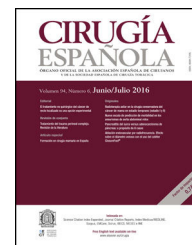




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

¿Es realmente la afectación del ganglio de la arteria hepática un factor de mal pronóstico en el adenocarcinoma de páncreas?



Victor Rodrigues^a, Cristina Dopazo^{a,*}, Elizabeth Pando^a, Laia Blanco^a, Mireia Caralt^a, Concepción Gómez-Gavara^a, Itxarone Bilbao^a, María Teresa Salcedo^b, Joaquim Balsells^a y Ramon Charco^a

^a Departamento de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2019

Aceptado el 29 de septiembre de 2019

On-line el 13 de diciembre de 2019

Palabras clave:

Ganglio de la arteria hepática
Adenocarcinoma de páncreas
Duodenopancreatectomía
Supervivencia

RESUMEN

Introducción: El objetivo del presente estudio es analizar el impacto de la afectación del ganglio de la arteria hepática (GAH) en la supervivencia de los pacientes intervenidos de duodenopancreatectomía céflica (DPC) por adenocarcinoma (ADK) de cabeza de páncreas. **Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes intervenidos de DPC por ADK de cabeza de páncreas, con estudio anatomopatológico independiente del GAH. Los pacientes se agruparon en: 1) pacientes sin afectación del GAH ni ganglios peripancreáticos (GPP) (GPP-/GAH-); 2) pacientes con afectación ganglionar peripancreática (GPP+/GAH-), y 3) pacientes con afectación ganglionar peripancreática y de la arteria hepática (GPP+/GAH+). Para el análisis de supervivencia se utilizaron las curvas Kaplan-Meier. Los factores pronósticos de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) fueron identificados mediante el análisis de regresión de Cox.

Resultados: Entre enero de 2005 y diciembre de 2014 se intervinieron 118 pacientes, y el GAH fue analizado en 64 de ellos. La mediana de seguimiento fue de 20 meses (r: 1-159 meses). La distribución por grupos fue la siguiente: GPP-/GAH- en 12 (19%), GPP+/GAH- en 40 (62%), GPP+/GAH+ en 12 (19%) y CGP-/CGH+ en 0 (0%). La SG a 1, 3 y 5 años fue estadísticamente mejor en el grupo GPP-/GAH- (82, 72 y 54%) comparado con GPP+/GAH- (68, 29 y 21%) y GPP+/GAH+ (72, 9 y 9%) ($p = 0,001$ vs $p = 0,007$). La probabilidad acumulada de recidiva a 1, 3 y 5 años fue estadísticamente inferior en el grupo GPP-/GAH- (18, 46 y 55%) comparado con el grupo GPP+/GAH- (57, 80 y 89%) y grupo GPP+/GAH+ (46, 91 y 100%) ($p = 0,006$ vs $p = 0,021$). En el análisis multivariante el principal factor de riesgo tanto de SG como de SLE fue la invasión linfática independientemente del estado del GAH.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la afectación adenopática impacta en la supervivencia del ADK de páncreas sin poder identificar la afectación del GAH como marcador pronóstico.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cdopazo@vhebron.net (C. Dopazo).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.09.015>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Is the involvement of the hepatic artery lymph node a poor prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma?

ABSTRACT

Keywords:

Hepatic artery lymph node
Pancreatic adenocarcinoma
Pancreaticoduodenectomy
Survival

Introduction: The aim of this study is to analyze the impact of hepatic artery lymph node (HALN) involvement on the survival of patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD) for pancreatic adenocarcinoma (PA).

Methods: A single-center retrospective study analyzing patients who underwent PD for PA. Patients were included if, during PD, the HALN was submitted for pathologic evaluation. Patients were stratified by node status: PPLN- (peripancreatic lymph node)/HALN-, PPLN+/HALN- and PPLN+/HALN+. Survival analysis was estimated by the Kaplan-Meier method, and Cox regression was used for risk factors analyses.

Results: Out of the 118 patients who underwent PD for PA, HALN status was analyzed in 64 patients. The median follow-up was 20 months (r: 1-159 months). HALN and PPLN were negative in 12 patients (PPLN-/HALN-, 19%), PPLN was positive and HALN negative in 40 patients (PPLN+/HALN-, 62%), PPLN and HALN were positive in 12 patients (PPLN+/HALN+, 19%) and PPLN was negative and HALN positive in 0 patients (PPLN-/HALN+, 0%). The overall 1, 3 and 5-year survival rates were statistically better in the PPLN-/HALN- group (82%, 72%, 54%) than in the PPLN+/HALN- group (68%, 29%, 21%) and the PPLN+/HALN+ group (72%, 9%, 9%, respectively) ($P = .001$ vs $P = .007$). The 1, 3 and 5-year probabilities of cumulative recurrence were also statistically better in the PPLN-/HALN- group (18%, 46%, 55%) than in the PPLN+/HALN- group (57%, 80%, 89%) and the PPLN+/HALN+ group (46%, 91%, 100%, respectively) ($P = .006$ vs $P = .021$). In the multivariate model, the main risk factor for overall survival and recurrence was lymphatic invasion, regardless of HALN status.

Conclusions: In pancreatic adenocarcinoma patients with lymph node disease, survival after PD is comparable regardless of HALN status.

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de páncreas es la séptima causa global de muerte por cáncer en países industrializados. Según las estimaciones de GLOBOCAN 2018, el cáncer de páncreas ha sido clasificado como el undécimo cáncer más común en el mundo, con 458.918 casos nuevos al año y 432.242 muertes; en España se estiman unas 7.279 muertes, con una incidencia de 7.765 casos en 2018¹. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo², siendo candidatos a este tratamiento tan solo un 20% de los pacientes, con una supervivencia a los 5 años que no supera el 30%³.

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es una cirugía compleja que se asocia con una mortalidad del 2,1-10,3%⁴ y una morbilidad del 65-69%⁵. Esta elevada morbimortalidad podría evitarse en aquellos pacientes en los cuales la cirugía no tendría un beneficio en la supervivencia si pudieran identificarse preoperatoriamente. Se han descrito varios factores pronósticos en el cáncer de páncreas, como el tamaño tumoral, el grado histopatológico, la invasión vascular, la invasión perineural, la afectación de los márgenes de resección y la afectación ganglionar⁶, siendo esta última uno de los principales factores de mal pronóstico en los pacientes intervenidos con intención curativa⁷. El ganglio de la arteria hepática común (GAH) (nivel 8a del Sistema de Clasificación de la Sociedad Japonesa de Páncreas⁸) podría ser un marcador pronóstico interesante debido a su fácil acceso, lo que permitiría evitar exponer al paciente a una cirugía mayor y, por lo tanto, identificar los

pacientes que no se beneficiarían de una DPC sino de tratamiento paliativo. Varios estudios han evaluado el valor pronóstico de las metástasis del GAH con resultados contradictorios. Algunos señalan que su afectación se correlaciona con una disminución significativa de la supervivencia⁹⁻¹², teniendo un pronóstico similar al de los pacientes con metástasis hepáticas o enfermedad peritoneal¹³, mientras que otros autores señalan no haber diferencias en la supervivencia entre los pacientes con afectación del GAH comparado con los que presentan afectación ganglionar a cualquier otro nivel¹⁴.

El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la afectación metastásica del GAH común (nivel 8a del *International Study Group on Pancreatic Surgery* [ISGPS]) en la supervivencia de los pacientes intervenidos de adenocarcinoma (ADK) de cabeza de páncreas.

Métodos

Se trata un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron los pacientes intervenidos de DPC por ADK de cabeza de páncreas con intención curativa en nuestro centro entre enero de 2005 y diciembre de 2014, con seguimiento hasta noviembre 2018, y en los cuales el GAH y los ganglios peripancreáticos (GPP) fueron identificados y analizados histológicamente de forma independiente.

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para investigaciones médicas y fue aprobado por el Comité Ético del centro.

Estudio de estadificación

La evaluación preoperatoria de los pacientes consistió en una historia clínica detallada y un examen físico, el nivel de Ca 19.9 y una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal para el diagnóstico y la estadificación. En los casos en que el diagnóstico se realizó mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética se completó el estudio de extensión con la realización de una TC torácica. La colangiografía retrógrada endoscópica y la ecografía endoscópica con o sin biopsia del tumor se realizaron de forma selectiva en los casos con dudas diagnósticas.

Los pacientes fueron clasificados, de acuerdo con los criterios publicados por el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2012)¹⁵, en tumores resecables, *boderline* resecables e irresecables. Así, se definieron como tumores resecables las lesiones de cabeza pancreática sin contacto o menos de 180° sin irregularidad del contorno del eje mesentérico-portal y sin contacto arterial. La presencia de adenopatías a nivel regional (hilio hepático o peripancreáticas) no fue criterio de irresecabilidad.

Técnica quirúrgica y estudio anatomopatológico

Se realizó una DPC con preservación pilórica ya descrita previamente⁵, con reconstrucción mediante pancreatoyeyunostomía ducto mucosa con tutorización del conducto de Wirsung, hepatoyeyunostomía sin tutor y gastroyeyunostomía antecólica utilizando una única asa. Si hubo sospecha de invasión vascular de la vena porta, se procedió a exéresis del segmento afecto y posterior reconstrucción vascular. Realizamos una linfadenectomía estándar⁸ de la cabeza pancreática y periduodenal con disección del pedículo hepático, arteria hepática común y exéresis de la lámina pancreática retroportal y del tejido linfático situado a la derecha de la arteria mesentérica superior sin linfadenectomía extendida descrita por otros autores^{16,17}.

Con respecto al estudio anatomopatológico, se utilizó la clasificación pTNM de la *International Union Against Cancer* (UICC)¹⁸ y el estudio de los márgenes de resección quirúrgicos se basó en el estudio del *Royal College of Pathologist*^{19,20}. El GAH fue identificado durante la disección de la arteria hepática común y remitido a análisis histológico de forma separada de los GPP extraídos conjuntamente con la exéresis de la pieza²¹.

Quimioterapia adyuvante y seguimiento

Ningún paciente recibió quimioterapia neoadyuvante. Inicialmente y según protocolo del centro, los pacientes con factores de riesgo de recidiva (afectación metastásica de los ganglios linfáticos, invasión perineural o microvascular) eran tratados con quimioterapia adyuvante basada en gemcitabina sobre una base individual hasta el año 2008. No obstante, los pacientes del presente estudio fueron tratados con quimioterapia adyuvante basada en gemcitabina en función del estado general, de las comorbilidades y de la edad del paciente. Inicialmente, dentro de ensayo clínico²² recibían radioterapia asociada a gemcitabina y 5-fluorouracilo y posteriormente gemcitabina sin radioterapia²³ más oxiplatino o capecitabina según tolerancia clínica del paciente.

El seguimiento evolutivo se realizó mediante TC toracoabdominal y Ca 19.9 cada 4 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada 6 meses. La sospecha de recidiva por imagen radiológica o elevación de marcador tumoral se confirmaba mediante PET-scan.

Grupos de estudio

Para el objetivo del estudio los pacientes se dividieron en cuatro grupos (fig. 1) según la presencia de metástasis en el GAH o los GPP. Estos cuatro grupos fueron: pacientes sin afectación ganglionar (GPP-/GAH-), pacientes con afectación ganglionar peripancreática y GAH negativo (GPP+/GAH-), pacientes con afectación ganglionar peripancreática y de los ganglios de la arteria hepática (GGP+/GAH+) y pacientes sin afectación peripancreática pero GAH positivo (GGP-/GAH+). Se recogieron diferentes variables relacionadas con las características del paciente, características anatomopatológicas del tumor, morbilidad postoperatoria de acuerdo con los criterios de Clasificación Clavien-Dindo²⁴, mortalidad postoperatoria y supervivencia.

Supervivencia

La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha del último seguimiento o la muerte, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE), desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la primera recidiva excluyendo la mortalidad postoperatoria, definida como la que ocurre

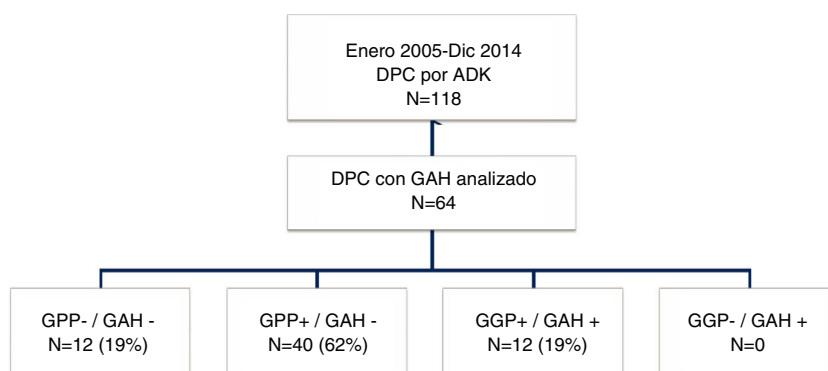


Figura 1 – Esquema del estudio.

durante el ingreso o durante los primeros 30 días desde la cirugía.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo presentando las variables categóricas en número total y porcentaje, y las variables cuantitativas en medianas y rango. Para la comparación de grupos (GPP-/GAH- vs GPP+/GAH- vs GPP+/GAH+) se utilizó el test de Kruskal Wallis en el caso de las variables continuas y el test de chi cuadrado con la corrección de Fisher para las variables cualitativas. Para el análisis de SG y la probabilidad acumulada de recidiva (logaritmo inverso de la SLE) se utilizaron las curvas Kaplan-Meier y log-rank test, así como el análisis de regresión de Cox para el estudio de los factores de riesgo de SG y SLE. El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS® Statistics Version 22.

Resultados

Características de los pacientes y seguimiento postoperatorio

Durante el período de estudio se intervinieron 118 pacientes de DPC por ADK de cabeza de páncreas en nuestro centro, de los cuales se incluyeron en el estudio 64 pacientes en los que el GAH común y los GPP fueron identificados intraoperatoria-

mente y analizados histológicamente de forma independiente. Las características de los pacientes aparecen reflejadas en la [tabla 1](#). La mediana de seguimiento de la presente serie fue de 20 meses (r: 1-159 meses).

Con respecto a los grupos de estudio, tanto los GPP como el GAH fueron negativos en 12 pacientes (GPP-/GAH-, 19%), los GPP positivos con GAH fueron negativos en 40 pacientes (GPP+/GAH-, 62%) y los GPP positivos con GAH positivo en 12 pacientes (GPP+/GAH+, 19%). Ningún paciente en nuestra serie presentó GPP negativos con GAH positivo (GPP-/GAH+, 0%). La media de resección de ganglios en toda la serie fue de 13 ganglios (r: 5-24). No obstante, en dos pacientes en el grupo GPP+/GAH- y en el grupo GPP+/GAH+ el global de ganglios resecados fue de 5, con dos y tres ganglios afectados, respectivamente, incluyendo el GAH en el último grupo, sin afectar a la estadificación final del tumor.

La morbilidad postoperatoria se registró en 32 pacientes (50%). En la [tabla 1](#) se analizan cada una de las complicaciones posquirúrgicas por grupos. La mortalidad postoperatoria global fue del 3% (n = 2), los dos en el grupo GPP+/GAH-, debido a isquemia intestinal y tromboembolismo pulmonar, respectivamente. De forma que, según la clasificación Clavien-Dindo, el 53% fueron complicaciones grado I, el 16% grado II, el 16% grado IIIa, el 9% grado IIIb con necesidad de reintervención para drenaje de colecciones intraabdominales secundarias a fístula pancreática, y el 6% grado V, correspondientes a los dos casos anteriormente descritos.

Tabla 1 – Características de los pacientes

Variables	Total n = 64 (100%)	GPP-/GAH- n = 12 (19%)	GPP+/GAH- n = 40 (62%)	GPP+/GAH+ n = 12 (19%)	p
Edad en años, mediana (RIQ)	67 (60-72)	65 (61-69)	69 (62-74)	56 (51-67)	0,044
Sexo masculino, n (%)	35 (55%)	7 (58%)	22 (55%)	6 (50%)	0,917
ASA, n (%)					0,233
1	7 (11%)	—	4 (11%)	3 (25%)	
2	26 (42%)	8 (67%)	15 (40%)	3 (25%)	
3	26 (42%)	3 (25%)	18 (46%)	5 (42%)	
4	3 (5%)	1 (8%)	1 (3%)	1 (8%)	
Ca 19,9 pre IQ (ng/ml), mediana (RIQ)	139 (16-724)	18 (16-223)	147 (15-4.234)	168 (52-918)	0,488
Pruebas radiológicas, n (%)					
TAC toracoabdominal	50 (78%)	9 (75%)	31 (78%)	10 (83%)	0,914
RM pancreática	48 (75%)	8 (67%)	31 (78%)	9 (75%)	0,874
Ecoendoscopia con biopsia	13 (20%)	1 (8%)	9 (22%)	3 (25%)	0,131
Nivel de bilirrubina total (mg/dl), mediana (RIQ)	16 (6-23)	2 (1-12)	22 (12-25)	13 (4-12)	0,069
Drenaje biliar preop., n (%)	24 (38%)	4 (33%)	16 (40%)	4 (33%)	0,837
Resección vascular, n (%)	8 (12%)	—	4 (10%)	4 (33%)	0,034
Morbilidad, n (%)					
Fístula pancreática	12 (19%)	3 (25%)	9 (24%)	—	0,167
Colección intraabdominal	3 (5%)	—	2 (5%)	1 (8%)	0,399
Retraso vaciamiento gástrico	3 (5%)	1 (8%)	2 (5%)	—	0,624
Hemorragia digestiva	3 (5%)	—	3 (8%)	—	0,370
Hemoperitoneo	2 (3%)	—	2 (5%)	—	0,521
Isquemia intestinal	1 (2%)	—	1 (3%)	—	0,725
Íleo paralítico	1 (2%)	1 (8%)	—	—	0,485
Infección de herida	3 (5%)	2 (16%)	—	1 (8%)	0,858
Complicaciones médicas	4 (6%)	—	3 (8%)	1 (8%)	0,220
Reintervención, n (%)					
Drenaje de colección intraabdominal	3 (5%)	—	3 (8%)	—	0,389
Tratamiento adyuvante, n (%)	54 (84%)	12 (100%)	33 (82%)	9 (75%)	0,209

ASA: American Society of Anesthesiology; GAH: ganglios arteria hepática; GPP: ganglios peripancreáticos; RIQ: rango intercuartílico.

En la [tabla 2](#) se describen las características histopatológicas del tumor.

Quimioterapia adyuvante y seguimiento

El 84% recibieron quimioterapia adyuvante basada en gemcitabina. El 75% presentaron recidiva de la enfermedad durante el período de seguimiento. El 36% presentaron recidiva local y sistémica tras un tiempo libre de enfermedad de 11 meses (r: 1-49). En un 35% solo se objetivó recidiva sistémica tras un tiempo libre de enfermedad de 9 meses (r: 1-66) y en un 4% solo recidiva local tras un tiempo libre de enfermedad de 5 meses (r: 2-24 meses).

Análisis de la supervivencia

La mediana de SG del total de la serie fue de 20 meses (r: 1-159 meses), con una SLE de 12 meses (r: 1-159 meses), sin objetivar pérdidas de seguimiento durante el período de estudio.

La mediana de SG entre los grupos fue: GPP-/GAH- 64 meses (r: 16-130 meses); GPP+/GAH- 18 meses (r: 1-159 meses) y GPP+/GAH+ 13 meses (r: 6-78 meses). La mediana de SLE entre los grupos fue: GPP-/GAH- 34 meses (r: 2-130 meses); GPP+/GAH- 8 meses (r: 1-159 meses) y GPP+/GAH+ 12 meses (r: 1-66 meses). Si bien hubo diferencias significativas tanto en la SG ($p=0,007$) como en la SLE ($p=0,030$) entre aquellos pacientes sin afectación adenopática vs los grupos con afectación adenopática, la mediana de SG de los pacientes con GPP+ no mostró diferencias significativas dependiendo o no de la afectación del GAH ($p=0,195$) ni tampoco respecto a la mediana de SLE ($p=0,617$).

La SG a 1, 3 y 5 años fue estadísticamente mejor en el grupo GPP-/GAH- (82, 72 y 54%) que en el grupo GPP+/GAH- (68, 29 y 21%) y grupo GAH+ (72, 9 y 9%) ([fig. 1](#)). La probabilidad

acumulada de recidiva de la enfermedad a 1, 3 y 5 años fue estadísticamente inferior en el grupo GPP-/GAH- (18, 46 y 55%) comparado con el grupo GPP+/GAH- (57, 80 y 89%) y grupo GPP+/GAH+ (46, 91 y 100%) ([fig. 2](#)).

Análisis de los factores de riesgo de SG y SLE

Los factores de riesgo estudiados para la SG y la SLE fueron los siguientes: edad, sexo, niveles de Ca 19.9, morbilidad global, diámetro del tumor y la diferenciación, la estadificación (T/N), R0/R1, el lymph node ratio (LNR), la invasión microvascular, linfática y perineural y el tratamiento adyuvante.

El principal factor de riesgo de SG en nuestra serie tanto en análisis univariante como multivariante resultó ser la invasión linfática (HR: 2,987; IC 95%: 1,160-7,693) y la resección R1 vs R0 (HR: 3,39; IC 95%: 1,368-8,413) y el tratamiento adyuvante como factor protector (HR: 0,13; IC 95%: 0,054-0,316) ([tabla 3](#)).

Con respecto al análisis de los factores de riesgo de SLE, la afectación linfática (HR: 2,8; IC 95%: 1,171-6,719) y el grado de diferenciación (G3 vs G1-G2) (HR: 2,76; IC 95%: 1,343-5,695) resultaron estadísticamente significativos tanto en el análisis univariante como multivariante, siendo el tratamiento adyuvante factor protector (HR: 0,3; IC 95%: 0,138-0,914) ([tabla 3](#)).

Discusión

Se ha demostrado que la presencia de metástasis ganglionares es un factor pronóstico independiente en los pacientes intervenidos por ADK de páncreas⁷, y que además la localización de estas también se relaciona de forma significativa con el pronóstico. El GAH, por su fácil acceso y disección y ser anatómicamente constante, podría representar un papel de ganglio centinela en el ADK de páncreas. En algunos artículos^{10-12,14} hacen referencia a que ayudaría a identificar a

Tabla 2 – Características histopatológicas del tumor

Variables	Total n = 64 (100%)	GPP-/GAH- n = 12 (19%)	GPP+/GAH- n = 40 (62%)	GPP+/GAH+ n = 12 (19%)	p
Tamaño del tumor (cm), mediana (rango)	2,6 (1,5-5,5)	2,3 (1,5-4,8)	3 (1,5-5,5)	2,6 (1,5-5)	0,218
Número de ganglios resecaados, mediana (rango)	13 (5-24)	13 (11-21)	13 (5-24)	10 (5-23)	0,533
Número de ganglios afectados, mediana (rango)	2 (0-15)	–	3 (1-14)	6 (1-15)	0,001
LNR, mediana (rango)	0,15 (0-0,93)	0	0,26 (0,04-0,93)	0,45 (0,09-0,83)	0,001
Estadio del tumor (T) ^a					0,210
1	3 (5%)	2 (17%)	–	1 (8%)	
2	7 (10%)	3 (25%)	3 (3%)	1 (8%)	
3	53 (83%)	6 (50%)	37 (97%)	10 (83%)	
4	1 (2%)	1 (8%)	–	–	
Grado de diferenciación					0,114
G1. Bien	11 (17%)	4 (33%)	4 (10%)	3 (25%)	
G2. Moderado	42 (66%)	5 (2%)	28 (70%)	9 (75%)	
G3. Poco	11 (17%)	3 (25%)	8 (20%)	–	
Tipo de resección					0,180
R0	56 (87%)	12 (100%)	35 (87%)	9 (75%)	
R1	8 (13%)	–	5 (13%)	3 (25%)	
Invasión vascular	24 (38%)	3 (25%)	18 (45%)	6 (50%)	0,390
Invasión linfática	52 (64%)	–	40 (77%)	12 (23%)	0,001
Invasión perineural	56 (88%)	11 (92%)	35 (88%)	10 (83%)	0,827

GAH: ganglios arteria hepática; GPP: ganglios peripancreáticos; LNR: lymph node ratio.

^a Clasificación TNM basada en las guías AJCC/UICC TNM, 7.ª edición.

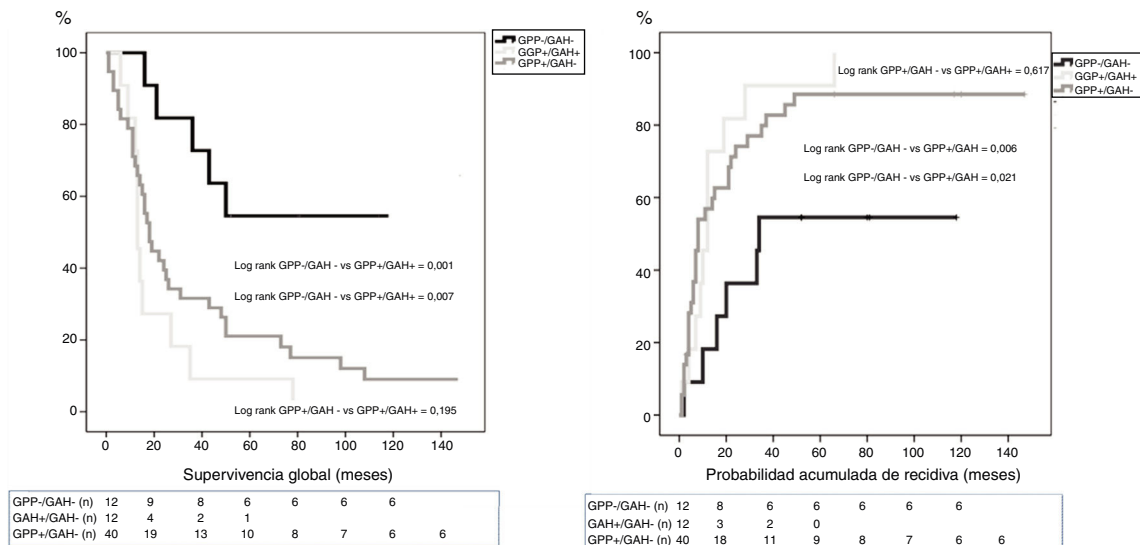


Figura 2 – Supervivencia global y probabilidad acumulada de recidiva en función de la afectación ganglionar.

Tabla 3 – Análisis de los factores de riesgo de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Variables	Análisis univariante (valor p)		Análisis multivariante (HR, IC 95%; valor p)	
	SG	SLE	SG	SLE
Edad $\geq$ 65 años	0,046	0,081	—	—
Sexo masculino	0,170	0,349	—	—
Ca 19.9 $>$ 100 U/ml	0,105	0,044	—	—
Morbilidad postoperatoria	0,357	0,088	—	—
Tamaño tumor $\geq$ 25 mm	0,116	0,095	—	—
Resección R1 vs R0	0,005	0,332	3,392 (1,368-8,413); 0,008	—
Grado de diferenciación (G3 vs G1-G2)	0,160	0,017	—	2,766 (1,343-5,695); 0,006
Invasión microvascular	0,089	0,073	—	—
Invasión perineural	0,354	0,194	—	—
Invasión linfática vs GPP-/GAH-	0,006	0,015	2,987 (1,160-7,693); 0,023	3,000 (1,253-7,181); 0,014
LNR $>$ 0,3	0,001	0,003	—	—
Tratamiento adyuvante	0,001	0,015	0,131 (0,054-0,316); 0,001	0,370 (0,144-0,958); 0,040

GAH: ganglios arteria hepática; GPP: ganglios peripancreáticos; HR: hazzard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LNR: lymph node ratio.

los pacientes con peor pronóstico a largo plazo tras la realización de una cirugía con intención curativa. No obstante, observamos resultados contradictorios en la literatura.

En estudios previos como el realizado por Connor et al.¹², donde se evaluaba el significado de la afectación de LN8 y LN16 en la supervivencia de los pacientes intervenidos de tumores periampulares, reportaron 54 pacientes donde el LN8 fue analizado de forma independiente, encontrando una disminución significativa en la mediana de supervivencia en los pacientes con metástasis a ese nivel, siendo la afectación del LN8 factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Por otra parte, Maithel et al.¹⁴, en un estudio donde analizaban la correlación radiológica entre las adenopatías de la arteria hepática y la vía biliar en términos de resecabilidad y supervivencia en pacientes con tumores periampulares resecados, demostraron en un análisis de subgrupos 49 pacientes, en los que se había recuperado y analizado individualmente el GAH, que los pacientes que presentaban

afectación metastásica a dicho nivel tenían una disminución significativa de la supervivencia similar a los pacientes con carcinomatosis o metástasis hepáticas. En estos estudios se incluyeron pacientes con diferentes tipos histológicos, por lo que es difícil llegar a una conclusión concordante y realizar un correcto análisis de supervivencia.

Posteriormente Cordera et al.¹¹ evaluaron 55 pacientes intervenidos de DPC por ADK de páncreas de los cuales 10 tenían afectación metastásica del GAH, hallando en estos pacientes peor SG. Similares resultados publicaron LaFemina et al.¹⁰ en un estudio que incluía únicamente pacientes intervenidos de DPC por ADK de páncreas. Encontraron que en un total de 147 pacientes, 23 presentaron afectación del GAH, hallando en estos una peor SG y SLE estadísticamente significativa.

Sin embargo, en la línea de nuestro trabajo, Philips et al.²⁵ analizaron la relevancia pronóstica del GAH en un total de 247 pacientes intervenidos de DPC por ADK de páncreas, de los cuales 41 presentaba metástasis a ese nivel, hallando una peor

SG en los pacientes con afectación del GAH pero sin diferencias significativas con respecto a aquellos con afectación linfática tanto del GAH como de los GPP. En nuestro estudio el 19% presentaron afectación del GAH y GPP y en el 62% afectación de los GPP sin afectación del GAH. Pudimos comprobar que la SG fue similar en ambos grupos y fue estadísticamente inferior a aquellos sin afectación adenopática. Con respecto a la probabilidad acumulada de recidiva tampoco hubo diferencias entre el grupo GPP+/GAH+ y el grupo GPP+/GAH-, pero sí estadísticamente más elevada que en los pacientes sin afectación adenopática, lo que demuestra que más que la afectación del GAH, es la afectación ganglionar lo que determina finalmente la supervivencia en los pacientes con ADK de páncreas.

Por otra parte, no identificamos casos de afectación aislada de GAH en nuestra serie, lo cual es consistente con otros estudios similares donde su presencia ha sido extremadamente rara (1,2-2%) y sugiere que el GAH no es un primer escalón de diseminación linfática, y que su afectación podría estar relacionada con una mayor carga tumoral y tumores biológicamente más agresivos, tal como ha sido señalado en otras publicaciones^{9,10,25}.

Finalmente, el análisis multivariante de los factores de riesgo tanto de la SG como de la SLE de nuestra serie demostró que la afectación adenopática resultó ser el principal factor de mal pronóstico. Si bien el margen de resección afectó en la SG, no fue así en la SLE mayormente condicionada por el grado de diferenciación tumoral. Ni los valores de marcador tumoral preoperatorios ni la afectación vascular resultaron significativos en comparación con otras series^{3,26-28}. Aunque los valores de Ca 19.9 son discretamente superiores en el grupo con afectación adenopática, no hubo diferencias significativas entre grupos ni tampoco pudimos demostrar su impacto en la supervivencia. Panaro et al.²⁹ han demostrado recientemente que la invasión microvascular, la afectación del margen y linfática fueron los principales factores de riesgo en análisis univariante tanto de SLE como de SG, y que la invasión microvascular es el principal factor determinante de supervivencia a largo plazo. Otros estudios recientes^{30,31}, en cambio, reportaron que la afectación linfática está asociada a recidiva precoz y peor pronóstico a largo plazo, independientemente de la afectación del margen u de la invasión vascular. En definitiva, esto demuestra que el ADK de páncreas es una enfermedad sistémica que requiere una quimioterapia adyuvante eficaz para control de la enfermedad, resultando ser el principal factor protector consistente con lo publicado en la literatura^{32,33}.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, debido al carácter retrospectivo del mismo y a un limitado tamaño muestral diferente en cada grupo, los resultados de nuestra experiencia inicial sugieren que la afectación del GAH está asociada con afectación de los GPP y, por tanto, con una mayor carga tumoral y peor comportamiento biológico. Teniendo en cuenta que el GAH es positivo entre el 10 y el 24% de los pacientes^{11,12,24} (19% en nuestra serie), la identificación preoperatoria del mismo, bien mediante estadificación laparoscópica o biopsia por ecografía endoscópica, podría identificar preoperatoriamente un grupo de pacientes tributario de quimioterapia neoadyuvante.

No obstante, concluimos que, si bien la afectación adenopática impacta en la supervivencia a largo plazo del ADK de páncreas, no hemos podido identificar la afectación del GAH como marcador pronóstico per se y no debería ser considerado, hasta la fecha, como criterio de irresecabilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Santiago Pérez-Hoyos, bioestadístico de la Unidad de Estadística y Bioinformática, del Institut de Recerca del Vall d'Hebron, por la revisión del análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1039-49.
3. Landi F, Dopazo C, Sapisochin G, Beisani M, Blanco L, Caralt M, et al. Resultados a largo plazo de la duodenopancreatectomía céflica con resección de vena mesentérica superior y vena porta por adenocarcinoma de cabeza de páncreas. *Cir Esp.* 2015;93:522-9.
4. Hata T, Motoi F, Ishida M, Naitoh T, Katayise Y, Egawa S, et al. Effect of hospital volume on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263:664-72.
5. McMillan MT, Christein JD, Callery MP, Behrman SW, Drebin JA, Hollis RH, et al. Comparing the burden of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Surgery.* 2016;159:1013-22.
6. Akerberg D, Ansari D, Andersson R. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6424-33.
7. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, Ferrone CR, Wargo JA, Lillemoe KD, et al. N0/N1 PNL or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:257-66.
8. Tol J, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;156:591-600.
9. Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H, Mori K, Nakano T, Kadoya N, et al. Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer.* 1992;70:2061-6.
10. LaFemina J, Chou JF, Gonen M, Rocha FG, Correa-Gallego C, Kingham TP, et al. Hepatic arterial nodal metastases in pancreatic cancer: Is this the node of importance? *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1092-7.
11. Cordera F, Arciero CA, Li T, Watson JC, Hoffman JP. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2330-6.

12. Connor S, Bosonnet L, Ghaneh P, Alexakis N, Hartley M, Campbell F, et al. Survival of patients with periampullary carcinoma is predicted by lymph node 8a but not by lymph node 16b1 status. *Br J Surg.* 2004;91:1592–9.
13. Wennerblom J, Saksena P, Jönsson C, Thune A. Lymph node 8a as a prognostic marker for poorer prognosis in pancreatic and periampullary carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:225–30.
14. Maithel SK, Khalili K, Dixon E, Guindi M, Callery MP, Cattral MS, et al. Impact of regional lymph node evaluation in staging patients with periampullary tumours. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:202–10.
15. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES, et al. National comprehensive cancer networks. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10. 703.e13.
16. Pedrazzoli S, di Carlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy 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.
17. 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 Gastroint Surg.* 2005;9:1191–204.
18. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart L.J, Carter D.K, Compton C.C.et.al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas protocol applies to all epithelial tumors of the pancreas, including high-grade neuroendocrine carcinomas. Version: PancreasExocrine 3.4.0.0 Based on AJCC/UICC TNM 7th edition, Protocol web posting date: August 2016. Disponible en: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-pancreasexo-16protocol-3300.pdf>
19. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: The prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology.* 2009;55:277–83.
20. Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, Gebiski V, Kench JG, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2015;102:1459–72.
21. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernandez RA, Segales-Rojas P, Zepeda-najar C. Comparison of 3 ways of dissecting the pancreatoduodenectomy specimen and their impact in the lymph node count and the lymph node metastatic ratio. *Int J Surg Path.* 2018;26:707–13.
22. Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1319–26.
23. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:1011–24.
24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
25. Philips P, Dunki-Jacobs E, Agle S, Scoggins C, McMasters K, Matin R. The role of hepatic artery lymph node in pancreatic adenocarcinoma: Prognostic factor or a selection criterion for surgery. *HPB.* 2014;16:1051–5.
26. Berguists R, Puig CA, Shubert CR, Groeschl RT, Habermann EB, Kendrick ML, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation in anatomically resectable early stage pancreatic cancer is independently associated with decreased overall survival and an indication for neoadjuvant therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg.* 2016;223:52–65.
27. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, Stellato TA, Siegel CT, Harpp D, et al. The impact of resection margin status and postoperative CA19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol.* 2008;31:446–53.
28. Nishio K, Kimura J, Amano R, Ymazoe S, Ohira G, Nakata B, et al. Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. *W J Surg Oncol.* 2016;15:16.
29. Panaro F, Kellil T, Vendrell J, Sega V, Souche R, Piardi T, et al. Microvascular invasion is a major prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25580>.
30. Tummers W, Groen JV, Sibinga BG, Farina-Sarasqueta SM, Morreau J, Putter H, et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2019;106:1055–65.
31. Honselmann KC, Pergolini I, Castillo CF, Deshpande V, Ting D, Taylor MS, et al. Timing but not patterns of recurrence is different between node-negative and node-positive resected pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003123>.
32. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. 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;230:776–82.
33. 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;350:120–210.