

Recomendaciones para el tratamiento del carcinoma de páncreas en Latinoamérica

CHRISTIAN CAGLEVIC^{1,2,6,38,39}, JORGE GALLARDO^{3,4,6,38,39}, MARCELA DE LA TORRE^{5,6,38,39}, MAURICIO MAHAVE^{1,6,38,39}, BETTINA MÜLLER^{6,7,38,39}, SEBASTIÁN SOLE^{6,8,38,39}, YURI MOSCOSO^{6,9,39}, HERNÁN DE LA FUENTE^{6,10,39}, JUAN CARLOS ROA^{6,11,39}, SEBASTIÁN HOEFLER^{12,38,39}, JEAN M. BUTTE^{12,13,38,39}, PABLO GONZÁLEZ M.^{14,38,39}, JUAN MANUEL O'CONNOR^{15,39}, JAVIERA TORRES^{11,39}, VERÓNICA PÉREZ ENCALADA^{16,39}, DANIEL ALARCÓN GANO^{17,39}, LUIS UBILLOS^{18,39}, CHRISTIAN ROLFO^{19,39}, ALEJO LINGUA^{20,39}, CONSUELO DÍAZ ROMERO^{21,39}, ALEJANDRO PADILLA ROSCIANO^{22,39}, VIVIANA CUARTERO^{23,39}, GERMÁN CALDERILLO RUIZ^{24,39}, GILBERTO SCHWARTSMANN^{25,39}, XAVIER KON JARA^{26,39}, ANDRÉS ANDRADE G.^{25,27,39}, LUIS MAS LÓPEZ^{28,39}, OLGA BARAJAS^{1,29,39}, MARCELA CARBALLIDO^{30,39}, HANNES LEMBACH^{31,39}, LENA MORILLAS G.^{32,39}, ENRIQUE ROCA^{33,39}, JOSÉ LOBATÓN^{34,39}, PAOLA MONTENEGRO B.^{35,39}, ANDRÉS YEPES^{36,39} Y HUGO MARSIGLIA^{6,37,39}

¹Oncólogo Médico Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez; ²Director Científico Consenso de Páncreas SLAGO 2015; ³Oncólogo Médico, Fundación Chilena Desarrollo Oncología; Presidente SLAGO 2015, Presidente Fundación Cáncer Chile. Santiago de Chile, Chile; ⁴Radio-Oncólogo, Hospital Clínicas San José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires y Centro Especializado en Terapia Radiante, Buenos Aires, Argentina; ⁵Médico del Comité Organizador SLAGO 2015; ⁶Oncólogo Médico Instituto Nacional del Cáncer; ⁷Oncología Radioterapia, Clínica IRAM; ⁸Jefe de Unidad de Cuidados Paliativos, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez; ⁹Cirujano Oncólogo Digestivo, Clínica Santa María; ¹⁰Anatómo Patólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile; ¹¹Cirujano Oncólogo Digestivo Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile; ¹²Cirujano Oncólogo Digestivo, Departamento Cirugía Clínica Alemana. Santiago, Chile; ¹³Radio-Oncólogo Clínica Reñaca, Viña del Mar, Universidad de Valparaíso. Valparaíso Chile; ¹⁴Oncólogo Médico, Jefe de Sección de Tumores Gastrointestinales, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina; ¹⁵Oncóloga Médico, Hospital Solón Espinosa Ayala - SOLCA y Hospital Metropolitano de Quito, Quito; ¹⁶Oncólogo Clínico, Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Manabí. Ecuador; ¹⁷Oncólogo Médico, Profesor Adjunto del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay; ¹⁸Oncólogo Médico, Jefe de Unidad de Desarrollo Temprano de Drogas-Estudios Fase I, Hospital Universitario de Antwerp, Amberes, Bélgica; ¹⁹Oncólogo Clínico, Jefe de Área Oncología Digestiva, Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina-Instituto Médico Río Cuarto, Argentina; ²⁰Oncóloga Médico, Unidad Funcional de Tumores Digestivos, Instituto Nacional de Cancerología; ²¹Cirujano Oncólogo Digestivo, Departamento de Tumores Digestivos y Hepato-Pancreato-Biliares, Instituto de Cancerología. Ciudad de México, México; ²²Oncóloga Médico, Coordinadora del área de Gastroenterología Oncológica, Instituto Oncológico Ángel Roffo, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ²³Oncólogo Médico, Coordinador Unidad Funcional de Gastro-Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ²⁴Oncólogo Médico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Facultad de Medicina Universidad Federal de Río Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; ²⁵Cirujano Oncólogo, Hospital Solca Manabí, Ecuador; ²⁶Oncólogo Médico, Universidad del Azuay, Hospital Solca, Cuenca, Ecuador; ²⁷Oncólogo Médico, Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú; ²⁸Oncólogo Médico, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile; ²⁹Oncóloga Clínica, Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³⁰Cirujano Digestivo, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile; ³¹Oncóloga Médico, Centro de Enfermedades Neoplásicas ONCOVIDA, La Paz, Bolivia; ³²Oncólogo Clínico, Jefe de la Sección Oncología del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³³Oncólogo Médico, Clínica IMAT, Montería, Colombia; ³⁴Oncólogo Médico, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú; ³⁵Oncólogo Clínico, Fundación Colombiana de Cancerología, Clínica Vida, Medellín, Colombia; ³⁶Radio-Oncólogo, Director Médico Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile; ³⁷Participó en la elaboración del texto original del Consenso; ³⁸Participó en la revisión final del texto del Consenso

Correspondencia a:

*Christian Caglevic

Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez

Rancagua 878, Providencia, Santiago, Chile

E-mail: oncodemia@yahoo.com

caglevicc@falp.org

Recibido para su publicación: 22-11-2016

Acceptado para su publicación: 24-11-2016

RESUMEN

El carcinoma de páncreas (CP) es una enfermedad neoplásica letal al corto plazo dentro de los distintos tipos de carcinomas. En países desarrollados la supervivencia estimada no supera el 5 a 7% a 5 años de seguimiento.

Pese a los diversos intentos para mejorar la supervivencia de estos pacientes, los logros y el impacto real hasta el momento actual han sido mínimos si se los compara con los éxitos en el tratamiento de otros cánceres. Cifras de EE.UU. demuestran que la supervivencia a 5 años en estos pacientes fue del 3% para el periodo de 1975 a 1977 y que para el periodo de 2004 a 2010 estas cifras solamente alcanzaron el 7%. Además, la incidencia y la mortalidad del CP han tenido un incremento sostenido en el tiempo. En los EE.UU., en el 2015 el número de casos nuevos fue de 48,960 y la cifra estimada de defunciones en el mismo año fue de 40,560¹. En Latinoamérica desafortunadamente no hay estadísticas confiables en este aspecto, sin embargo existen algunos datos interesantes. Por ejemplo, en Chile la incidencia anual estimada de esta neoplasia es de 5.5 casos por 100,000 hombres y de 4.9 casos por 100,000 mujeres. La mortalidad por esta causa alcanzó en el 2012 aproximadamente 1,200 muertes, con una tasa de mortalidad de 5.8 por 100,000 habitantes hombres y de 5.6 por 100,000 habitantes mujeres. Si bien estas cifras posicionan al CP en el decimotercer lugar de incidencia para los hombres y el undécimo para las mujeres en Chile, la mortalidad específica por esta neoplasia corresponde al quinto lugar para ambos sexos². La mayoría de los casos y muertes por esta enfermedad se presentan en pacientes mayores de 50 años. En Argentina³, la incidencia estimada de CP en el 2012 fue de 4.8 por 100,000 hombres^{3,4} y de 3.5% en mujeres. Dentro de la clasificación anatomopatológica⁴ de los tumores malignos del páncreas, del 85 al 90% son adenocarcinomas, que son los tumores a los cuales se hace referencia en este consenso.

En el CP no existe un método de *screening* validado y, además, por su ubicación anatómica retroperitoneal esta enfermedad habitualmente da pocos e inespecíficos síntomas de forma precoz; aproximadamente en el 50% de las veces esta neoplasia es detectada cuando la enfermedad ya presenta metástasis a distancia y en el 30% de los casos cuando tiene un compromiso vascular significativo que lo hace irreseccable^{5,6}. Es decir, en etapas técnicamente incurables o al menos con mínimas posibilidades de lograr una recuperación total. Dado el elevado potencial metastásico de este tumor, solo el 20% de los pacientes pueden llegar a ser sometidos a cirugía con intento curativo y, lamentablemente, muy pocos (entre el 10 y el 20%), sobrevivirán más de 5 años. (J CANCEROL. 2016;3:129-41)

Corresponding author: Christian Caglevic, oncodemia@yahoo.com, caglevicc@falp.org

Palabras clave: Carcinoma de páncreas. Mortalidad. Supervivencia.

INTRODUCCIÓN

Dada la importancia de los carcinomas del tracto digestivo en Latinoamérica se han hecho esfuerzos académicos para formar grupos de oncólogos profesionales con el propósito de potenciar esta área. De esta necesidad nace SLAGO en el 2007⁶.

Durante el 5.º Simposio, en Viña del Mar, SLAGO desarrolló una jornada multidisciplinaria exclusiva sobre el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas, con el objetivo de buscar un acuerdo entre los oncólogos representantes latinoamericanos expertos en el diagnóstico y tratamiento ortodoxo de esta enfermedad.

De esta reunión nacen las recomendaciones que se presentan. A continuación se muestran distintos interrogantes relacionados con el diagnóstico y tratamiento del CP, junto con evidencia científica que intenta resolver dichas inquietudes y de la cual se desprenden las opiniones y recomendaciones que intentan consensuar el tratamiento de esta enfermedad.

No se busca de manera alguna imponer la forma de manejar el adenocarcinoma de páncreas en los distintos centros oncológicos de Latinoamérica. Los expertos entienden que pueden existir diferencias de opinión válidas entre grupos de profesionales en cuanto al tratamiento de esta neoplasia, muchas veces fundamentada por la falta de evidencia contundente a favor o en contra de alguna modalidad terapéutica o diagnóstica. En esta publicación no se mencionan asuntos relacionados con el adenocarcinoma de páncreas que no hayan sido debatidos o presentados durante esta reunión.

¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS RADIOLÓGICOS RECOMENDABLES EN EL DIAGNÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS?

La tomografía computarizada (TC) multicorte es aún considerada el método de elección para la detección y estadificación del CP. Debe usarse, desde el punto de vista técnico, un protocolo específico para páncreas que incluya una evaluación bifásica en fase portal y arterial, cortes de 3 a 5 mm y la posibilidad de realizar una reconstrucción multiplanar y tridimensional. Esta técnica tiene una sensibilidad para detectar masas pancreáticas tumorales de 2 o más centímetros en el 97% de los casos, sin embargo, para masas menores de 2 cm la sensibilidad disminuye al 77%. Tiene además una sensibilidad del 55% para la detección de adenopatías secundarias y mayor al 70% para la detección de metástasis hepáticas de aproximadamente un centímetro en su eje mayor⁷.

El valor predictivo para definir la irresecabilidad del tumor, ya sea por enfermedad metastásica o por compromiso vascular significativo, es prácticamente del 100%, lo que permite de entrada definir a un subgrupo de pacientes que no tendrán ninguna opción quirúrgica curativa. La TC multicorte asociada a técnicas angiográficas permite precisar un valor predictivo positivo para resecabilidad de hasta un 96%. La correcta aplicación de este examen permite clasificar a los pacientes con CP en tres subgrupos: 1) pacientes potencialmente resecables al diagnóstico, 2) pacientes *borderline* resecables y 3) pacientes no resecables.

La resonancia magnética (RM) no tiene mejores resultados que la TC multicorte y su uso está limitado a los pacientes que presentan alergias al uso de medios iodados y/o a pacientes en quienes se sospecha metástasis hepáticas no aclaradas por el método de elección.

La tomografía por emisión de positrones combinada con la computarizada (PET-CT) tampoco es un examen que se deba solicitar sistemáticamente en el CP ni ante su sospecha como método de *screening* ni para el diagnóstico, dado que la sensibilidad para detectar una masa pancreática no supera la sensibilidad de la TC multicorte y que, además, tiene un mayor costo económico; sin embargo, en casos bien determinados puede ayudar a detectar enfermedad metastásica no revelada en la TC⁸⁻¹⁰.

Por último, la endosonografía (EUS) es un procedimiento endoscópico poco invasivo que practicada/interpretada por operadores experimentados permite definir masas pancreáticas con una mayor sensibilidad cuando hay lesiones poco claras en la TC o en la RM, además tiene un valor predictivo de negatividad de casi el 100% en caso de no identificarse masas pancreáticas¹¹. La EUS permite además tomar biopsias si se requiriera y descartar otras patologías no neoplásicas u otros cánceres distintos al adenocarcinomas de páncreas.

Es importante recalcar, tal como se comentará más adelante, que no está indicada la biopsia en pacientes con cuadro clínico e imagenológico sospechoso de adenocarcinoma de páncreas resecable y que serán sometidos a cirugía resectiva con intención de dejar márgenes quirúrgicos negativos. Este examen tiene el inconveniente de su alto costo y baja disponibilidad, por lo que su uso está limitado en nuestra realidad.

En este sentido, los autores recomiendan como método diagnóstico y de estadificación del CP la TC multicorte con protocolo específico de páncreas y con la colaboración de un radiólogo experto en esta técnica sobre otros métodos de imagen, aconsejando el uso de la RM en caso de sospechas no aclaradas de metástasis hepáticas en la TC, o en casos de alergia o de contraindicación a medios iodados. La utilización de la PET-CT puede ser una herramienta a considerar en casos justificados en los que no esté clara la presencia de un primario o existan dudas de la eventual presencia de metástasis. Basados en la realidad latinoamericana, el uso de la EUS debe estar muy acotado a casos de sospecha diagnóstica no aclarada por los métodos de elección y cuando se necesite una biopsia que no sea posible conseguir por otro método, por lo que los autores no recomiendan considerar su uso como una práctica habitual.

¿CUÁL ES LA UTILIDAD LOS MARCADORES TUMORALES EN EL CP?

El único marcador tumoral al cual se le reconoce un rol en el CP para fines clínicos es el CA 19-9. Este marcador está frecuentemente elevado en los carcinomas de páncreas, no obstante, puede estar también elevado en muchas otras neoplasias malignas tanto digestivas como de otros territorios, además ocasionalmente puede estar elevado también en una patología benigna. Su negatividad no necesariamente implica un buen pronóstico, de hecho esta observación se asocia

a formas tumorales menos diferenciadas y con mayor poder de agresividad. Dada su inespecificidad y rendimiento variable no se recomienda como método de *screening*, pero se le reconoce algún rol pronóstico perioperatorio y de supervivencia^{12,13}.

Es importante señalar que valores elevados de CA19-9 en enfermos con ictericia, situación habitual en el debut de varios de estos pacientes, no necesariamente reflejan la presencia de enfermedad metastásica.

Los autores consideran que el CA 19-9 es un marcador tumoral que tiene utilidad en el CP. En caso de positividad, al momento del diagnóstico, puede tener utilidad como predictor indirecto de supervivencia al analizar su evolución en el tiempo y comparar sus valores pre y posoperatorios. Además es predictor indirecto de respuesta en pacientes que estén recibiendo quimioterapia (QT) paliativa o neoadyuvante. En pacientes que estén en periodo de observación, la elevación del CA 19-9 puede indicar la presencia de recidiva o de metástasis a distancia. Los autores de la presente publicación sugieren el uso del CA 19-9 como único marcador con utilidad demostrada en esta enfermedad, en especial en el seguimiento del tratamiento tanto con intención curativa como paliativa, pero sin reemplazar a las imágenes. Los autores no aconsejan su uso como método de *screening* ni como método diagnóstico.

¿EN EL CP, CUÁNDO DEBE REALIZARSE UNA BIOPSIA PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO?

Los autores sugieren no realizar una biopsia preoperatoria en pacientes no metastásicos cuya primera opción terapéutica sea la cirugía: la biopsia en tumores de páncreas localizados está indicada fundamentalmente cuando existe la sospecha de una pancreatitis esclerosante o cuando se sospecha un tumor neuro endocrino en un pacien-

te de alto riesgo que se prefiera observar en vez de operar¹⁴. Por otro lado, los autores son categóricos en insistir en que no se debe tratar a un paciente con terapias con intención neoadyuvante sin tener una biopsia que certifique el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas antes del inicio de cualquier tratamiento, independiente de las imágenes y de los niveles de CA 19-9, por categóricas que parezcan. Los pacientes con enfermedad metastásica que vayan a recibir tratamientos paliativos con QT, o eventualmente radioterapia (RT), tampoco deben ser tratados sin tener previamente una biopsia de páncreas o de alguna de las metástasis biopsiables que certifique el diagnóstico.

¿CUÁL ES EL MÉTODO PARA ESTADIFICAR EL CP?

Al igual que en la mayoría de los tumores sólidos, clásicamente se han utilizado los criterios TNM AJCC para estadificar el CP¹⁴. Más recientes y funcionales son los criterios radiológicos de resecabilidad tumoral. Estos criterios se relacionan transversalmente con los criterios TNM, sin embargo, otorgan información que se traduce en la posibilidad de toma de decisiones quirúrgicas y al mismo tiempo se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad^{15,16}.

Hasta en el 80% de los pacientes recientemente diagnosticados con CP no va a poder plantearse la cirugía con intención curativa. También es sabido que la resección tumoral incompleta no R0 en CP no tiene un impacto que se traduzca en mayor supervivencia ni que la presencia de adenopatías positivas para neoplasia le confiere un mal pronóstico.

Los criterios de resecabilidad radiológicos en CP permiten identificar tres grupos de pacientes: tanto el grupo de pacientes con metástasis y aquellos considerados como no resecables de inicio son los de menor supervivencia; el grupo de pa-

cientes resecables de entrada, quienes en teoría tienen las mejores expectativas de supervivencia solo alcanzan en general un periodo de supervivencia media entre 15 a 23 meses y, del 20% de supervivencia global a 5 años; un tercer grupo de pacientes entran en la categoría de los llamados *borderline* resecables quienes en teoría se pueden favorecer de tratamientos neoadyuvantes (QT, QT/RT o RT exclusiva), lográndose supervivencias medias en pacientes resecados que se asemejan a los pacientes resecables de entrada¹⁷. La consideración de resecabilidad en el CP dependerá de la magnitud del compromiso vascular tumoral demostrado por imágenes, de la capacidad técnica del cirujano y de las eventuales capacidades del centro quirúrgico incluyendo el apoyo quirúrgico vascular en algunos casos.

Los autores consideran como opciones válidas de estadificación tanto al sistema de clasificación TNM, como a los criterios de resecabilidad imagenológicos en adenocarcinoma de páncreas, este último con mayor utilidad práctica. Los autores también consideran que la decisión final de considerar un paciente resecable o no resecable debe basarse en la opinión consensuada entre el cirujano y el radiólogo en paralelo con los oncólogos médicos y radiooncólogos. Se recomienda que estas tomas de decisiones se realicen siempre en centros bien calificados y con profesionales con amplia experiencia en el tema.

¿QUIÉN PUEDE OPERAR AL PACIENTE CON CP?

Existen varios factores que influyen en los resultados de supervivencia a futuro y en la mortalidad perioperatoria en el CP. Vale la pena destacar que el paciente que va a ser operado debe ser bien seleccionado: A) establecerse que el tumor puede ser completamente resecable y B) que tenga condiciones físicas suficientes para tolerar un posoperatorio complejo. En caso de pacientes que hayan requerido de tratamientos neoadyuvantes

debe objetivarse su potencial de reseccabilidad previo a la cirugía. Otras dos variables son de absoluta importancia: se requiere que el cirujano que realice la cirugía tenga formación oncológica y que posea amplia experiencia quirúrgica en CP, por lo demás está bien demostrado el impacto disímil en la supervivencia de los pacientes cuando son operados en centros de bajo o alto volumen de resecciones de CP¹⁸. En situaciones específicas puede ser requerida la colaboración durante la cirugía de un cirujano vascular que apoye al cirujano oncólogo digestivo con el tratamiento quirúrgico de los vasos pancreáticos o peripancreáticos.

Basados en estos datos y en la presentación durante la reunión de Consenso de Cáncer de Páncreas (www.slogo.com) del prestigioso cirujano oncólogo digestivo Dr. Mitchell Posner de la Universidad de Chicago, los autores consideran que es beneficioso para los pacientes que las cirugías de CP se realicen exclusivamente en centros de alto volumen (no menos de 13 pancreatectomías por año) y cuyos cirujanos realicen al menos 4 cirugías con intención curativa por año. Sería ideal además que los cirujanos que realicen estas cirugías puedan acreditar formación idónea en esta práctica.

¿CUAL ES LA INDICACIÓN DE LA LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON CP RADIOLÓGICAMENTE RESECABLE?

Distintas publicaciones muestran que la laparoscopia diagnóstica, en pacientes con CP reseccables por criterios de imagen, puede demostrar la presencia de enfermedad metastásica previamente no evidente entre un 5 y un 7% de los casos, tanto por la presencia de carcinomatosis peritoneal como por los hallazgos de metástasis hepáticas inaparentes a la TC¹⁹. El asociar la laparoscopia con la ultrasonografía (US) laparoscópica tiene un beneficio marginal y su utilidad se limita

a casos muy dudosos de pacientes con compromiso vascular de magnitud indeterminada en las imágenes preoperatorias²⁰.

Los autores de esta publicación, si bien consideran que la laparoscopia, asociada o no a US, tiene un rol en la estadificación final de los pacientes potencialmente reseccables por imágenes preoperatorias, en el CP no recomiendan su uso sistemático en Latinoamérica dado el alto costo y falta de disponibilidad. No obstante lo anterior, su uso es considerado por los autores como una técnica útil en la toma final de decisiones y su práctica debe ser individualizada paciente a paciente y en cada centro oncológico de manera consensuada y justificada. Su mayor utilidad queda reservada para pacientes de alto riesgo con sospecha imagenológica de metástasis no aclaradas completamente con las técnicas de estadificación habituales.

¿EN EL CP, CUÁNDO SE CONSIDERA QUE UNA RESECCIÓN ES R0?

Junto con la presencia de ganglios linfáticos metastásicos y con el grado de diferenciación tumoral, el estatus de la resección tumoral es una de las variables que más impacto tiene en la supervivencia. El compromiso microscópico de los límites de sección quirúrgica en el CP es considerado como R1 y comporta un deterioro en el pronóstico vital del paciente. No hay un consenso exacto de cómo delimitar el concepto de R1. Para la International Union Against Cancer, el término se limita a las resecciones que dejan tumor microscópico en el borde de la resección, en cambio, para el Royal College of Pathologists el criterio es más estricto e incluye además a los tumores cuyos bordes de sección están a menos de un milímetro. La evidencia publicada muestra que pacientes con bordes quirúrgicos a menos de 1 mm tienen curvas de supervivencias similares a aquellos con resección R1, las cuales son obviamente inferiores a las de los pacientes con resección R0²¹.

Basándose en esta información, los autores consideran que una resección R0 en el CP debe tener márgenes de sección que están separados en al menos 1 mm del margen tumoral, dado el pronóstico vital que esta medición confiere.

¿EL NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS RESECADOS DURANTE LA PANCREATECTOMÍA EN PACIENTES CON CP ES IMPORTANTE?

Existe evidencia de que el compromiso ganglionar linfático es un factor de mal pronóstico en el CP y que el número de ganglios resecados tiene impacto en la supervivencia²².

Los autores consideran que la pancreatectomía debe incluir al menos 12 ganglios linfáticos regionales resecados por el potencial beneficio en la supervivencia para el paciente frente a resecciones ganglionares con un número menor de ganglios linfáticos resecados.

¿CUAL ES EL PAPEL DE LA RT O LA RT/QT PREOPERATORIAS EN EL CP BORDERLINE RESECABLE Y NO RESECABLE?

Las terapias neoadyuvantes con RT o con RT/QT en el CP no parecen otorgar un aumento significativo de la mortalidad ni en las complicaciones tardías posquirúrgicas que *per se* signifiquen una proscripción de estos tratamientos^{23,24}. En busca de mejorar las expectativas de supervivencia, distintos estudios clínicos fase II en pacientes con CP no metastásicos, que incluyen pacientes resecables y no resecables al momento del diagnóstico, han combinado distintas dosis y modalidades de RT junto con distintos esquemas de QT²⁵. En estos estudios hasta el 31% de los pacientes sometidos a RT/QT neoadyuvante presentaron progresión de la enfermedad previo a la cirugía, evitándose así este tratamiento invasivo en esta población de

muy mal pronóstico. Las tasas de resecciones R0 logradas estuvieron entre el 68 y el 96% de los pacientes operados; de ellos, entre un 29 y un 65% presentaron ganglios positivos en la pieza quirúrgica. Los pacientes con recurrencias locales después de estos tratamientos variaron entre 0 y 25%, las metástasis a distancia se presentaron entre el 59 y el 73%, siendo la mayoría de ellas hepáticas (hasta el 79%). Las supervivencias medias son dispares para todos los pacientes tratados con o sin cirugía, oscilando entre 9 y 22 meses. En cambio, cuando solo se analizan las supervivencias de los pacientes sometidos a cirugía posterior a RT/QT neoadyuvante alcanzaron hasta los 31 meses en las mejores series. Posteriormente al advenimiento de los criterios radiológicos de resecabilidad en el CP el 2006 y aceptados posteriormente por la National Comprehensive Cancer Network²⁶, se han realizado nuevos estudios buscando el beneficio de la RT/QT en neoadyuvancia, esta vez más orientados al grupo de pacientes con tumores *borderline* resecables. Todos estos son estudios clínicos de fase 2 y utilizaron distintas modalidades de RT con distintos esquemas de QT. Por otro lado, algunos de estos estudios combinaron pacientes que no solo son considerados como *borderline* resecables, sino además no resecables y resecables, lo que complica la interpretación de los datos. La dispersión de pacientes que lograron ser resecados en el grupo de tumores *borderline* resecables varía entre un 33 y un 64%, con tasas de resección R0 que están entre el 87 y el 100% y con medias de supervivencia reportadas que alcanzan hasta 30 meses en las mejores series²⁵. También ha sido publicado en pequeños estudios que pacientes *borderline* resecables sometidos a neoadyuvancia y posteriormente operados tienen mejores curvas de supervivencia que aquellos que son resecables desde el diagnóstico inicial pero a quienes no se somete a cirugía posterior a la neoadyuvancia²⁷. No obstante a los resultados alentadores y optimistas de algunos de los estudios sobre la RT/QT neoadyuvante en el CP, debe recalcar que a la fecha no hay estudios de fase 3 que avalen

el uso de este tratamiento, ni tampoco hay equivalencia entre los distintos estudios acerca de las modalidades y dosis de RT realizada, ni del esquema o dosis de QT concurrente o secuencial.

Los autores entienden que no existen estudios clínicos aleatorizados fase 3 para hacer una recomendación, pero consideran que es una opción válida ofrecer RT o RT/QT neoadyuvante a pacientes con CP *borderline* resecables y no resecables, previo a una evaluación por un grupo multidisciplinario de especialistas experimentados en el tratamiento del CP. Los autores recomiendan, en caso de estar disponible, algún estudio clínico con QT, RT o la combinación de los anteriores, en pacientes con CP *borderline* resecables y no resecables. Los autores dejan constancia de que existe disparidad de opiniones en cuanto al tratamiento óptimo inicial del paciente con CP *borderline* resecable, esto básicamente por la falta de evidencia basada en estudios fase 3 que demuestren un mayor beneficio de la QT neoadyuvante por sobre la RT/QT neoadyuvante, o incluso del tratamiento secuencial (QT seguida de RT/QT). Esto otorga mayor importancia a que la decisión del tratamiento inicial sea tomada por un equipo multidisciplinario.

¿De realizarse RT o RT/QT preoperatoria? Los autores sugieren que la modalidad usada sea de intensidad modulada (IMRT). Si bien hay evidencia de estudios fase 2, los autores consideran que el uso de estas modalidades neoadyuvantes no es práctica estándar de primera línea en tumores resecables, sin embargo, aceptan que esta opción pueda ser considerada en casos particulares. La decisión final debe ser definida por un equipo multidisciplinario (cirujano oncólogo digestivo, radiooncólogo, oncólogo médico y radiólogo). Los autores sugieren fuertemente la opción de ofrecer al paciente con CP resecable un estudio clínico detallado en caso de disponibilidad. Finalmente, de realizarse RT o RT/QT preoperatoria, los autores sugieren que la modalidad usada sea IMRT.

¿TIENE INDICACIÓN LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN TUMORES PANCREÁTICOS *BORDERLINE* RESECABLES?

Cuando se comparan las tasas de respuestas en pacientes no operados con CP avanzado, el tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) alcanza una mínima o nula respuesta y con gemcitabina la tasa de respuesta global no supera el 5% en este grupo de pacientes²⁸. La gran mayoría de los estudios en neoadyuvancia, como se mencionó previamente, son pequeños y principalmente son de RT/QT. Un estudio fase 2 de QT en CP resecable usando gemcitabina en monoterapia o en combinación con cisplatino, mostró tasas de resección posquimioterapia del 54% con supervivencia media de 28 meses en el grupo de pacientes resecados, con una tendencia de mayor supervivencia a 12 meses en el grupo de pacientes tratados con gemcitabina + cisplatino frente a los tratados con gemcitabina sola²⁹. Otros estudios contemporáneos usando la misma combinación de QT mostraron supervivencias inferiores 30 meses³⁰. Un metaanálisis que reunió muchos estudios distintos de pacientes con CP tanto resecables como no resecables al momento del diagnóstico, que usaron distintas modalidades de tratamientos, mostró que en los pacientes tratados con QT neoadyuvante de combinación o monofármaco en pacientes no resecables, no metastásicos, se logró la resección en un tercio de los pacientes con enfermedad localmente avanzada considerados no resecables de inicio, alcanzando expectativas de supervivencia similares a los pacientes resecables operados como primer tratamiento³¹. FOLFIRINOX es un esquema combinado de QT que ha demostrado amplia superioridad sobre gemcitabina en enfermedad metastásica. Ha sido evaluado en pequeños estudios como terapia neoadyuvante en CP *borderline* resecable, logrando tasas de resección sobre el 80% en este grupo de pacientes, incluyendo en esta cohorte pacientes que también recibieron RT preoperatoria³². Hay repor-

tes de casos exitosos de secuenciación de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina seguido de FOLFIRINOX en pacientes no resecables al diagnóstico inicial³³. Buscando mejores alternativas de tratamiento en pacientes con CP *borderline* resecables, grupos oncológicos apoyan actualmente la opción de tratamiento con QT neoadyuvante con el esquema de FOLFIRINOX o con la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel seguidos o no de RT/QT neoadyuvante^{26,34}. Las guías clínicas de ESMO para el tratamiento de CP apoyan el uso de QT neoadyuvante con esquema FOLFIRINOX seguido de RT/QT³⁵.

Los autores de esta publicación, entendiendo que no existen estudios clínicos aleatorizados fase 3 que sirvan de base para dar una recomendación concluyente, apoyan la idea de ofrecer QT neoadyuvante asociada posteriormente a RT/QT neoadyuvante a pacientes con CP *borderline* resecables luego de una evaluación por un grupo multidisciplinario de especialistas en el tratamiento del CP. Se sugiere el uso del esquema FOLFIRINOX en especial en pacientes menores de 76 años, sin ictericia y con buen desempeño general. Los pacientes con ictericia secundaria a una obstrucción de la vía biliar deben ser sometidos a un procedimiento de drenaje previo a recibir este esquema (*stent*, drenaje percutáneo). El uso del esquema FOLFIRINOX, en esta indicación, en pacientes mayores de 75 años debe ser usado con cautela y en casos muy seleccionados, debido a que en el trabajo pivotal que demostró beneficio de este esquema por sobre gemcitabina en enfermedad metastásica no se incluyeron pacientes de este grupo etario. La opción de realizar QT neoadyuvante en pacientes con CP *borderline* resecables usando el esquema combinado de gemcitabina con nab-paclitaxel, posteriormente, en casos seleccionados, agregando RT/QT, es otra opción válida pero menos explorada, por lo que los autores sugieren su uso solo en casos en que, además de la disponibilidad del tratamiento, exista una contraindicación para el uso del esquema FOLFIRINOX. Los autores no sugieren el

uso de algún otro esquema de QT en neoadyuvancia distinto a los mencionados, en pacientes con CP *borderline* resecables. Los autores recomiendan, en caso de estar disponible, ofrecer algún estudio clínico con QT, RT/QT en combinación en pacientes con CP *borderline* resecables. Los autores dejan constancia de que existe disparidad de opiniones en cuanto al tratamiento óptimo inicial del paciente con CP *borderline* resecable, esto básicamente por la falta de evidencia basada en estudios fase 3 que demuestren mayor beneficio de la QT neoadyuvante por sobre la RT/QT neoadyuvante, o incluso del tratamiento secuencial (QT seguida de RT/QT). Esto otorga mayor importancia a que la decisión del tratamiento inicial sea tomada por un equipo multidisciplinario.

¿TIENEN INDICACIÓN LA RADIOTERAPIA O LA RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CP?

Un estudio conducido por el GITCG (Gastrointestinal Tract Cooperative Group), mostró un beneficio discreto en cuanto a supervivencia global en pacientes operados de adenocarcinoma de páncreas cuando se combinó RT adyuvante con 5-FU comparado con pacientes en la rama de observación. El estudio reportó una media de supervivencia de 19 meses en el grupo de observación comparado con 24,5 meses en el grupo que recibió RT/QT adyuvante y no se observó diferencia en la recurrencia locorregional entre ambos grupos³⁶. Estos resultados no fueron reproducidos por un estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), donde no se demostró beneficio en supervivencia global cuando se compararon los grupos de tratamiento³⁷. Los análisis de subgrupos que muestran una tendencia, pero sin alcanzar significación estadística, en pacientes con tumores de la cabeza de páncreas tratado con QT/RT al compararse con pacientes que quedaron en rama de observación deben interpretarse con cautela³⁸.

A diferencia de los dos estudios mencionados previamente, en el estudio del European Study Group for Pancreatic Cancer ESPAC 1, los pacientes tratados con RT/QT adyuvante tuvieron peores resultados en supervivencia que aquellos que no recibieron este tratamiento³⁹. El estudio del Radiation Therapy Oncology Group RTOG 9704 es un estudio complejo donde se usó RT/QT con 5-FU y QT pre y post-RT/QT, con un grupo de pacientes que recibieron 5-FU y otro grupo que recibió gemcitabina. El tratamiento con RT/QT fue realizada con mejores controles de calidad que en los estudios mencionados previamente. Los resultados fueron discretamente mejores en cuanto a media de supervivencia para el grupo tratado con gemcitabina (18,8 meses) frente a los tratados con 5-FU (16,7 meses), limitándose este beneficio a los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas⁴⁰. Si bien estos resultados son prometedores, este estudio no resuelve la pregunta sobre la utilidad de la RT/QT como tratamiento adyuvante en el CP.

En un estudio retrospectivo reciente, con análisis integrado de distintos estudios clínicos de pacientes con CP operados con márgenes de sección quirúrgicos R0 y R1, se compararon los pacientes que fueron sometidos a observación clínica, sometidos a QT adyuvante exclusiva, a RT adyuvante seguida de QT y a RT/QT adyuvante seguida de QT. Las conclusiones de este estudio muestran que los pacientes que fueron sometidos a RT/QT adyuvante tuvieron mejor supervivencia media que los otros grupos de pacientes operados de CP y tratados con otras modalidades de tratamiento adyuvante o simplemente sometidos a observación clínica⁴¹. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que representan principalmente a centros de bajo volumen quirúrgico, corresponden a análisis retrospectivos de 9 centros y no se trata de un análisis de estudios clínicos.

En resumen, los distintos estudios con RT/QT adyuvante en CP han mostrado resultados discordantes y disímiles entre distintos grupos de inves-

tigación. Los autores de esta publicación no recomiendan el uso de la RT/QT como una práctica estándar dada la falta de evidencia sólida en cuanto a su beneficio, sin embargo, sugieren considerar su uso en pacientes operados con márgenes quirúrgicos R1 posterior al tratamiento sistémico con QT, siempre y cuando no hayan presentado recidiva durante el tratamiento, que no tengan toxicidad limitante y mantengan buen desempeño general. Tampoco los autores se muestran contrarios al uso de RT/QT en situaciones especiales como, por ejemplo, en pacientes no operados o en pacientes operados R1 o R2 con el objeto del tratamiento sintomático paliativo. Los autores de esta publicación consideran altamente recomendable el ingreso de pacientes posoperados de CP a estudios clínicos que puedan incluir RT/QT adyuvante como modalidad de tratamiento.

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CP?

Un alto porcentaje de los pacientes con CP reseccable, sometidos a una cirugía con resección R0, presentan recurrencia de su enfermedad a distancia, principalmente a nivel hepático y o peritoneal, y en menor porcentaje algunos presentan recurrencia locorregional. En el estudio ESPAC 1 (estudio de cuatro brazos prospectivo aleatorizado mencionado más arriba), los resultados de los pacientes que recibieron QT adyuvante fueron mejores y con significación estadística, comparados con los que no recibieron ese tratamiento, lográndose supervivencias del 21% a los 5 años en el grupo que recibió QT comparado con 8% a los 5 años en el grupo de observación, contrario a lo reportado para los que fueron sometidos a RT/QT adyuvante, en los cuales la combinación fue deletérea comparado con los pacientes que no recibieron esta modalidad de tratamiento³⁹. El estudio CONKO-001 (Charité Onkologie 001) también demostró un beneficio estadísticamente significativo en pacientes que recibieron gemcitabina adyuvante comparado con los pacientes en la

rama de observación. Este beneficio se evidenció no solamente en supervivencia libre de recurrencia, sino más importantemente en supervivencia global, con datos actualizados que confirman el beneficio en supervivencia global a 10 años de seguimiento⁴². La supervivencia reportada a 5 y 10 años es del 20,7% y del 12,2% en el grupo tratado con gemcitabina adyuvante comparado con 10,4% y 7,7% en el grupo de observación para el mismo periodo. El estudio ESPAC 3 quiso determinar en pacientes R0 y R1 si la QT adyuvante basada en gemcitabina tenía mejores resultados comparando con el esquema con 5-FU. Los resultados de este estudio fueron similares para ambos esquemas en supervivencia global, no encontrándose un mayor beneficio de un tratamiento por sobre el otro⁴³. Sin precedentes son los resultados presentados en el curso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) el año 2013, donde se mostraron los resultados del estudio japonés JASPAC -01. En este estudio clínico fase 3 aleatorizado se compararon las supervivencias de dos ramas de pacientes operados de CP que fueron sometidos a QT adyuvante, un grupo recibió gemcitabina logrando supervivencias del 53% a dos años y el otro grupo fue tratado con S-1 alcanzando una supervivencia del 70% en el mismo periodo con potencial estadístico de superioridad. Este estudio solamente incluyó pacientes tratados en 33 centros de Japón⁴⁴.

Los autores de esta publicación recomiendan considerar el uso de QT adyuvante con gemcitabina o con 5-FU en todos los pacientes con CP operados con márgenes quirúrgicos negativos y con buen desempeño general. A pesar de los excelentes resultados del estudio japonés JASPAC -01 para la rama de pacientes tratados con S-1, los autores de esta publicación, basados en la falta de datos para la población occidental, no sugieren la utilización de esta droga en esta indicación como un estándar de tratamiento. No se recomienda a la fecha el uso del esquema FOLFIRINOX en adyuvancia de CP dada la falta de evidencia en esta indicación puntual. Los autores

sugieren fuertemente considerar, de estar disponible, el ingreso a un estudio clínico.

EN CP LOCALMENTE AVANZADO NO RESECABLE Y CON ENFERMEDAD METASTÁSICA, ¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN DE TRATAMIENTO?

Es bien sabido que en los pacientes con enfermedad metastásica de CP se debe privilegiar el tratamiento sistémico por sobre el tratamiento loco-regional. Hasta hace pocos años atrás, la gemcitabina, tras demostrar un discreto pero significativo impacto en la supervivencia global sobre el 5-FU, se convirtió en el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad localmente avanzada inoperables y con enfermedad metastásica²⁸. En muchos centros la gemcitabina sigue siendo el tratamiento disponible en primera línea favorecido por su bajo costo y baja toxicidad general. Recientemente un estudio fase 3 de dos ramas mostró una mejoría en la supervivencia global de 6,7 a 8,5 meses al combinar nab-paclitaxel con gemcitabina por sobre gemcitabina como monofármaco, asociado a mayor supervivencia libre de progresión y a mayor tasa de respuesta pero a expensas de una mayor toxicidad. Este estudio multicéntrico realizado en distintos países permitió incluir pacientes con ECOG 0-2 (Eastern Cooperative Oncology Group); el 5% de ellos eran mayores de 75 años⁴⁵. Un estudio francés comparó FOLFIRINOX con gemcitabina en enfermedad metastásica, incluyó pacientes hasta los 75 años con ECOG 0-1 y con buena función orgánica. Este estudio demostró un amplio beneficio del esquema combinado sobre la gemcitabina como monofármaco, alcanzando una media de supervivencia global de 11.1 meses para la rama de FOLFIRINOX frente a 6,8 meses para la rama de gemcitabina, con una significativa mayor tasa de respuesta aunque con una significativa mayor toxicidad⁴⁶. En este estudio no se permitieron pacientes con valores de bilirrubina mayores de 1,5 veces el límite normal superior, por lo que debe

considerarse el drenaje de la vía biliar en caso de ser necesario previo al inicio de este esquema de QT. No hay estudios que muestren beneficio clínico, en caso de ictericia, de iniciar tratamiento con esquema FOLFOX y posteriormente con niveles de bilirrubina cercanos a los valores normales agregar irinotecán, por lo que no es una práctica que se deba recomendar.

En cuanto a terapias dirigidas en CP metastásico, el agregar el inhibidor de tirosina cinasa erlotinib a la gemcitabina demostró una superioridad estadísticamente significativa por sobre la gemcitabina en supervivencia global, pero clínicamente irrelevante, que se tradujo en un beneficio real inferior a 10 días más de supervivencia⁴⁷. En otro estudio que incluyó pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecables sin metástasis a distancia, se utilizó gemcitabina como monofármaco seguido de RT/QT con capecitabina y seguido posteriormente de QT con gemcitabina con o sin erlotinib asociado. Las conclusiones de este estudio se resumen en la falta de beneficio de la RT/QT sobre la QT continua en pacientes con CP localmente avanzado y en que el agregar erlotinib no se traduce en un beneficio para estos pacientes, pero sí aumenta la toxicidad del tratamiento⁴⁸. A la fecha de esta comunicación no se han publicado nuevos estudios con resultados positivos con terapias blanco moleculares ni con inmunoterapia, tanto en enfermedad metastásica como en enfermedad localmente avanzada irreseccable, que hayan mostrado un beneficio real en supervivencia para los pacientes.

Basándose en la literatura publicada y en la experiencia clínica, los autores de este comunicado sugieren el uso del esquema FOLFIRINOX en primera línea de tratamiento para pacientes metastásicos o con enfermedad localmente avanzada no resecables siempre y cuando presenten buen desempeño general, buena función orgánica y tengan menos de 76 años. Para pacientes mayores de 75 años no existe una recomendación formal para el uso de FOLFIRINOX por falta de infor-

mación publicada, por lo que en caso de considerarse su uso debe ser realizado con máxima precaución por el potencial riesgo de mayor toxicidad. La combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel es otro esquema que los autores recomiendan en caso de estar disponible, en especial para pacientes que no califiquen para uso de FOLFIRINOX y en mayores de 75 años. En caso de contraindicación o falta de disponibilidad para uso de FOLFIRINOX o nab-paclitaxel, los autores recomiendan considerar el uso de gemcitabina monofármaco como alternativa de elección y de 5-FU en caso de contraindicación para gemcitabina. Los autores no recomiendan el uso de erlotinib en este grupo de pacientes dado el mínimo beneficio en supervivencia asociado a una mayor toxicidad y mayores costos. Se recomienda fuertemente el ofrecer al paciente participar de algún estudio clínico en caso de estar disponible.

CONFLICTO DE INTERESES

Los miembros del Grupo multidisciplinario de especialistas en Oncología declaran no tener conflictos de intereses ni haber recibido honorarios en cuanto al contenido de esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics 2015. *CA. Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
2. Unidad de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles y Estudios. Departamento de Epidemiología. División Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile Quinquenio 2003-2007. [Internet] Chile; 2012 [Consultado el 21 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/chi/index.php?option=com_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category_slug=cancer&Itemid=1145. Recomendaciones latinoamericanas en cáncer de páncreas - C. Caglevic et al *Rev Med Chile* 2016; 144: 1305-1318 1316.
3. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. SIVER/INC en base de datos Globocán 2012, Argentina; 2014. Disponible en <http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas> [Consultado el 21 de mayo de 2016].
4. Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas; pathology and genetics of tumours of the digestive system, World Health Organization Classification on Tumours, International Agency for Research on Cancer, IARC Press Lyon, 2000. Tumours of the Exocrine Pancreas, páginas 219-30. Disponible en <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/BB2.pdf> [Consultado el 21 de mayo de 2016].

5. Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell*. 2012;148:21-3.
6. Caglevic C, Gallardo J, San Martín ME. Latin American Symposium on Oncological Gastroenterology. *Ecancermedicalscience*. 2013;7:ed23.
7. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Cross-sectional imaging and the role of positron emission tomography in pancreatic cancer evaluation. *Semin Oncol*. 2015;42(1):40-58.
8. Serrano OK, Chaudhry MA, Leach SD. The role of PET scanning in pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2010;44:313-25.
9. Yao J, Gan G, Farlow D, et al. Impact of F18-fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography on the management of resectable pancreatic tumours. *ANZ J Surg*. 2012;82(3):140-4.
10. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2465-71.
11. Singh H, Siddiqui A. Endosonographic workup and preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2015;42(1):59-69.
12. Ferrone C, Finkelstein D, Thayer S, et al. Perioperative Ca19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2897-902.
13. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70.
14. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging*. 7.ª ed. Springer; año.
15. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1035-46.
16. McIntyre C, Winter J. Diagnostic evaluation and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2015;42:19-27.
17. Lopez N, Prendergast C, Lowy A. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10740-51.
18. Ho C, Kleeff J, Friess H, et al. Complications of pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2005;7(2):99-108.
19. Gilbert G, Santasusana M. Tumores biliopancreáticos. En: *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3.ª ed. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. 455-65.
20. Barabino M, Santambrogio R, Pisani Ceretti A, et al. Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer? *Surg Endosc*. 2011;25(1):160-5.
21. Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009;55(3):277-83.
22. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1549-55.
23. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):2059-69.
24. Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, et al. Does the use of neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increase postoperative morbidity and mortality rates? *J Gastrointest Surg*. 2015;19(1):80-6.
25. Lim K, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist*. 2012;17:192-200.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2015. Disponible en Recomendaciones latinoamericanas en cáncer de páncreas https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf [Consultado el 21 de mayo de 2016].
27. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase II study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2013;119(15):2692-700.
28. Burris H, Moore M, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-13.
29. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):2088-96.
30. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2526-31.
31. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Plos Med*. 2010;7(4):e1000267.
32. Panizza A, Edil B, Schulick R, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX application in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e198.
33. Kunzmann V, Herrmann K, Bluemel C, et al. Neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX in a patient with locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):648-55.
34. Evans DB, Ritch PS, Erickson BA. Neoadjuvant therapy for localized pancreatic cancer: support is growing? *Ann Surg*. 2015;261(1):18-20.
35. Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 (Supp 5):v56-v68.
36. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985;120(8):899-903.
37. Klippenblij JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and peripancreatic region: Phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg*. 1999;230(6):776-82.
38. Garofalo M, Regine W, Tan M. On statistical reanalysis, the EORTC trial is a positive trial for adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):332-3.
39. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
40. Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:180S, (suppl; abstr 4007).
41. Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, et al. Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):911-7.
42. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473-81.
43. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1073-81.
44. Fukutomi A, Uesaka K, Boku N, et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl; abstr 4008).
45. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.
46. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
47. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960-6.
48. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr LBA4003).