 (10-19)	0,82 (0,5-1,35)	0,4425
Sí	44	20 (11-29)			10 (5-15)		
Invasión de estructuras adyacentes							
No	20	14 (0-32)	0,89 (0,49-1,61)	0,7091	16 (9-22)	0,76 (0,4-1,44)	0,414
Sí	72	19 (11-26)			11 (8-13)		
Ganglios afectados de los resecaos (%) (mediana, 15%)							
≤ 15	48	21 (18-30)	0,56 (0,34-0,92)	0,0207	14 (10-19)	0,55 (0,33-0,91)	0,0204
> 15	46	14 (12-16)			10 (7-13)		
Estadio T patológico^{d,e}							
T1	3	28 (-)	1,01 (0,24-4,19)	0,6137	15 (-)	1,02 (0,24-4,23)	0,4984
T2	12	14 (13-16)	0,79 (0,35-1,74)		12 (10-14)	0,71 (0,30-1,67)	
T3	77	20 (13-26)	-		12 (9-15)	-	
Estadio N patológico^d							
N0	35	25 (19-31)	0,5 (0,3-0,85)	0,0094	15 (11-20)	0,44 (0,26-0,79)	0,0043
N1	59	14 (8-20)			10 (7-13)		
Estadio TNM patológico^{d,f}							
IA	3	28 (-)	0,81 (0,19-3,35)	0,0094	15 (-)	0,79 (0,19-3,28)	0,0043
IB	8	14 (13-16)	0,67 (0,26-1,69)		12 (9-14)	0,49 (0,17-1,39)	
IIA	24	25 (19-31)	0,44 (0,24-0,81)		16 (7-24)	0,41 (0,21-0,78)	
IIB	59	14 (8-20)	-		10 (7-13)	-	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

^a Prueba de rangos logarítmicos.^b El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con tumores localizados en la cabeza del páncreas y aquellos con tumores localizados en el cuerpo, en la cola o con crecimiento difuso.^c El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados y aquellos con tumores pobremente diferenciados.^d De acuerdo con la clasificación TNM (6.^a edición, American Joint Committee on Cancer)¹⁶.^e El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con estadios T1 o T2 patológico y aquellos con estadio T3 patológico.^f El valor de p hace referencia a la comparación entre pacientes con estadios IA, IB o IIA patológico y aquellos con estadio IIB patológico.

toxicidad: 9 (50%) pacientes, en forma de mucositis; 5 (28%), con pérdida de peso; 2 (11%), dolor abdominal, y 2 (11%) pacientes, otras complicaciones. Como parte de un ensayo clínico del European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC-1), 19 (32%) pacientes recibieron terapia adyuvante.

La media (desviación estándar) del tiempo transcurrido entre la primera visita y la cirugía fue 32 (5) días (mediana de 20 días), la estancia hospitalaria de 20 (1) días (mediana de 15 días) y el intervalo entre el alta hospitalaria y el comienzo del tratamiento adyuvante de 43 (3) días (mediana de 40 días).

Los márgenes de resección pancreática (el radial o también llamado circunferencial, formado por el margen anterior y el retroperitoneal, y el estrictamente quirúrgico o pancreático) afectados de manera microscópica por el tumor fueron, por orden de frecuencia, el margen anterior y retroperitoneal en 25 (50%) pacientes, retroperitoneal en 16 (32%), anterior, retroperitoneal y quirúrgico en 5 (10%), anterior en 2 (4%) y quirúrgico en 2 (4%) pacientes.

Las estructuras adyacentes invadidas por el tumor fueron, por orden de frecuencia, el duodeno y la grasa peripancreática en 19 (26%) pacientes, duodeno y colédoco en 16 (22%), grasa peripancreática en 14 (20%), colédoco en 12 (17%) y duodeno en 11 (15%) pacientes.

La media de ganglios linfáticos resecaos por paciente fue de 11,9.

Factores predictivos de supervivencia general

Al final del seguimiento, 24 (26%) pacientes continuaban vivos. La probabilidad actuarial de supervivencia genral fue del 63% al año, del 18% a los 3 años y del 8% a los 5 años, con una mediana de supervivencia de 18 meses (fig. 1A). En la serie estudiada, 4 pacientes seguían vivos a los 5 años.

El análisis univariable identificó el grado histológico ($p < 0,0002$), el porcentaje de ganglios afectados de los que fueron resecaos ($p < 0,0207$), el estadio N patológico ($p < 0,0094$) y el estadio TNM patológico ($p < 0,0094$) como las variables relacionadas con la supervivencia general (tablas 1-3).

Entre estas variables, el modelo de regresión de Cox identificó el grado histológico (*hazard ratio* [HR] = 2,341, $p = 0,003$) y el estadio N patológico (HR = 2,242, $p = 0,01$) como predictores independientes de supervivencia (tabla 4). Las curvas de supervivencia general estimadas por Kaplan-Meier tras la estratificación de los pacientes según el grado histológico y el estadio N patológico están representadas en la figura 2.

Factores predictivos de recurrencia tumoral

Al final del seguimiento, 63 (67%) pacientes habían sufrido una recurrencia tumoral. La probabilidad de recurrencia tumoral fue del 52% al año, del 83% a los 3 años y del 91% a los 5 años, con una mediana de tiempo de 12 meses (fig. 1B).

La sospecha de la recurrencia tumoral se basó, por orden de frecuencia, en síntomas en 31 (49%) pacientes, en el incremento de los valores séricos postoperatorios de CA19.9 en 26 (41%) y en

Tabla 4
Análisis multivariable de la supervivencia general.

Factores pronósticos independientes	HR (IC del 95%)	p
Grado histológico		
Pobremente diferenciado	2,341 (1,342-4,098)	0,003
Moderadamente diferenciado	2,332 (0,814-6,802)	
Bien diferenciado		
Estadio N patológico		1 (referencia)
N1	2,242 (1,213-4,149)	0,01
N0		1 (referencia)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

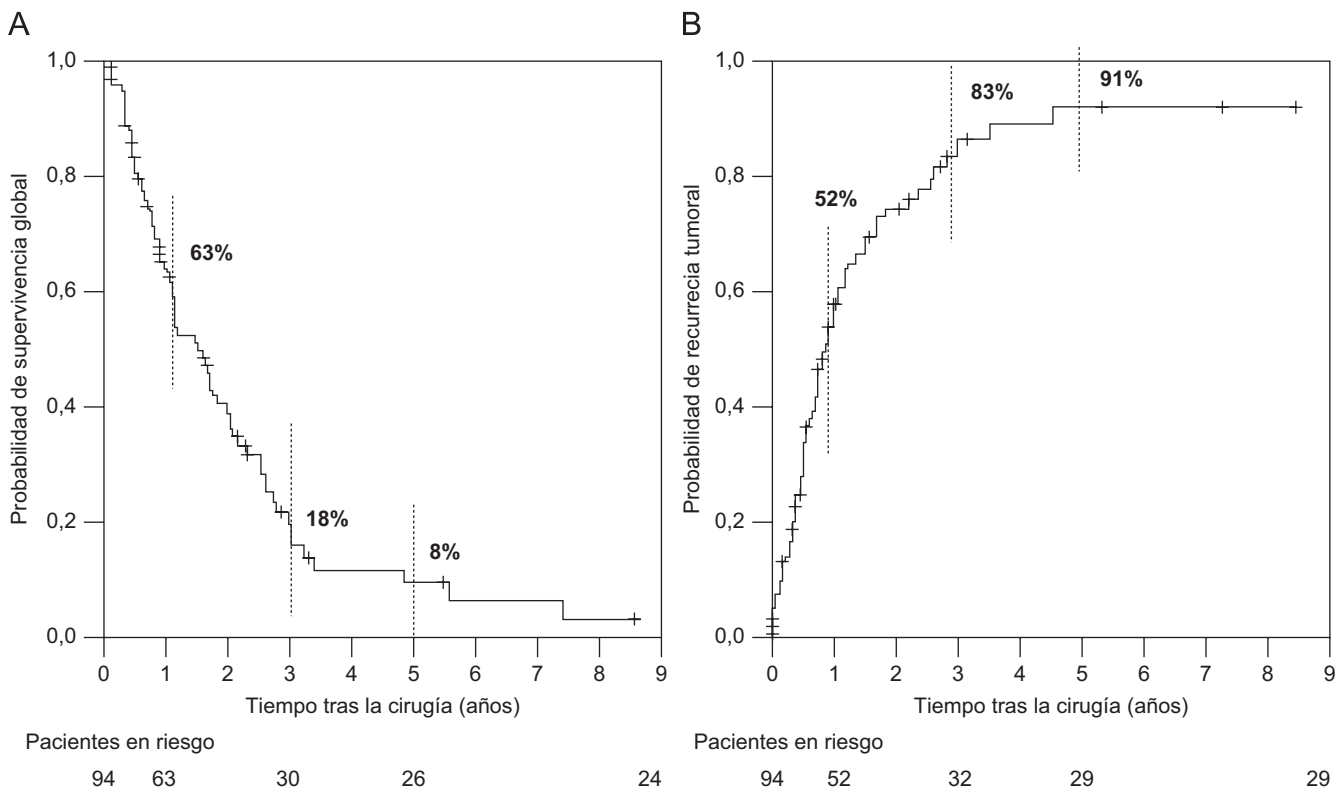


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia general (A) y de la probabilidad de recurrencia tumoral (B).

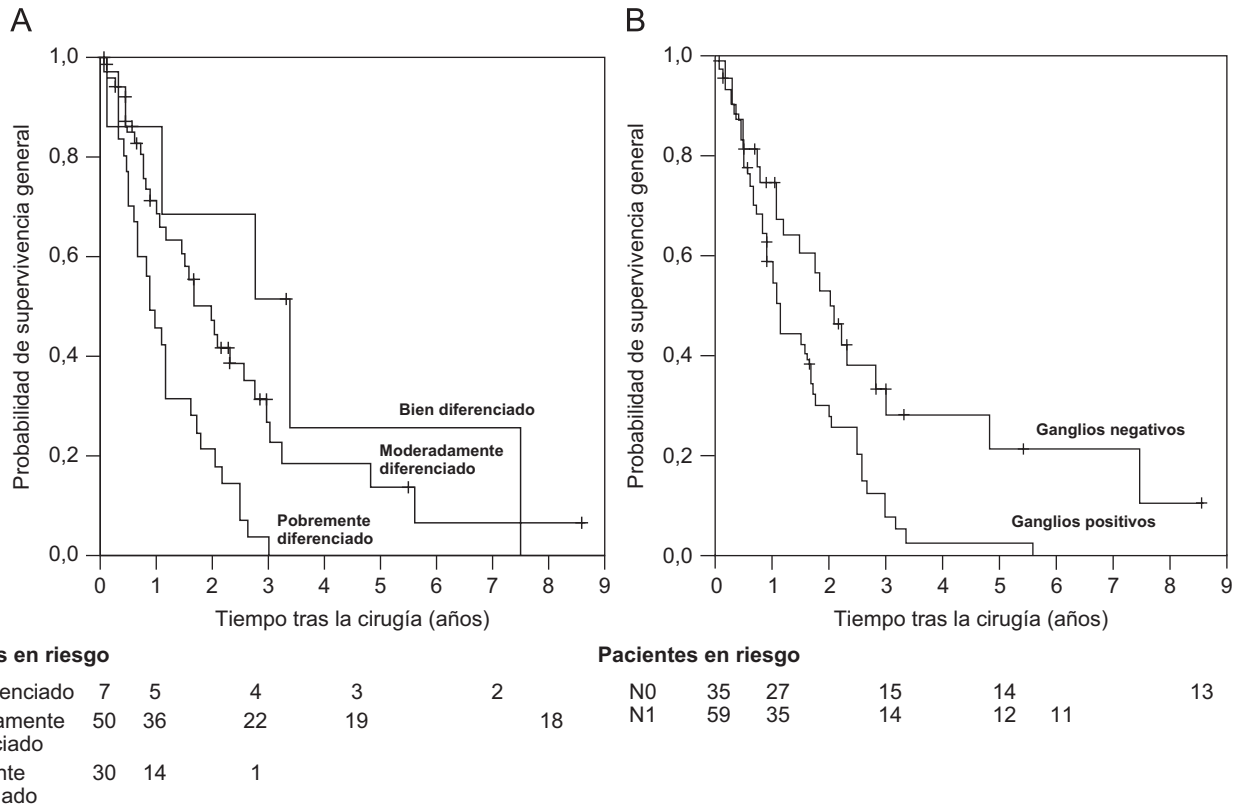


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia general tras la estratificación de los pacientes por grado histológico (A) y por estadio N patológico (B).

Tabla 5. Análisis multivariable de la recurrencia tumoral.

Factores pronósticos independientes	HR (IC del 95%)	p
Grado histológico		
Pobrememente diferenciado	1,742 (1,021-3,086)	0,05
Moderadamente diferenciado	1,045 (1,011-4,253)	
Bien diferenciado		1 (referencia)
Estadio N patológico		
N1	2,096 (1,089-4,032)	0,027
N0		1 (referencia)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

las técnicas de imagen en 6 (10%) pacientes. La localización de esta recurrencia fue en el hígado en 27 (43%) pacientes, el peritoneo en 16 (25%), el área pancreática en 13 (21%), el pulmón en 6 (9%) y los huesos en 1 (2%) paciente. Se trató con gemcitabina a 28 (44%) pacientes con recurrencia tumoral.

Los predictores de recurrencia tumoral en el análisis univariable fueron el estadio N preoperatorio ($p < 0,0207$), el estadio TNM preoperatorio ($p < 0,0338$), la concentración sérica postoperatoria de CA19.9 ($p < 0,0494$), el grado histológico ($p < 0,0028$), el porcentaje de ganglios afectados de los que fueron resecaados ($p < 0,0204$), el estadio N patológico ($p < 0,0043$) y el estadio TNM patológico ($p < 0,0043$) (tablas 1-3).

El análisis multivariable identificó el grado histológico (HR = 1,742, $p = 0,05$) y el estadio N patológico (HR = 2,096, $p = 0,027$) como las variables con significación pronóstica independiente (tabla 5). Las curvas de probabilidad de recurrencia tumoral estimadas por Kaplan-Meier después de estratificar a los pacientes por el grado histológico y por el estadio N patológico están representadas en la figura 3.

Discusión

El cáncer de páncreas ocasiona 227.000 muertes al año en el mundo y constituye la octava causa más frecuente de muerte por cáncer, una posición más alta que la que le correspondería por su incidencia (decimotercera), debido a su mal pronóstico⁴. En las últimas dos décadas la resección por adenocarcinoma de páncreas ha conllevado menores morbilidad y mortalidad, así como una discreta mayor supervivencia de los pacientes a largo plazo^{2,17,18}. En este contexto, nuestro estudio, realizado en España y que incluye a pacientes de una sola institución, obtuvo resultados interesantes. Es importante enfatizar que, para homogeneizar la población evaluada, se excluyó específicamente a todos los pacientes con tumores con mucho mejor pronóstico que el adenocarcinoma ductal pancreático.

La probabilidad de supervivencia general de los 94 pacientes de nuestra cohorte que fueron tratados con resección quirúrgica con intención curativa por adenocarcinoma pancreático fue a 1, 3 y 5 años del 63, el 18 y el 8%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 18 meses, resultados comparables con los recogidos en la literatura^{7,19-22}. Los predictores favorables de supervivencia tras la resección del cáncer de páncreas fueron el grado histológico bien o moderadamente diferenciado del tumor y los ganglios linfáticos negativos, hallazgos también coincidentes con los ya publicados en otros estudios^{5,7,19,23-25}. Con respecto a la probabilidad de recurrencia tumoral, el grado histológico y el estadio N patológico fueron, nuevamente, los predictores con valor independiente. La mayor serie prospectiva que evalúa los factores pronósticos en el cáncer de páncreas es la del estudio ESPAC-1, en el cual sólo el grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos fueron identificados como factores pronósticos independientes^{6,26,27}.

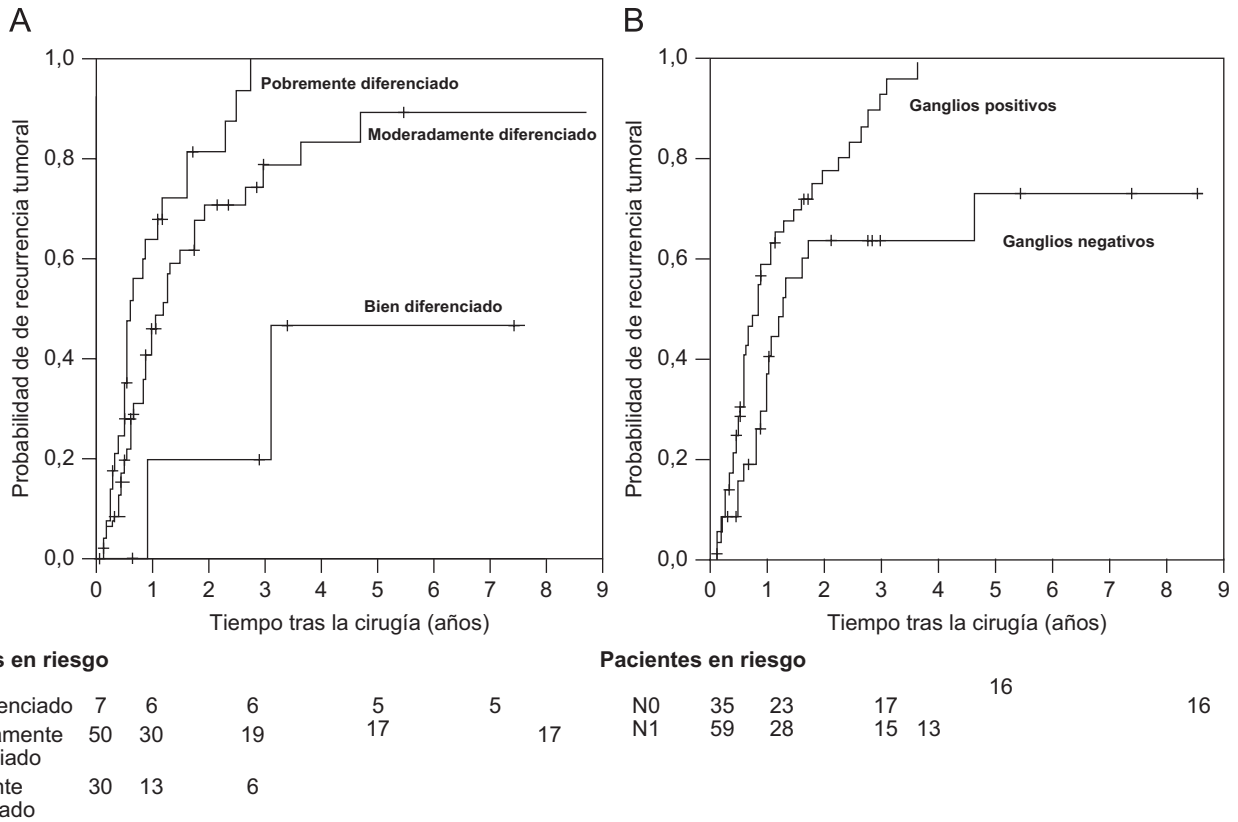


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de recurrencia tumoral tras la estratificación de los pacientes por grado histológico (A) y por estadio N patológico (B).

Los resultados obtenidos en este estudio confirman los datos previos que apuntan a que los factores patológicos son indicadores muy importantes de la supervivencia a largo plazo de estos pacientes^{19,25,28,29}. El grado histológico bien o moderadamente diferenciado fue un factor pronóstico favorable tanto en el análisis univariable como en el multivariable. Es un método que sirve para determinar la biología inherente del tumor y predice su agresividad. Aunque el sistema de grados de la OMS requiere alguna experiencia, su importancia pronóstica es alta si se considera adecuadamente la naturaleza heterogénea del tumor²⁵. Las metástasis ganglionares fueron el otro determinante de la supervivencia a largo plazo y la recurrencia tumoral en este estudio. Es importante resaltar que hasta el 70% de los pacientes con cáncer de páncreas fueron infraestadificados por la TC abdominal helicoidal y la ecoendoscopia digestiva, en comparación con el estadio TNM patológico. El motivo fundamental de esta infraestadificación preoperatoria fue la falta de detección de los ganglios linfáticos metastásicos, lo que demuestra lo extremadamente difícil de su evaluación preoperatoria. Ahora sabemos que las micrometástasis en los ganglios linfáticos no son infrecuentes, incluso en cánceres pancreáticos de pequeño tamaño, lo que explica la relativa poca sensibilidad de las diferentes pruebas de imagen para su detección³⁰. Recientemente, con la utilización de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis de los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción fue posible detectar micrometástasis en los ganglios linfáticos regionales y en el hígado³¹. Por otra parte, los resultados de los estudios que han comparado la pancreatoduodenectomía estándar con la pancreatoduodenectomía con linfadenectomía extensa indican que esta última conlleva una mortalidad equivalente pero con más morbilidad³². Por tanto, parece claro que la mejoría en los resultados vendrá de la mano de un diagnóstico

cada vez más precoz y del desarrollo de nuevas terapias sistémicas, más que de la ampliación de la resección ganglionar.

El estado de los márgenes de resección microscópicos (R1 frente a R0) fue otro factor pronóstico importante en estudios previos^{19,33}. En el ESPAC-1 se observó una firme relación con el grado histológico y con la afectación de los ganglios linfáticos, pero no fue un factor pronóstico independiente⁶. En nuestro estudio, 50 (53%) pacientes tenían los márgenes de resección positivos a pesar de haberse eliminado el tejido retroperitoneal. El estado de los márgenes de resección se aproximó a la significación estadística en nuestro análisis de supervivencia, pero no fue un factor pronóstico independiente. De hecho, la localización de la recurrencia tumoral en nuestra serie fue más frecuente en el hígado que en el área pancreática. De lo anterior se puede especular que los cirujanos pueden contribuir sólo parcialmente al control local de la enfermedad, resecando lo máximo posible las estructuras retropancreáticas, y que el estado R1, es decir, márgenes afectados de manera microscópica tras la cirugía, parece representar una mayor agresividad biológica del tumor, más que un mero factor técnico.

En conclusión, el presente estudio confirma que el grado histológico y el estadio N patológico predicen el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tras una resección quirúrgica con intención curativa. En cualquier caso, los factores pronósticos favorables no significan, desgraciadamente, la curación del enfermo, ya que la probabilidad de recurrencia sigue siendo muy alta incluso a los 5 años³⁴. Ningún subgrupo de pacientes tiene un buen pronóstico y, por tanto, la utilidad actual de los factores pronósticos en los pacientes con cáncer de páncreas resecable es limitada. Sólo la identificación de los procesos moleculares implicados en la carcinogénesis pancreática permitirá en un futuro prevenir el cáncer de páncreas y poder diseñar nuevas alternativas terapéuticas.

Financiación

El Dr. A. Soriano-Izquierdo está becado por la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (Junta Provincial de Albacete).

Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
- Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg.* 1996;223:506-11.
- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2004;363:1049-57.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:567-79.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, European Study Group for Pancreatic Cancer, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2001;234:758-68.
- Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003;237:74-85.
- Takai S, Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Sugimoto N, Tsuji K, et al. Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: a retrospective, single-institution experience. *Pancreas.* 2003;26:243-9.
- Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg.* 2004;198:722-31.
- Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, Kinoshita T, Ochiai A, Shimizu N. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Cancer Sci.* 2005;96:858-65.
- Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery.* 2006;139:288-95.
- Moon HJ, An JY, Heo JS, Choi SH, Joh JW, Kim YI. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2006;32:37-43.
- Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas.* 2006;32:271-5.
- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1199-210.
- Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, Yang YM, Zhao JX, Huang YT, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J Surg.* 2007;31:137-43.
- Pancreas A. AJCC cancer staging manual. 6.^a ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997;226:248-57.
- Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA. Periapillary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 1998;227:821-31.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg.* 1995;221:721-31.
- Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 1996;223:273-9.
- Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg.* 1999;65:618-23.
- Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Forestieri P, et al. Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol.* 2000;73:212-8.
- Kloppel G, Lingenthal G, Von Bulow M, Kern HF. Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinico-histopathological correlation in a series of 75 cases. *Histopathology.* 1985;9:841-56.
- Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993;165:68-72.
- Luttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Kloppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol.* 2000;191:154-61.
- Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM, Koelemay MJ, Van Leeuwen DJ, De Wit LT, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer.* 1995;75:2069-76.
- Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg.* 2002;6:763-9.
- Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg.* 2003;27:324-9.
- Wenger FA, Peter F, Zieren J, Steiert A, Jacobi CA, Muller JM. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg.* 2000;17:29-35.
- Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, De Caralt MT, Gines MA, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:492-501.
- Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, Shimada K, Yamamoto J, Tokuyue K, et al. Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol.* 2000;27:217-24.
- Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. *Gastroenterology.* 2005;128:1626-41.
- Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1996;77:640-5.
- Kawesha A, Ghaneh P, Andren-Sandberg A, Ograed D, Skar R, Dawiskiba S, et al. K-ras oncogene subtype mutations are associated with survival but not expression of p53, p16(INK4A), p21(WAF-1), cyclin D1, erbB-2 and erbB-3 in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2000;89:469-74.