



Original

Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica (parte 2). Seguimiento a largo plazo tras 204 casos

Juan Fabregat^a, Juli Busquets^{a,*}, Núria Peláez^a, Rosa Jorba^a, Francisco García-Borobia^a, Cristina Masuet^b, Carlos Valls^c, Sandra Ruiz-Osuna^c, Teresa Serrano^d, Maica Galán^e, María Cambray^f, Berta Laquente^e, Emilio Ramos^a y Antoni Rafecas^a

^aServicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bServicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^cServicio Radiodiagnóstico, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^dServicio Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^eServicio Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^fServicio de Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2010

Aceptado el 7 de septiembre de 2010

On-line el 28 de octubre de 2010

Palabras clave:

Cáncer de páncreas

Adenocarcinoma pancreático

Duodenopancreatectomía cefálica

Cirugía oncológica del páncreas

Supervivencia a largo plazo

RESUMEN

Objetivo: Definir factores pronóstico de supervivencia a largo plazo tras la duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma pancreático.

Introducción: La cirugía es el tratamiento aceptado en el adenocarcinoma de páncreas cefálico, sin embargo la supervivencia a largo plazo sigue siendo baja.

Material y métodos: Hemos recogido la experiencia en el tratamiento del adenocarcinoma de cabeza de páncreas (ADCP) en el Hospital Universitari de Bellvitge mediante duodenopancreatectomía cefálica (DPC) desde 1991 hasta 2007.

Resultados: Se realizaron 204 DPC por ADCP. El estudio histológico evidenció que el tumor resecado tenía un tamaño superior a 3 cm. en 70, con permeación linfática en un 73%, invasión perineural en 89% y afectación linfática en 71%. En 120 pacientes se resecaron más de 15 adenopatías. Tras la cirugía, se administró tratamiento adyuvante a 113 pacientes (60%). Se contabilizaron 148 fallecimientos (73%), estando vivos al cierre del mismo 55 (27%). La supervivencia actual media fue de 2,54 años (IC95% 2,02-3,07) y la supervivencia actuarial a 5 años de 13,55% (IC95% 7,69-19,41).

El estudio de factores de riesgo de mortalidad reveló que el sexo femenino ($p=0,005$), la ausencia de transfusión perioperatoria ($p=0,003$), la resección de más de 15 adenopatías en la intervención ($p=0,004$) y la administración de tratamiento adyuvante ($p=0,004$) comportaron mejor pronóstico a largo plazo. El estudio multivariante demostró que transfusión y sexo fueron las variables de interés.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbusquets@bellvitgehospital.cat (J. Busquets)

Conclusiones: La cirugía del adenocarcinoma de cabeza de páncreas debe incluir una linfadenectomía suficiente y debe realizarse con baja morbilidad y sin necesidad de transfusión perioperatoria.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases

A B S T R A C T

Keywords:

Pancreatic cancer
Pancreatic adenocarcinoma
Cephalic duodenopancreatectomy
Pancreas cancer surgery
Long term survival

Introduction: Surgery is the accepted treatment in adenocarcinoma of the head of the pancreas; however, the long-term survival continues to be low. The aim of this study is to define prognostic factors of long-term survival after cephalic duodenopancreatectomy due to pancreatic adenocarcinoma.

Material and methods: We have collected data on the treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas (ADHP) by means of a cephalic duodenopancreatectomy (CDP) performed in the Bellvitge University Hospital (Barcelona) from 1991 to 2007.

Results: A total of 204 CDP due to ADHP were performed. The histology showed that the resected tumour was larger than 3 cms in 70 cases, with lymphatic infiltration in 73%, perineural invasion in 89%, and lymphatic involvement in 89%. More than 15 lymph nodes were resected in 120 patients. A total of 113 (60%) patients received adjuvant treatment after surgery. There were 148 (73%) deaths, of which 55 (27%) were alive at closure. The actual mean survival was 2.54 years (95% CI; 2.02-3.07) and an actuarial survival at 5 years of 13.55% (95% CI; 7.69-19.41).

The study of mortality risk factors showed that, female gender, absence of peri-operative transfusion ($p=0.003$), the resection of more than 15 lymph nodes during the operation ($P=0.004$), and the administration of adjuvant treatment ($p=0.004$) had a better long-term prognosis. The multivariate analysis showed that transfusion and gender were the most significant variables.

Conclusions: Surgery of head of the pancreas adenocarcinoma must include an adequate lymphadenectomy, and must be performed with a low morbidity and without the need of a peri-operative transfusion.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de páncreas sigue siendo un problema importante de salud, siendo la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer, y afectando a 8-10 casos por 100.000 habitantes/año^{1,2}. Es especialmente alarmante comprobar que la incidencia es muy similar a la mortalidad anual, es decir, el número de enfermos nuevos por año es similar a los fallecimientos. Como vemos, la supervivencia del cáncer de páncreas es baja, según algunos grupos entre el 0,4 al 4% a los 5 años^{3,4}. Actualmente, está aceptado que la resección quirúrgica aumenta la supervivencia en pacientes con enfermedad localizada, sin embargo tan solo entre un 10 y un 20% de los pacientes podrán ser intervenidos en el momento del diagnóstico⁵. Por otra parte, aunque el tratamiento adyuvante parece aumentar la supervivencia del paciente⁶⁻⁸, el esquema terapéutico no es uniforme y su beneficio es controvertido⁹⁻¹³. El objetivo de este estudio es revisar los resultados obtenidos en nuestro centro en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cabeza de páncreas y definir las variables que influyen supervivencia a largo plazo.

Material y métodos

Hemos recogido la experiencia en el tratamiento del adenocarcinoma de cabeza de páncreas (ADCP) en el Hospital Universitari de Bellvitge mediante duodenopancreatectomía cefálica (DPC) desde 1991 hasta 2007. Hemos registrado de forma prospectiva los datos demográficos, anatomopatológicos y de seguimiento de todos ellos.

Estudio preoperatorio

Dada la extensión temporal de la serie, la técnica del TC se ha modificado. Desde 1991 a 1994 se utilizó TC no helicoidal. Desde 1994 a 2004 se utilizó TC helicoidal de una corona. A partir de 2003 se utilizó el TC multidetector de 4, 16 y posteriormente 64 coronas. El drenaje biliar preoperatorio no se lleva a cabo de forma sistemática⁶ y únicamente se indica a aquellos pacientes con dudas sobre el manejo final o bien con una demora prevista de la cirugía superior a quince días. Ni la edad avanzada del paciente ni el tamaño tumoral han sido un motivo de contraindicación para la cirugía.

Los criterios de irreseccabilidad han sido la presencia de metástasis, invasión arterial (arteria mesentérica superior, arteria hepática o tronco celiaco), obliteración venosa o invasión de otros órganos por contigüidad (excepto duodeno)⁷. La definición de invasión arterial ha sido la presencia de contacto directo entre el tumor y el vaso arterial, aunque no sea superior al 50%. En cuanto a la afectación venosa, se considera invasión a un contacto superior al 50% entre el tumor y el vaso, y se considera irreseccable la obliteración de algún segmento del eje venoso portomesentérico¹⁴⁻¹⁷. El resto de afectaciones parietales venosas se han considerado para resección. La presencia de adenopatías a distancia contraindicó la resección quirúrgica^{18,19}. La presencia de adenopatías preaortocavales patológicas en el estudio preoperatorio implicó un análisis en fresco al inicio de la intervención, y en caso de afectación de las mismas se contraindicó la resección²⁰⁻²³.

Técnica quirúrgica y estudio anatomopatológico

En todos los pacientes se realizó una linfadenectomía estándar (tejido linfático peripancreático y periduodenal) ampliada al hilio hepático, margen derecho de arteria mesentérica superior y región preaortocava (fig. 1)^{24,25}. Para simplificar el estudio de los territorios de afectación ganglionar, definimos territorio local (loc) al peripancreático y territorio regional (reg) al interaortocaval^{18,26-30}.

El estudio anatomopatológico fue realizado por una misma patóloga con un especial interés en la patología, en todos los casos. La inclusión de dicha pieza siguió un estricto protocolo de los márgenes de resección, con análisis del margen retroperitoneal^{31,32} y del margen de sección del cuello pancreático, así como el análisis de los territorios ganglionares³³.

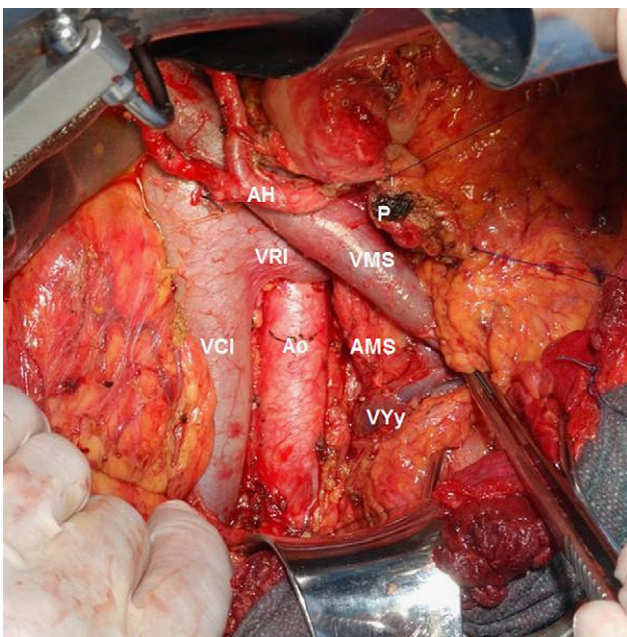


Figura 1 – Detalle linfadenectomía interaortocava y vena yeyunal. AH, arteria hepática. VRI, vena renal izquierda. VCI, vena cava inferior. Ao, aorta. P, sección cuello pancreático. VMS, vena mesentérica superior. AMS, arteria mesentérica superior. VYy, vena yeyunal.

Durante la intervención se remitió una sección de cuello pancreático para estudio en fresco. La afectación del mismo obligó a la ampliación de la pancreatomecтомía, con análisis de nuevo y tercera resección o duodenopancreatomecтомía total si seguía persistiendo enfermedad³⁴.

Tratamiento adyuvante

En cuanto al tratamiento adyuvante, se indicó en los pacientes con factores anatomopatológicos de mal pronóstico, es decir la presencia de tumores con adenopatías afectas, invasión perineural, invasión vascular, o invasión venosa. Se ha administrado una pauta basada en 5-FU en infusión continua de 5 días en la 1.ª y 4.ª semanas de la radioterapia. Se administró radioterapia hasta alcanzar dosis de entre 50,4 y 59,4 Gray (Gy) dependiendo de la afectación, o no de los márgenes quirúrgicos¹⁰.

Estudio estadístico

Análisis descriptivo según medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) según criterios de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov). Posteriormente se realizó un estudio comparativo entre variables cualitativas según Chi-cuadrado o Fisher y variables cuantitativas según test de t de Student o U de Mann Whitney. Se realizó un análisis de Kaplan Meier para determinar la supervivencia global y sus factores predictores, y aquellas variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa en el test de log-rank ($p < 0,05$) sin interacción fueron consideradas en un modelo de regresión de Cox. La bondad de ajuste de los modelos multivariantes comentados previamente fue estudiada según Hosmer-Lemeshow y Area Under Curve (AUC). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0[®], y el valor estadísticamente significativo considerado fue de p -valor $< 0,05$ en todos los casos.

Resultados

Detalles demográficos

Se realizaron 204 DPC por ADCP en nuestro centro durante el período 1991 a 2007. En cuanto a los datos demográficos, la edad de los pacientes fue superior a los 70 años en 57 casos (28%), y en su mayoría fueron hombres (62%) (tabla 1).

Técnica quirúrgica y estudio anatomopatológico

La técnica quirúrgica empleada con más frecuencia fue la resección de la cabeza del páncreas con gastrectomía en un 58% de los casos (DPDW) a pesar que la preservación del píloro se llevó a cabo en 66 DPCPP, (33%). Se realizó resección de vena porta o VMS en 35 pacientes (17%) y la afectación del margen obligó a completar la pancreatomecтомía total (PT) en 8 casos (4%). Se asoció una linfadenectomía extendida (DPCWR2, resección de adenopatías en territorios tronco celiaco y lado izquierdo de Arteria Mesentérica Superior) a 11 pacientes (5%), técnica que fue abandonada debido a la elevada morbilidad (tabla 1).

Tabla 1 – Características de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica. Hospital Universitari de Bellvitge, 1991-2007

Variables	n	%	n	%
Sexo (hombre/mujer)	127	62	77	38
Edad (<70/>70 años)	147	72	57	28
A.S.A. (I-II/III)	138	69	62	31
CREP (sí/no)	43	21	158	79
Técnica quirúrgica (DPCW-DPCWR2-DPCPP-PT) (n/%)	119	58	11	5
Resección vena (sí/no)	35	17	169	83
Presencia de complicación (sí/no)	91	45	112	55
Reintervención quirúrgica	14	7	120	70
Mortalidad postoperatoria (sí/no)	14	7	190	93
Transfusión primeras 48 h (sí/no)	141	72	53	28
Tamaño tumoral (<30 mm/>30 mm)	134	65	70	35
Territorio ganglionar invadido (loc/reg/loc-reg) (n/%)	109	77	3	2
N.º adenopatías resecaadas (≤15/>15)	75	39	120	61
Permeación linfática (sí/no)	139	73	52	27
Invasión perineural (sí/no)	154	89	19	11
Invasión vascular (sí/no)	74	40	114	60
Grado de diferenciación tumoral (lev/mod/sev) (n/%)	11	7	129	76
Afectación adenopática tumoral (sí/no)	145	71	58	29
Metástasis sincrónicas (sí/no)	11	60	190	94
Invasión márgenes de resección (sí/no)	36	18	167	82
Invasión margen retroperitoneal (mesouncinado) (sí/no)	7	4	186	96
Invasión cuello pancreático (sí/no)	11	6	183	94
Tratamiento adyuvante (sí/no)	113	60	77	40
Estado actual (vivo/muerto)	55	27	148	73

DPCPP: duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica; DPCW: duodenopancreatectomía cefálica con gastrectomía; DPCWR2: duodenopancreatectomía cefálica con gastrectomía y linfadenectomía extendida a tronco celíaco y arteria mesentérica superior; lev: leve; loc: local; loc-reg: local y regional; mod: moderada; PT: pancreatectomía total; reg: regional; sev: severa.

El estudio histológico evidenció que el tumor resecado tenía un tamaño superior a 3 cm en 70 (35%) con un tamaño mediano de 29 mm (10-75). Definimos dos grupos de pacientes según el número de adenopatías resecado, con identificación de 15 ganglios o menos (76/38%) y con más de 15 ganglios (120/62%). En cuanto al número medio de ganglios resecado por paciente según el grupo, fue de 10,1 vs, 25 ($p < 0,001$). Y la media de adenopatías afectas por paciente fue de 1,7 vs 3,2 ($p = 0,001$), con una ratio ganglios afectos/resecados de 0,17 vs 0,13 ($p = 0,05$). Por tanto, la ratio ganglios afectos/resecados fue superior entre aquellos pacientes con resección de pocos ganglios. La afectación ganglionar (pN1) fue similar entre los pacientes con resección ganglionar de más o menos de 15 adenopatías. Un total de 51/76 (67%) pacientes presentaban afectación ganglionar en el grupo con resección de menos de 15 adenopatías, y 90/120 (75%) del grupo con resección de más de 15 adenopatías (n.s.). Tampoco hubo diferencias entre el grupo ganglionar resecado (local o regional).

Los tumores presentaban signos patológicos de mal pronóstico en la mayoría de casos, como son la permeación linfática (73%), invasión perineural (89%), y afectación linfática (71%). Asimismo, se evidenciaron signos dudosos de afectación a distancia en 11 pacientes (6%), con un resultado peroperatorio negativo. Por último, la afectación de alguno de los márgenes de resección se detectó en 36 (18%) (tabla 1).

Seguimiento a largo plazo

Tras la cirugía se remitieron los pacientes a los servicios de oncología médica y oncología radioterápica, administrando

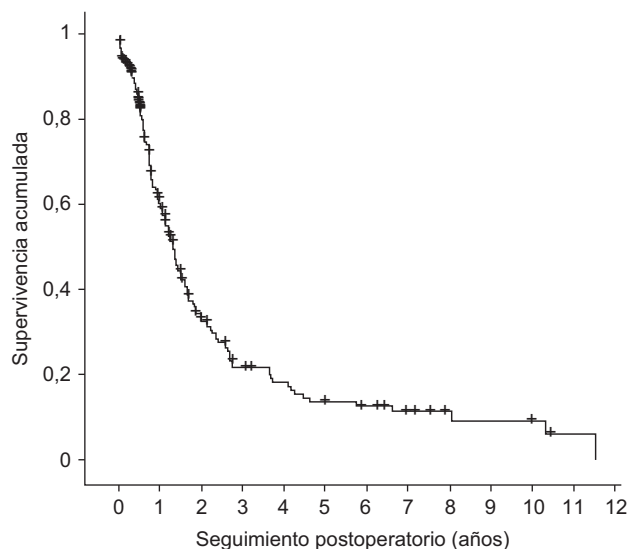


Figura 2 – Supervivencia actuarial tras duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma pancreático. Hospital Universitari de Bellvitge, 1991-2007.

tratamiento adyuvante a 113 pacientes (60%). Durante el seguimiento se contabilizaron 148 fallecimientos (73%), estando vivos al cierre del mismo 55 enfermos (27%). La supervivencia actual media fue de 2,54 años (IC95% 2,02-3,07) y una mediana de 1,33 años (IC95% 1,15-1,51); la supervivencia actuarial al año fue del 60%, de los 3 años del 21%, y a los 5 años de 13,55% (IC95% 7,69-19,41) (fig. 2).

El estudio de factores de riesgo de mortalidad reveló que el sexo femenino ($p=0,005$), la ausencia de transfusión perioperatoria ($p=0,003$), la resección de más de 15 adenopatías en la intervención ($p=0,004$), y la administración de tratamiento adyuvante ($p=0,004$) comportaron un mejor pronóstico del paciente a largo plazo. El estudio multivariante demostró que únicamente la transfusión y el sexo fueron variables de interés. Ninguno de los datos anatomopatológicos estudiados fueron determinantes en la evolución del enfermo (tabla 2). Por último, analizamos la distribución de pacientes según el margen de resección y el tratamiento adyuvante, y fue similar. Así, un 60% de pacientes con margen afecto y un 59% con margen libre recibió tratamiento concomitante (n.s.). En cuanto al seguimiento a largo plazo, tampoco hubo diferencias en la supervivencia según el estudio del margen de resección.

Discusión

El adenocarcinoma de páncreas comporta una supervivencia nefasta en las series publicadas hasta el momento, con una supervivencia similar a la presentada^{23,35-39}. En este desolador escenario, el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia del paciente ha sido la cirugía, con un controvertido apoyo de la quimioterapia y la radioterapia^{13,40,41}.

Los factores pronósticos demostrados que influyen en la supervivencia del adenocarcinoma de páncreas son numerosos. Algunos de ellos se refieren a la biología tumoral, como la diferenciación celular⁴², ploidia celular⁴³, densidad microvascular⁴⁴, tamaño de la lesión^{42,45}, invasión vascular^{45,46}, o invasión linfática en el momento de la resección^{47,48}. En cuanto a la cirugía, la transfusión durante el curso perioperatorio^{45,42} o la experiencia del centro hospitalario^{49,50} son variables que también influyen en el pronóstico del paciente tras la intervención. Sin embargo, la influencia de lo acontecido durante el período perioperatorio sobre la supervivencia no es bien conocida. Recientemente, se han relacionado la presencia de complicaciones postoperatorias con la disminución de la supervivencia^{34,51}. En el presente estudio no hemos podido confirmar dichos hallazgos.

Transfusión de hemoderivados y supervivencia del paciente

La transfusión de hemoderivados en el postoperatorio de cirugía oncológica del cáncer de colon o metástasis hepáticas empeora el pronóstico del paciente⁵². En cuanto a la cirugía del cáncer de páncreas, inicialmente varios grupos pusieron de manifiesto la pérdida sanguínea intraoperatoria como factor pronóstico tanto en análisis univariantes^{19,53} como multivariantes^{39,51,54}. Paralelamente, la transfusión durante el período perioperatorio se relacionó como factor a tener en cuenta en la supervivencia de estos pacientes⁵⁵. Así, tanto en series ya antiguas⁵⁶ como recientes^{55,57,58} señalan la transfusión como factor negativo. Durante el seguimiento, evidenciamos que el 77% de los 141 pacientes trasfundidos fallecieron, frente al 54% de los 53 pacientes no trasfundidos, diferencia estadísticamente significativa. Parece demostrado que la administración de hemoderivados influye también

en el pronóstico del cáncer de páncreas. La meticulosidad durante la intervención podrá implicar una menor hemorragia intraoperatoria, y ésta debería ser una de las prioridades de los cirujanos que se dediquen al tratamiento de este tipo de tumores.

Papel de la linfadenectomía en el pronóstico a largo plazo

En nuestra experiencia, la resección de más de 15 adenopatías ha sido un factor que comporta mayor supervivencia en el estudio univariante, sin embargo no parece ser definitivo puesto que el estudio multivariante lo descarta. De forma contraria, Pawlik⁴⁸ demostró cómo la resección de más de 15 adenopatías y el «ratio adenopatías resecaadas/afectas» era importante en la supervivencia del paciente. Ahora bien, en el momento actual sigue habiendo controversia acerca del beneficio de linfadenectomías extendidas. Estudios randomizados publicados no han podido demostrar diferencias con linfadenectomías extendidas^{19,26,42,59,60}. Ante la falta de unanimidad y falta de evidencia científica al respecto, en nuestro centro optamos por realizar una linfadenectomía estándar ampliada. Es decir, incluimos el grupo ganglionar retroperitoneal, y evitamos la linfadenectomía alrededor del tronco celiaco y del borde izquierdo de la arteria mesentérica superior. Dicha técnica, aunque aumenta discretamente el tiempo quirúrgico, no parece implicar mayor morbilidad posquirúrgica y puede comportar un aumento en la supervivencia de los pacientes según algunos grupos, al aumentar el número de adenopatías resecaadas⁴⁸.

Tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas

El papel del tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas sigue siendo motivo de polémica ya que la mayor parte de los datos disponibles sobre ensayos clínicos aleatorizados tienen una potencia estadísticamente insuficiente, y proporcionan resultados contradictorios. En los primeros estudios del GISTC⁹ en 1985, se demostró una ventaja en supervivencia y se estableció la quimioterapia basada en 5-FU y radioterapia como tratamiento adyuvante estándar en los Estados Unidos. Posteriormente, el estudio de la EORTC¹⁰ confirmó esos resultados con tendencia a una mejor supervivencia, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Ya en el año 2001, el grupo europeo ESPAC llevó a cabo el ensayo ESPAC-1 en el que se concluyó que la quimioradioterapia era inefectiva y que todos los pacientes deberían recibir quimioterapia adyuvante¹³. Recientemente, el estudio CONKO-001 ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad a 4 años muy superior en los pacientes del grupo Gemcitabina frente al grupo Control⁶¹. Por último, en el ensayo RTOG-9704 se objetivó una mejora en el brazo Gemcitabina frente al brazo 5-FU en la supervivencia mediana (20,6 meses frente a 16,9 meses), y en la supervivencia a 3 años (32% frente a 21%; $p=0,03$)⁶². En realidad, los resultados de los dos últimos estudios no resuelven la controversia referente al óptimo tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas. Sí se podría deducir, que los esquemas basados en Gemcitabina representan la alternativa de tratamiento adyuvante más adecuada para los pacientes con ADCP resecaado, al igual que las bases para el diseño de ensayos clínicos futuros. Nuestro estudio pone de manifiesto la utilidad del tratamiento

Tabla 2 – Análisis de factores de riesgo de mortalidad a largo plazo tras duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma pancreático. Se reflejan el número de pacientes por variable (n) que fallecen durante el seguimiento y el porcentaje respecto al número de pacientes total según la variable (%)

Variables	Mortalidad a largo plazo				
	n	%	Análisis univariante (p)	Análisis multivariante (p; OR [IC 95%])	
Sexo	Hombre	92	73	0,005	0,01; 2,6 (1,1-5,9)
	Mujer	42	54		
Edad (años)	<70	101	70	n.s.	n.s.
	>70	33	58		
A.S.A.	I-II	92	66	n.s.	
	III	39	63		
CREP	Sí	23	54	n.s.	
	No	109	69		
Técnica quirúrgica	DPCW	74	62	n.s.	
	DPCWR2	9	81		
	DPCPP	47	71		
	PT	4	50		
Resección vena	Sí	21	60	n.s.	
	No	113	70		
Wirsung	FINO	49	57	n.s.	
	ANCHO	47	68		
Páncreas	BLANDO	37	61	n.s.	
	DURO	59	62		
Anastomosis pancreático-yeyunal (py)	DM	67	62	0,004	n.s.
	no DM	60	74		
Duración intervención (min)	<360	50	65	n.s.	
	>360	67	64		
Presencia de complicación	Sí	56	61	n.s.	
	No	78	69		
Transfusión primeras 48 horas	Sí	104	73	0,003	0,01; 2,9 (1,2-6,7)
	No	26	49		
Tamaño tumoral (mm)	<30	83	61	n.s.	
	>30	49	70		
Territorio ganglionar invadido	loc	75	68	n.s.	
	reg	3	100		
	loc-reg	18	60		
Adenopatías resecaadas	≤15	57	76	0,004	n.s.
	>15	73	60		
Permeación linfática	Sí	93	67	n.s.	
	No	31	68		
Invasión perineural	Sí	98	63	n.s.	
	No	13	68		
Invasión vascular	Sí	48	64	n.s.	
	No	73	64		
Grado de diferenciación tumoral	lev	6	54	n.s.	
	mod	78	60		
	sev	22	75		
Afectación adenopática	Sí	95	66	n.s.	
	No	39	67		
Metástasis sincrónicas	Sí	9	81	n.s.	
	No	125	65		
Invasión márgenes de resección	Sí	23	64	n.s.	
	No	111	66		
Invasión margen retroperitoneal (mesouncinado)	Sí	5	71	n.s.	
	No	125	67		
Invasión cuello pancreático	Sí	9	81	n.s.	
	No	121	66		
Tratamiento adyuvante (sí/no)	Sí	75	66	0,004	n.s.
	No	53	68		

DM: ducto-mucosa; DPCPP: duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica; DPCW: duodenopancreatectomía cefálica con gastrectomía; DPCWR2: duodenopancreatectomía cefálica con gastrectomía y linfadenectomía extendida a tronco celiaco y arteria mesentérica superior; lev: leve; loc: local; loc-reg: local y regional; mod: moderada; PT: pancreatectomía total; reg: regional; sev: severa.

adyuvante, en el estudio univariante de supervivencia a largo plazo.

Conclusión

A la vista de nuestros resultados creemos que la cirugía oncológicamente completa debería incluir la linfadenectomía de los territorios peripancreáticos y retroperitoneal, y debería realizarse con baja morbilidad³⁴ y sin transfusión perioperatoria.

Existe un amplio consenso en la literatura en cuanto al beneficio a corto y largo plazo en realizarse esta cirugía en centros con elevado volumen^{49,50,63-65}. Incluso algunas guías clínicas aconsejan la realización de esta cirugía únicamente en centros que practiquen más de 20 DPC/año⁶⁶⁻⁶⁹. La creación de equipos multidisciplinares en dichos centros es un factor clave en la mejora de resultados en el tratamiento de pacientes con ADCP⁷⁰.

En una reciente editorial, Bradley⁶³ reflexiona sobre el concepto «curación» en el cáncer de páncreas, remarcando la diferencia entre supervivencia actual y supervivencia actuarial en referencia a esta patología. Tras revisar todas las series que reportasen resultados de supervivencia actual, y con un seguimiento largo (a 5 y 10 años) señala que únicamente 177 y 51 pacientes, respectivamente, siguen vivos tras la cirugía. Ello supone una supervivencia actual inferior al 10% a los 5 años e inferior al 3% a los 10 años, similar a nuestra experiencia. La mejoría de resultados a largo plazo probablemente está condicionada al desarrollo de tratamientos adyuvantes más efectivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg.* 1995;82:111-5.
- Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 1999;189:1-7.
- Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Professor JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg.* 1995;82:111-5.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2003;53:5-26.
- Abrams RA, Yeo CJ. Combined modality adjuvant therapy for resected periampullary pancreatic and nonpancreatic adenocarcinoma: a review of studies and experience at The Johns Hopkins Hospital, 1991-2003. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13:621-38.
- Brennan MF. Adjuvant therapy following resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13:555-66.
- Abrams RA. Adjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma: what have we learned since 1985? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4 Suppl):3-9.
- Okusaka T, Kosuge T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas.* 2004;28:301-4.
- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985;120:899-903.
- Klinkenbijnl JH, Jeekel H, Sahmoud T. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230:776-84.
- Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater - results of a controlled, prospective, randomised multicenter study. *Eur J Cancer.* 1993;29A:698-703.
- Takada T, Amano H, Yasuda Hea. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? a phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreatico-biliary carcinoma. *Cancer.* 2002;95:1685-95.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10.
- Valls C. Obstructive Jaundice: diagnostic and therapeutic management. *J Radiol.* 2006;87(4 Pt 2):460-78.
- Valls C, Andia E, Sánchez A, Fabregat J, Pozuelo O, Quintero JC, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:821-6.
- Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Inoue S, Takagi H. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery.* 1995;117:50-5.
- Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Furukawa H, Sasaki Y, Fujita M, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg.* 1992;215:231-6.
- Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Furukawa H, Nakamori S, et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Surgery.* 1997;121:244-9.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Coleman J, Sauter PK, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg.* 1999;229:613-22. discussion 622-614.
- Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. *World J Surg.* 2007;31:147-54.
- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004;91:586-94.
- Lillemoe KD, Pitt HA. Palliation. *Surgical and otherwise.* *Cancer.* 1996;78(3 Suppl):605-14.
- Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer.* 2002;26:176-275.
- Li S, Zhuang GY, Pei YQ, Li CY, Wang JL, Ding W, et al. Extended local resection for treatment of periampullary carcinoma of vater. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3:303-6.
- McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for

- adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD001964.
26. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002;236:355-66. discussion 366-8.
 27. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240:738-45.
 28. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Coleman J, et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:1-9. discussion 9-11.
 29. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva Chir*. 2004;59:151-63.
 30. Hirano S, Kondo S, Ambo Y, Tanaka E, Morikawa T, Okushiba S, et al. Outcome of duodenum-preserving resection of the head of the pancreas for intraductal papillary-mucinous neoplasm. *Dig Surg*. 2004;21:242-5.
 31. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch*. 1998;433:237-42.
 32. Westgaard A, Tafford S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer*. 2008;8:5.
 33. Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, Lee JE, Ames FC, Fenoglio CJ, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. *Pancreas*. 1996;12:373-80.
 34. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1338-45. discussion 1345-1336.
 35. Soriano-Izquierdo A, Castells A, Pellise M, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt TM, et al. Hospital registry of pancreatic tumors. Experience of the Hospital Clinic in Barcelona (Spain). *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:250-5.
 36. Boadas J, Balart J, Capella G, Lluís F, Farre A. Survival of cancer of the pancreas. Bases for new strategies in diagnosis and therapy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2000;92:316-25.
 37. Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, Levi S, López-Boado MA, Navarro S. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1607-21. discussion 1621-1602.
 38. Sabater L, Calvete J, Aparisi L, Cánovas R, Muñoz E, Añón R, et al. Neoplasias de páncreas y periampulares: morbimortalidad, resultados funcionales y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp*. 2009;3:159-66.
 39. 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.
 40. Evans DB, Hess KR, Pisters PW. ESPAC-1 trial of adjuvant therapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. 2002;236:694. author reply 694-696.
 41. Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA, Crane CH, Pisters PW, Evans DB. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. *Oncologist*. 2002;7:34-45.
 42. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg*. 1998;228:508-17.
 43. Allison DC, Bose KK, Hruban RH, Piantadosi S, Dooley WC, Boitnott JK, et al. Pancreatic cancer cell DNA content correlates with long-term survival after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1991;214:648-56.
 44. Fujioka S, Yoshida K, Yanagisawa S, Kawakami M, Aoki T, Yamazaki Y. Angiogenesis in pancreatic carcinoma: thymidine phosphorylase expression in stromal cells and intratumoral microvessel density as independent predictors of overall and relapse-free survival. *Cancer*. 2001;92:1788-97.
 45. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg*. 1991;161:120-4. discussion 124-125.
 46. Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H, Maeda D, Murai S, Yamataka K, et al. Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations. *World J Surg*. 1995;19:653-9. discussion 660.
 47. Pawlik TM, Abdalla EK, Barnett CC, Ahmad SA, Cleary KR, Vauthey JN, et al. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2005;140:584-9. discussion 589-591.
 48. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007;141:610-8.
 49. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999;125:250-6.
 50. Birkmeyer JD, Warshaw AL, Finlayson SR, Grove MR, Tosteson AN. Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999;126:178-83.
 51. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:52-60.
 52. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH, Chang AE. Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 1988;208:679-87.
 53. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1995;222:580-8. discussion 588-592.
 54. Kazanjian KK, Hines OJ, Duffy JP, Yoon DY, Cortina G, Reber HA. Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss. *Arch Surg*. 2008;143:1166-71.
 55. Ueda M, Endo I, Nakashima M, Minami Y, Takeda K, Matsuo K, et al. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World J Surg*. 2009;33:104-10.
 56. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244:931-7. discussion 937-939.

57. Yeh JJ, Gonen M, Tomlinson JS, Idrees K, Brennan MF, Fong Y. Effect of blood transfusion on outcome after pancreaticoduodenectomy for exocrine tumour of the pancreas. *Br J Surg*. 2007;94:466-72.
58. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Impact of adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:85-92.
59. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;138:618-28. discussion 628-630.
60. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma—part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1191-204. discussion 1204-1196.
61. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297:267-77.
62. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299:1019-26.
63. Bradley 3rd EL. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: the emperor has no clothes? *Pancreas*. 2008;37:349-51.
64. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg*. 1995;221:43-9.
65. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Hospital volume influences outcome in patients undergoing pancreatic resection for cancer. *West J Med*. 1996;165:294-300.
66. Nordback L, Parviainen M, Raty S, Kuivanen H, Sand J. Resection of the head of the pancreas in Finland: effects of hospital and surgeon on short-term and long-term results. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1454-60.
67. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005;54 (Suppl 5): v1-16.
68. NCCN practice guidelines for pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(11A): 41-55.
69. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 1999;117: 1464-84.
70. Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:836-47.