



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Experiencia inicial en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas *borderline resectable*

Juli Busquets^{a,*}, Juan Fabregat^a, Helena Verdagué^b, Berta Laquente^b, Núria Pelaez^a, Luis Secanella^a, David Leiva^c, Teresa Serrano^d, María Cambray^e, Rafael Lopez-Urdiales^f y Emilio Ramos^a

^a Unitat de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica i Trasplantament Hepàtic, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^b Servei d'Oncologia Mèdica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^c Servei de Radiodiagnòstic, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^d Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^e Servei d'Oncologia Radioteràpica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^f Servei d'Endocrinologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2017

Aceptado el 9 de julio de 2017

On-line el 6 de octubre de 2017

Palabras clave:

Neoadyuvancia

Cirugía pancreática

Cáncer de páncreas

Resecabilidad límite

RESUMEN

Introducción: Se ha definido un grupo de resecabilidad *borderline resectable* (APBR) en el adenocarcinoma de páncreas. El objetivo del estudio es evaluar los resultados en el tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia del APBR.

Método: Entre 2010 y 2014 incluimos pacientes afectados de APBR en un protocolo de neoadyuvancia y cirugía, estadificados mediante tomografía computarizada multidetector (TCMD). El tratamiento con quimioterapia se basó en gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX). Posteriormente, se realizó TCMD para descartar progresión, y se administró 5-FU en infusión y radioterapia concomitante. Se practicó TCMD y resección en ausencia de progresión. Se realizó un estudio estadístico descriptivo, dividiendo la serie en grupo resección (grupo GR) y grupo progresión (grupo PROG). El seguimiento finalizó en febrero de 2016.

Resultados: Indicamos tratamiento neoadyuvante a 22 pacientes, 11 de ellos fueron finalmente intervenidos. Se realizaron 9 duodenopancreatectomías cefálicas, una duodenopancreatectomía total y una pancreatectomía corporocaudal. De los 11 pacientes, 7 requirieron algún tipo de resección vascular; 5 resecciones venosas, uno arterial y otro ambas. No hubo mortalidad postoperatoria, 7 (63%) tuvieron alguna complicación y 4 fueron reintervenidos. La estancia hospitalaria postoperatoria mediana fue 17 días (7-75). El estudio patológico evidenció márgenes microscópicos libres (R0) en el 63% de los pacientes y ausencia de afectación adenopática en 10 pacientes (ypN0). Al cierre del estudio, todos los pacientes habían fallecido, con una supervivencia actuarial mediana de 13 meses (9,6-16,3). La supervivencia actuarial mediana del grupo GR fue superior al grupo PROG (25 vs. 9 meses; $p < 0,0001$).

Conclusión: El tratamiento neoadyuvante del APBR permite seleccionar un grupo de pacientes en el que la resección consigue una supervivencia superior al grupo en el que se observa

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.07.008>

0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

progresión. La resección pancreática posneoadyuvancia requiere resecciones vasculares en la mayoría de los casos.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Initial Experience in the Treatment of “Borderline Resectable” Pancreatic Adenocarcinoma

A B S T R A C T

Keywords:

Neoadjuvant

Pancreatic surgery

Pancreas cancer

Borderline resectable

Introduction: A borderline resectable group (APBR) has recently been defined in adenocarcinoma of the pancreas. The objective of the study is to evaluate the results in the surgical treatment after neoadjuvancy of the APBR.

Method: Between 2010 and 2014, we included patients with APBR in a neoadjuvant and surgery protocol, staged by multidetector computed tomography (MDCT). Treatment with chemotherapy was based on gemcitabine and oxaliplatin. Subsequently, MDCT was performed to rule out progression, and 5-FU infusion and concomitant radiotherapy were given. MDCT and resection were performed in absence of progression. A descriptive statistical study was performed, dividing the series into: surgery group (GR group) and progression group (PROG group).

Results: We indicated neoadjuvant treatment to 22 patients, 11 of them were operated, 9 pancreatoduodenectomies, and 2 distal pancreatectomies. Of the 11 patients, 7 required some type of vascular resection; 5 venous resections, one arterial and one both. No postoperative mortality was recorded, 7 (63%) had any complications, and 4 were reoperated. The median postoperative stay was 17 (7-75) days. The pathological study showed complete response (ypT0) in 27%, and free microscopic margins (R0) in 63%. At study closure, all patients had died, with a median actuarial survival of 13 months (9,6-16,3). The median actuarial survival of the GR group was higher than the PROG group (25 vs. 9 months; $p < 0.0001$).

Conclusion: The neoadjuvant treatment of APBR allows us to select a group of patients in whom resection achieves a longer survival to the group in which progression is observed. Post-adjuvant pancreatic resection requires vascular resection in most cases.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término adenocarcinoma de páncreas *borderline resectable* (APBR) describe un concepto de resecabilidad límite utilizado por primera vez por Maruer en 1999¹. Dicho concepto fue introducido para clasificar aquellos tumores que se hallan entre los tumores resecables y los irresecables². La definición se basa en los hallazgos de la tomografía computarizada multidetector (TCMD). En el año 2006, el grupo del MD Anderson³ publicó una clasificación que incluía el APBR. Se definieron 3 grupos según la afectación vascular: tumor resecable, tumor de resecabilidad límite o *borderline resectable*, y tumor irresecable. El grupo *borderline resectable* se definía como el de aquellos pacientes con resecabilidad límite y que podrían ser resecados tras neoadyuvancia. Dicho grupo ha publicado buenos resultados tras la resección en pacientes afectados de APBR tras neoadyuvancia, teniendo en cuenta que en el pasado eran considerados tumores irresecables. Recientemente, se ha adoptado dicha clasificación en un consenso internacional, con mínimos cambios⁴. El objetivo de este estudio es revisar los resultados a corto y medio plazo obtenidos en nuestro centro en el tratamiento quirúrgico del APBR tras tratamiento neoadyuvante, y analizar la morbimortalidad acaecida tras la cirugía posneoadyuvancia.

Material y métodos

Se ha recogido la experiencia en el tratamiento quirúrgico del APBR tras neoadyuvancia desde julio de 2010 hasta noviembre de 2014 llevado a cabo en el Hospital Universitari de Bellvitge y en el Servei d'Oncologia Mèdica del Institut Català d'Oncologia de L'Hospitalet. Se han registrado de forma prospectiva los datos demográficos, el esquema neoadyuvante, la cirugía practicada, los datos anatomopatológicos y el seguimiento de todos los pacientes. El seguimiento de los pacientes finalizó en febrero de 2016.

Estudio de estadificación

Se utilizó un TCMD de 64 coronas para el diagnóstico y estadificación. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los criterios publicados por el grupo de MD Anderson³ en tumores resecables, *borderline* resecables e irresecables. Así, se definió APBR como aquellas lesiones de cabeza pancreática en contacto con la arteria mesentérica superior (AMS) menor de 180°, obliteración de la vena porta-vena mesentérica superior (VP-VMS) con posibilidad de reconstrucción, y/o contacto con la arteria hepática en su unión con la arteria gastroduodenal. Hemos incluido también lesiones de

cuello-cuerpo pancreático que engloban al tronco celíaco (TC), siempre y cuando presenten una distancia libre de tumor desde la raíz de la aorta hasta el inicio del tumor⁵. Una vez incluidos en el protocolo de APBR, a los pacientes con ictericia, se procedió al drenaje biliar mediante prótesis metálica cubierta y confirmación citológica mediante punción guiada por ecoendoscopia⁶.

Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante se basó en el esquema GEMOX (1.000 mg/m² de gemcitabina durante 100 min de infusión el día 1, seguido de 100 mg/m² de oxaliplatino en infusión durante 2 h el día 2, cada 2 semanas) por 6 ciclos. Durante el periodo analizado, 6 pacientes participaron en un ensayo clínico (esquema GEMOX + erlotinib 100 mg/día) por 6 ciclos. Después de reestadificar a los pacientes con TCMD, los pacientes sin progresión de la enfermedad recibieron 5 semanas de quimioterapia (QT) con infusión de 5-FU a 250 mg/m²/día concomitante a la radioterapia (50,4 Gy). Los pacientes que fueron tratados dentro del citado ensayo clínico recibieron durante la radioterapia, 40 mg/m² de gemcitabina 2 veces a la semana y 100 mg/día de erlotinib. Después de una nueva reestadificación con TCMD, entre las 4 y las 6 semanas posteriores al final del tratamiento concomitante de quimiorradioterapia (QRT), se indicó resección quirúrgica en caso de no presentar progresión. Se consideró progresión de la enfermedad en aquellos casos con mayor afectación tumoral local o enfermedad a distancia. Así, se indicó cirugía en los casos en los que el estudio radiológico no objetivó cambios en la estadificación previa al tratamiento o bien evidenció regresión tumoral.

Técnica quirúrgica y estudio anatomopatológico

Se realizó una duodenopancreatectomía cefálica (DPC), pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía o duodenopancreatectomía total dependiendo de la localización del tumor, con una linfadenectomía regional⁷. Durante la cirugía se remitió el margen de resección para su análisis en fresco y se realizó ampliación de márgenes en caso de estar afectado. La resección vascular se planificó de forma individualizada. En cuanto al estudio anatomopatológico, se utilizó la clasificación pTNM de la International Union Against Cancer (UICC)⁸; el estudio de los márgenes de resección quirúrgicos se basó en el estudio de Royal College⁹. Por último, la presencia de cambios posneoadyuvancia fueron registrados de acuerdo con el grado de regresión tumoral (GRT) del College of American Pathologists (2009)¹⁰. En función de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, se considera GRT0 en los casos en los que no existen células tumorales viables (respuesta completa); GRT1, si se hallan células tumorales aisladas o en pequeños grupos; GRT2, si existe tumor residual pero el porcentaje de fibrosis es superior al tumoral y GRT3 si hay tumor residual extenso (respuesta mínima o sin respuesta).

Estudio estadístico

Análisis descriptivo según medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) según criterios de normalidad (test de

Kolmogorov-Smirnov). Posteriormente, se dividió la serie en el grupo resección (GR) y grupo progresión (PROG), dependiendo de la evolución registrada tras el tratamiento neoadyuvante. A continuación, se realizó un estudio comparativo entre variables cualitativas según chi-cuadrado o Fisher y entre variables cuantitativas según U de Mann-Whitney. La afectación radiológica se clasificó según existía contacto con la AMS, oclusión VP-VMS, contacto con TC y contacto con arteria hepática (AH). El período de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la neoadyuvancia se denominó T1, entre el inicio y el final de la neoadyuvancia, T2 y entre el final de la neoadyuvancia y la cirugía, T3. Se analizó la supervivencia actuarial y el tiempo libre de enfermedad de la serie global mediante un análisis de Kaplan-Meier. Se consideró tiempo de supervivencia el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de la QT hasta la fecha de la muerte. Por último, se comparó la supervivencia actuarial entre los grupos GR y PROG mediante el test de log-rank ($p < 0,05$). Se consideró tiempo libre de enfermedad de los pacientes del grupo GR el tiempo desde la cirugía hasta la aparición de la recidiva. En los pacientes del grupo PROG se definió tiempo hasta progresión el tiempo desde el inicio de la QT hasta la progresión. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 18.0[®] y el valor estadísticamente significativo considerado fue de $p < 0,05$ en todos los casos.

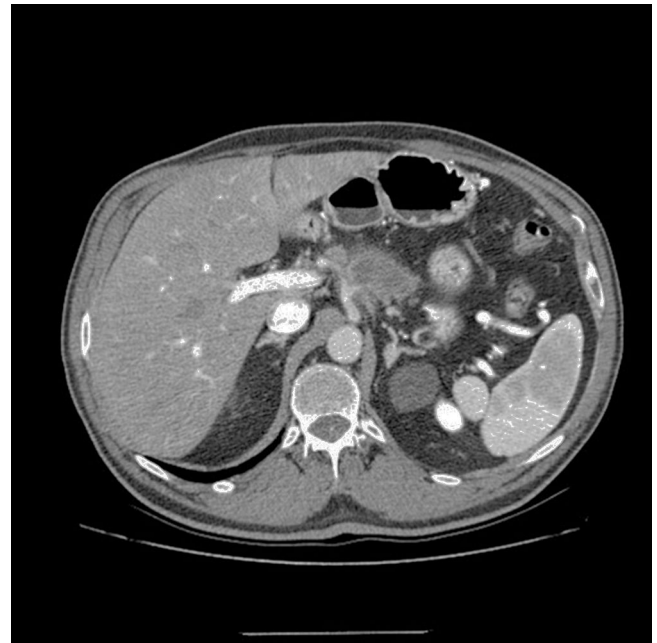


Figura 1 – Imagen de tomografía computarizada multidetector. Se evidencia lesión tumoral en el cuello-cuerpo pancreático que engloba la arteria esplénica y contacta focalmente con la arteria hepática y el tronco celíaco. En el momento del diagnóstico, a la paciente se le identificó una segunda lesión tumoral en cabeza pancreática, por lo que se planificó duodenopancreatectomía total, gastrectomía 4/5, esplenectomía, resección de tronco celíaco y anastomosis arterial terminoterminal tras embolización arterial en 2 tiempos.

Resultados

Valoración inicial y estadificación

Entre 2010 y 2014, 22 pacientes se incluyeron en el protocolo de tratamiento con neoadyuvancia por APBR: 13 hombres y 9 mujeres, con una edad media de 62,7 años ($\pm 10,3$) (rango: 41-78). El TCMD de estadificación demostró que los pacientes estudiados tenían lesiones en cabeza y cuello-cuerpo; 19 y 3 casos, respectivamente. Asimismo, se evidenció contacto del tumor con la arteria mesentérica superior (AMS) en 13, oclusión de VP-VMS en 9, el tumor englobaba el TC en 4 (fig. 1) y contacto del tumor con la AH en 5 (tabla 1).

Tratamiento neoadyuvante

Un total de 22 pacientes fueron incluidos para tratamiento neoadyuvante, basado en QT de inducción durante 3 meses. Quince pacientes recibieron el esquema GEMOX por 6 ciclos, 6 pacientes participaron en ensayo clínico (esquema GEMOX + erlotinib [100 mg/día]) por 6 ciclos y un paciente recibió gemcitabina en monoterapia por 3 ciclos (fig. 2). En cuanto al perfil de toxicidad, 5 pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3 o 4 (neutropenia y trombocitopenia) y un paciente síndrome emético de grado 3. Las toxicidades de grado 1-2 más frecuentes fueron astenia y neurotoxicidad (tabla 2). Un total de 8 pacientes no recibieron tratamiento con QRT, debido a progresión de la enfermedad. Al finalizar el tratamiento

neoadyuvante, 11 pacientes no presentaron evidencia de progresión tumoral y fueron intervenidos para realizar resección quirúrgica (grupo GR), y en 11 se evidenció progresión de la enfermedad (grupo PROG). La mediana de tiempo transcurrido entre diagnóstico e inicio del tratamiento (T1) fue de 58 días (rango: 40-66), el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el final (T2) fue de 83 días (rango: 45-204) y el tiempo desde final del tratamiento hasta la cirugía (en el grupo GR, T3) fue de 141 días (rango: 63-250). Al realizar el estudio comparativo entre los 2 grupos, evidenciamos que el grupo PROG presentaba una cifra de CA19.9 previa al inicio del tratamiento neoadyuvante superior al grupo GR, sin llegar a la significación estadística ($p = 0,06$, tabla 3).

Técnica quirúrgica

Entre los 11 pacientes intervenidos mediante resección quirúrgica, 6 presentaban contacto del tumor con la AMS, en 2 englobaba la TC, en 2 producía obliteración de VP-VMS y tenía contacto con la arteria hepática en uno. En 9 casos, se trataba de lesiones de cabeza pancreática: realizamos 9 DPC, 5 de ellas con resección venosa y anastomosis vascular terminoterminal (fig. 3). Registramos 2 casos con lesiones de cuello-cuerpo pancreático. En un caso se realizó pancreatocetomía corporo-caudal con esplenectomía con resección venosa y del TC (intervención de Appleby)¹². Dado que la lesión englobaba el TC, se realizó arteriografía y embolización preoperatoria de la AH común con la intención de aumentar el flujo sanguíneo hepático a través de la arteria gastroduodenal⁵. Por último,

Tabla 1 – Afectación vascular y esquema terapéutico de los pacientes tratados mediante neoadyuvancia por adenocarcinoma de páncreas borderline resectable

Paciente	Edad	Localización tumoral	Afectación vascular	CA19-9 pre	QT	RDT	QT de segunda línea	Técnica quirúrgica
1	66	Cabeza	AH	225,1	GEMOX	X		DPC
2	64	Cabeza	AMS	39,4	GEMOX	X	X	DPC
3	62	Cabeza	VMS	0	GEMOX	X	X	DPC
4	45	Cabeza	AMS	97	GEMOX	X		DPC
5	57	Cuello-cuerpo	TC	2.142	GEMOX	X		PCC + TC
6	67	Cabeza	AMS + VMS	4.302	GEMERLOXA		X	
7	64	Cabeza	AMS	2.721	GEMERLOXA	X	X	DPC
8	68	Cabeza	VMS	996,4	GEMERLOXA			
9	70	Cabeza	AMS	55,4	GEMERLOXA	X	X	
10	71	Cuello-cuerpo	TC	6.332	GEMOX		X	
11	58	Cabeza	AMS + AH	494,9	GEMERLOXA		X	
12	67	Cabeza	AMS	159	GEMERLOXA	X		DPC
13	60	Cabeza	VMS	555	GEMOX	X		DPC
14	53	Cabeza	AMS	33	GEMOX		X	
15	42	Cabeza	TC + VMS	1	GEMOX	X	X	
16	41	Cuello-cuerpo	AH + TC	1	GEMOX	X	X	DPT + TC
17	63	Cabeza	AMS	183	GEMOX	X	X	
18	76	Cabeza	AMS + AH + VMS	208	GEMOX			
19	76	Cabeza	AMS + VMS	3,5	GEM			
20	61	Cabeza	AMS + VMS	117	GEMOX	X	X	DPC
21	78	Cabeza	AMS	56	GEMOX	X		DPC
22	72	Cabeza	AH + VMS	471	GEMOX		X	

AH: arteria hepática; AMS: arteria mesentérica superior; CA19-9PRE: CA19.9 antígeno carbohidratado 19.9 previo al inicio del tratamiento médico; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; DPT: duodenopancreatectomía total con esplenectomía; GEM: gemcitabina; GEMERLOXA: gemcitabina oxaliplatino erlotinib; GEMOX: gemcitabina oxaliplatino; PCC: pancreatocetomía corporo-caudal con esplenectomía; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia; TC: tronco celíaco; VMS: vena mesentérica superior.

Fuente: Hospital Universitari de Bellvitge (2010-2014).

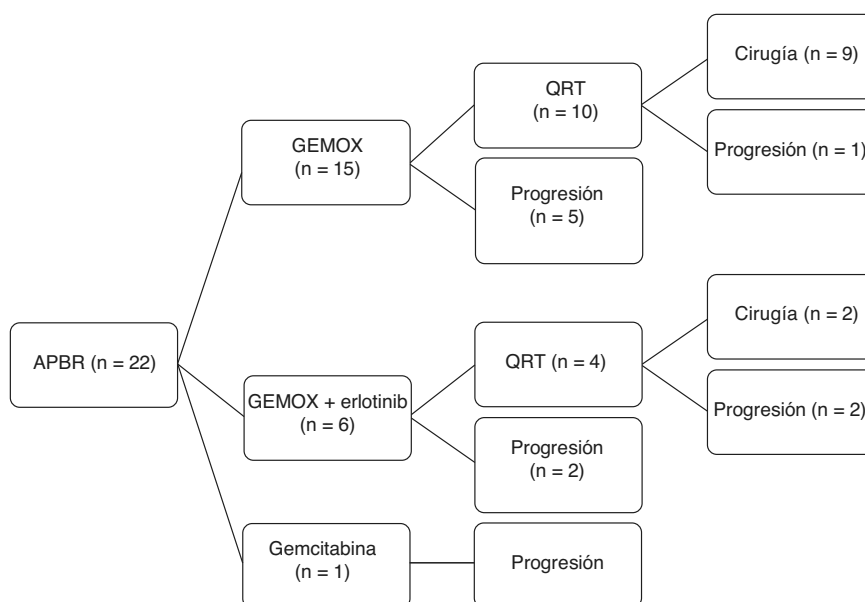


Figura 2 – Flujo de pacientes en protocolo de tratamiento neoadyuvante. Adenocarcinoma de páncreas borderline resectable. APBR: adenocarcinoma de páncreas borderline resectable; GEMOX: gemcitabina oxaliplatino; QRT: quimiorradioterapia. Fuente: Hospital Universitari de Bellvitge (2010-2014).

tratamos a una paciente con doble lesión neoplásica de cabeza y cuello-cuerpo pancreáticos, a la que se realizó una doble embolización preoperatoria. Inicialmente se embolizó la arteria gástrica derecha, arteria esplénica y arteria gástrica izquierda; y en un segundo tiempo se embolizó la arteria gastroepiploica, dejando la irrigación gástrica dependiente de las arterias frénicas con el fin de preservar el muñón gástrico bien irrigado. Finalmente, se realizó una duodenopancreatectomía total con gastrectomía 4/5, esplenectomía y resección de la TC y anastomosis arterial término-terminal (figs. 4-5).

Evolución postoperatoria

El tiempo operatorio medio fue de 488 min (360-650) y fue necesaria la transfusión de hemoderivados en 4 casos (36%). La morbilidad postoperatoria se registró en 7 pacientes (63%). Al

analizar todas las complicaciones, objetivamos 2 casos de vaciamiento gástrico lento (tipo A), 2 de fístula pancreática (tipo A y B), 2 de absceso hepático, 2 de fístula gastrointestinal, un caso de hemorragia digestiva alta, un hemoperitoneo por lesión arterial tardía, una isquemia gástrica, un distrés respiratorio, una infección de herida, una bacteriemia y una ascitis. Se tuvo que reintervenir a 4 pacientes: en 2 de ellos para conseguir hemostasia, un caso con lesión arterial tardía (aparecida el 12.º día postoperatorio) y un caso con hemorragia de la sutura gastroentérica. Un paciente fue reintervenido por isquemia gástrica, al que se le practicó gastrectomía total, y a otro paciente se le reintervino por distrés respiratorio y ascitis, con sospecha de isquemia gástrica, sin hallazgos patológicos en la reintervención. La estancia hospitalaria postoperatoria mediana fue de 17 días (rango: 7-75), con una mortalidad postoperatoria nula (tabla 4).

Estudio anatomopatológico

El estudio histológico de la pieza de resección evidenció un GRT de 0 en un caso, y de 1 en 2 casos; asimismo, fue clasificado como ypT1 en un caso y como ypT3 en 7. Por último, 10 pacientes no presentaban afectación adenopática. El estudio de los márgenes quirúrgicos evidenció que en 4 casos había afectación microscópica (R1), mientras que en 7 casos (63%) no había tumor (R0) (tabla 4).

Seguimiento a largo plazo

Al cierre del estudio, habían fallecido todos los pacientes (22 pacientes), con una supervivencia actuarial mediana de 13 meses (rango: 9,6-16,3). La supervivencia actuarial mediana del grupo GR fue estadísticamente superior a la del grupo PROG (25 [16,9-33] vs. 9 [7-10,9] meses; $p < 0,0001$) (fig. 6). La mediana

Tabla 2 – Perfil de toxicidad tras quimioterapia de inducción. Neoadyuvancia por adenocarcinoma de páncreas borderline resectable

	G1-G2 n (%)	G3-G4 n (%)
Toxicidad hematológica		
Neutropenia	1 (4,5)	1 (4,5)
Anemia	3 (13,6)	–
Trombocitopenia	5 (22,7)	4 (18,2)
Toxicidad no hematológica		
Astenia	17 (77,2)	–
Diarrea	4 (18,2)	–
Nauseas o vómitos	7 (31,8)	1 (4,5)
Alteración perfil hepático (elevación de transaminasas en sangre)	3 (13,6)	–
Neurotoxicidad	19 (86,3)	–

Fuente: Hospital Universitari de Bellvitge (2010-2014).

Tabla 3 – Análisis comparativo entre el grupo GR (grupo resección) y grupo PROG (grupo progresión). Neoadyuvancia por adenocarcinoma de páncreas *borderline resectable*

	Grupo GR	Grupo PROG	p
Edad media (años)	60,4 ($\pm 10,1$)	65 ($\pm 10,4$)	N.S.
Albúmina sangre (g/dl)	43 ($\pm 3,9$)	39 ($\pm 3,3$)	0,01
Recuento linfocitario (mm^3)	2.330 (± 1.095)	2.336 (± 975)	N.S.
Recuento leucocitario (mm^3)	7.418 (± 2.177)	7.518 (± 2.028)	N.S.
Recuento plaquetar (mm^3)	286.000 (± 78.571)	275.000 (± 68.511)	N.S.
Hemoglobina media (g/dl)	12,9 (± 41)	12,2 ($\pm 9,7$)	0,01
Peso en la primera visita (kg)	65 ($\pm 9,5$)	68 ($\pm 12,6$)	N.S.
Peso habitual (kg)	71 ($\pm 9,1$)	79 ($\pm 17,3$)	N.S.
CA19.9	555 (± 199)	1189 (± 1565)	0,06
CEA	5,8 ($\pm 6,5$)	25 ($\pm 10,3$)	N.S.
T1 (días entre diagnóstico e inicio del tratamiento médico)	53 (± 19)	51 (± 53)	N.S.
T2 (días entre inicio y final del tratamiento médico)	111 (± 55)	83 (± 13)	N.S.

CA19.9: antígeno carbohidratado 19.9 previo al inicio del tratamiento médico; CEA: antígeno carcinoembrionario previo al inicio del tratamiento médico; Grupo IQ: intervención quirúrgica; Grupo PROG: progresión; N.S.: no significativo.

En negrita, resultados estadísticamente significativos.

Fuente: Hospital Universitari de Bellvitge (2010-2014).

del tiempo libre de enfermedad fue de 8 meses (rango: 3-19) y la mediana del tiempo hasta progresión fue de 5 meses (rango: 2-8). En cuanto a la progresión o recidiva de la enfermedad, todos los pacientes del grupo PROG presentaban progresión y 8 de los pacientes del grupo GR presentaron recidiva. La progresión o recidiva de la enfermedad se diagnosticó localmente en 7 y a distancia en 12. Entre los pacientes que progresaron o recidivaron, 13 recibieron QT: 6 basada en

fluoropirimidinas, 4 en gemcitabina y 3 recibieron nuevos tratamientos basados en ensayos clínicos.

Discusión

Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de páncreas

El tratamiento adyuvante es el manejo estándar tras la cirugía por cáncer de páncreas. Sin embargo, este abordaje comporta algunos inconvenientes. En primer lugar, la elevada morbilidad de la cirugía pancreática implica que aproximadamente solo un 60% de los pacientes resecados recibirán tratamiento adyuvante tras la intervención¹³. En segundo lugar, la elevada tasa

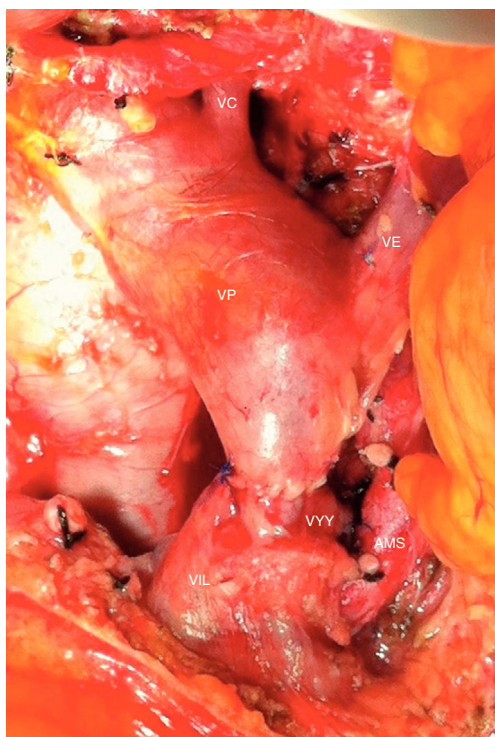


Figura 3 – Imagen intraoperatoria tras la resección de adenocarcinoma de páncreas *borderline resectable* con obliteración de la vena mesentérica superior y VP. En la imagen se aprecia la anastomosis venosa terminoterminal entre la VMS y la confluencia de la vena ileocólica y la VYY. AMS: arteria mesentérica superior; VC: vena coronaria; VE: vena esplénica; VP: vena porta; VYY: vena yeyunal.

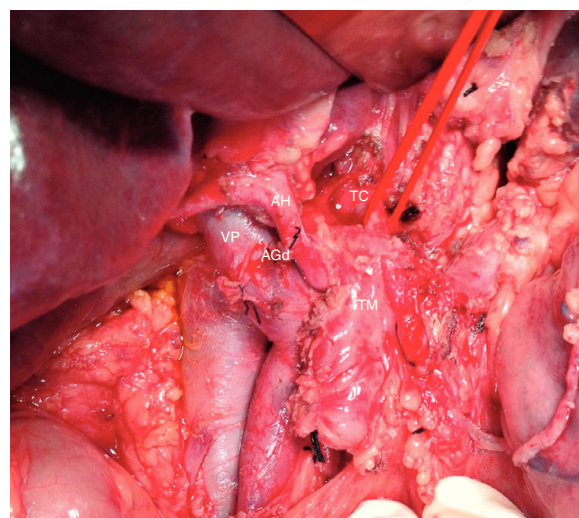


Figura 4 – Imagen intraoperatoria (paciente comentado en fig. 1) tras la resección de la cabeza pancreática por neoplasia periampular y previamente a la resección del páncreas distal. Se evidencia adenocarcinoma de páncreas *borderline resectable* con afectación de AHC, arteria esplénica y TC. AGDd: arteria gastroduodenal; AH: arteria hepática; AHC: arteria hepática común; TC: tronco celíaco; TM: tumor del cuerpo pancreático; VP: vena porta.

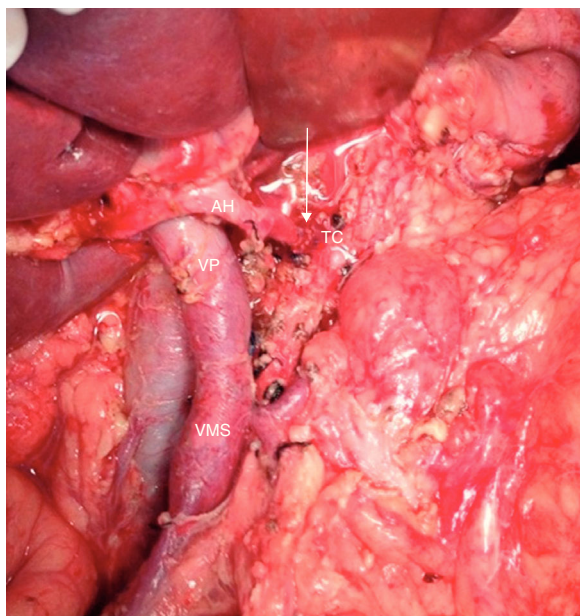


Figura 5 – Imagen intraoperatoria (paciente comentado en figs. 1-3) tras embolización arterial en 2 tiempos y ulterior duodenopancreatectomía total, gastrectomía 4/5, esplenectomía, resección del TC y anastomosis arterial terminoterminal. En la fotografía se aprecia la anastomosis arterial entre TC y la AH común marcada con una flecha. AH: arteria hepática; TC: tronco celíaco; VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta.

de recidiva durante el primer año postoperatorio haría sospechar que la selección de pacientes para la cirugía se debería mejorar. Por último, la resección quirúrgica con frecuencia se lleva a cabo con márgenes microscópicos afectados (R1)¹⁴, lo que justificaría algún tipo de tratamiento preoperatorio para disminuir dicho porcentaje y así mejorar la supervivencia. En contrapartida, el tratamiento neoadyuvante puede tratar a casi todos los pacientes estadificados desde el inicio y seleccionar a los pacientes con peor biología tumoral; además, podría mejorar la tasa de cirugía con margen microscópico libre (R0). Algunos grupos a nivel mundial han defendido su uso desde hace años, como el MD Anderson de Texas (Estados Unidos)¹⁵. Ahora bien, la neoadyuvancia también puede comportar problemas, como la morbilidad relacionada con el drenaje biliar, el retraso en la cirugía o la progresión durante el tratamiento. En los años 90, algunos estudios ya señalaban que la QRT neoadyuvante podría mejorar la resecabilidad y disminuir la recidiva tras la cirugía^{16,17}. En 2001, Mehta¹⁸ publicó la primera serie con 15 pacientes con resecabilidad «marginal» en el estudio con TC preoperatorio, con una supervivencia mediana de 30 meses en los 9 pacientes resecados. Casi 10 años después, en 2010, Landry¹⁹ publicó el primer estudio multicéntrico aleatorizado, de fase II, que comparaba diferentes regímenes de tratamiento en APBR basados en 2 regímenes con gemcitabina. A pesar de ser un prometedor estudio, este debió clausurarse de forma temprana por la baja incorporación de pacientes. Finalmente, se incluyó a 23 pacientes, 5 de los cuales resecaron, con una supervivencia mediana de 26 meses, lo que evidenció una correcta tolerancia a

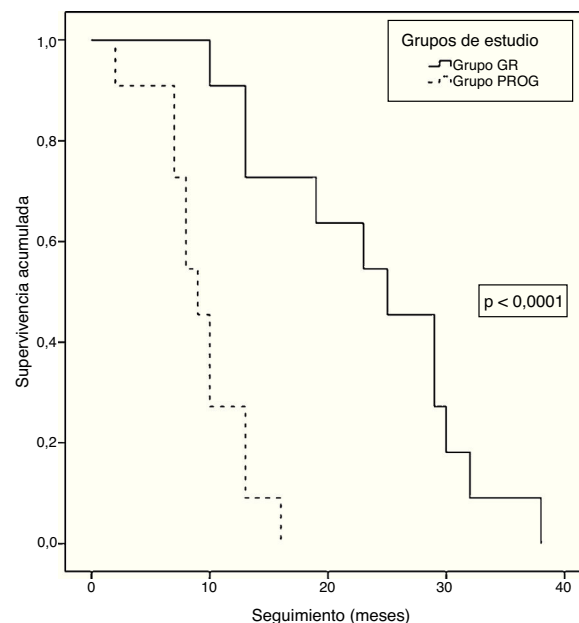


Figura 6 – Análisis de supervivencia actuarial tras el tratamiento neoadyuvante y posterior resección por adenocarcinoma de páncreas *borderline resectable* del Hospital Universitari de Bellvitge (2010-2014). Comparación de las curvas de supervivencia actuarial (curvas de Kaplan-Meier) de los grupos de estudio: grupo GR (grupo resección, 11 pacientes) y grupo PROG (grupo progresión, 11 pacientes), mediante el test de log-rank ($p < 0,0001$).

los regímenes de tratamiento. En un reciente metaanálisis que incluye a 959 pacientes con APBR¹¹, se evidencia que la resección tras neoadyuvancia, en este escenario, es factible y que se puede llevar a cabo hasta en un 63% de ellos, con un porcentaje de resecciones sin afectación de los márgenes (R0) del 57,4%. Los esquemas terapéuticos utilizados por la mayoría de los grupos se basan en gemcitabina, sola o en asociación con otro quimioterápico y administrando radioterapia (50,4 Gy). Recientemente, se han descrito buenos resultados con la combinación FOLFIRINOX, aunque parece que comporta una mayor morbilidad. El estudio metaanalítico ha evidenciado una supervivencia mediana de 17,9 meses (rango: 14-21): de 25,9 meses (rango: 21,1-30,7) para los pacientes resecados y de 11,9 (rango: 10,4-13,5) para los pacientes no resecados, resultados similares a los hallados por nuestro grupo. Así pues, parece que, con el tratamiento preoperatorio, algunos pacientes con enfermedad avanzada podrían ser seleccionados para su resección y se podría conseguir en ellos una supervivencia similar a la demostrada con los casos resecables¹³.

La afectación venosa en el cáncer de páncreas y el concepto *borderline resectable*

En los años 60 y 70 se publicaron las primeras experiencias sobre duodenopancreatectomía cefálica con resección vascular^{20,21}. Ahora bien, fue en 1992 cuando Ishikawa²² sentó las bases de la resección venosa en el cáncer de páncreas. Su trabajo demostró que la afectación venosa parcial era tributaria de resección quirúrgica, pero la estenosis y la obliteración

Tabla 4 – Afectación vascular y esquema terapéutico de los pacientes tratados mediante neoadyuvancia por adenocarcinoma de páncreas borderline resectable

Paciente	QT	Respuesta	Técnica quirúrgica	Resección vascular	Morbilidad	Morbilidad Clavien	Margen	GRT	ypT	ypN	Recidiva	SLE	THP	OS
1	GEMOX	RP	DPC	VP-VMS	Hemoperitoneo, pseudoaneurisma de AH	IVA	R0	3	ypT3	ypN1	No			15
2	GEMOX	EE	DPC	–	VGL	I	R0	0	ypT0	ypN0	Locorregional	10		40
3	GEMOX	RP	DPC	VMS	No	–	R1	3	ypT3	ypN0	A distancia	7		21
4	GEMOX	EE	DPC	–	HDA, fístula intestinal, absceso hepático	IVA	R0	2	ypT3	ypN0	No			13
5	GEMOX	EE	PCC + TC	VP + TC	Necrosis gástrica, absceso hepático	IVA	R0	2	ypT3	ypN0	No			31
6	GEMERLOXA	PD									A distancia		2	10
7	GEMERLOXA	RP	DPC	VP	No	–	R1	2	ypT3	ypN0	A distancia	7		34
8	GEMERLOXA	EE									Locorregional		6	10
9	GEMERLOXA	EE									Locorregional		8	14
10	GEMOX	PD									A distancia		3	9
11	GEMERLOXA	PD									Locorregional		2	8
12	GEMERLOXA	EE	DPC	–	No	–	R0	1	ypT0	ypN0	A distancia	13		25
13	GEMOX	RP	DPC	VMS	Ascitis	II	R1	3	ypT1	ypN0	Locorregional	19		31
14	GEMOX	PD									Locorregional		3	20
15	GEMOX	EE									A distancia		5	17
16	GEMOX	RP	DPT + TC	AH + TC	Distrés respiratorio	IVA	R0	1	ypT0	ypN0	A distancia	9		31
17	GEMOX	RP									A distancia		6	11
18	GEMOX	EE									A distancia		9	11
19	GEM	PD									A distancia		2	3
20	GEMOX	PD	DPC	VP-VMS	No	–	R1	2	ypT3	ypN0	Locorregional	6		26
21	GEMOX	EE	DPC	–	Fístula pancreática	I	R0	2	ypT3	ypN0	A distancia	3		14
22	GEMOX	EE									A distancia		6	12

AH: arteria hepática; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; DPT: duodenopancreatectomía total con esplenectomía; EE: enfermedad estable; GEM: gemcitabina; GEMERLOXA: gemcitabina oxaliplatino erlotinib; GEMOX: gemcitabina oxaliplatino; GRT grado de regresión tumoral; Morbilidad Clavien: de acuerdo con los criterios de Clasificación Clavien-Dindo (Dindo: Ann Surg 2004); OS: tiempo de supervivencia (tiempo desde inicio de quimioterapia hasta la muerte: meses); PCC: pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía; PD: progresión de la enfermedad; QT: esquema de quimioterapia; RP: respuesta parcial; SLE: supervivencia libre de enfermedad (tiempo desde cirugía hasta recidiva: meses); TC: tronco celíaco; THP: tiempo hasta progresión (tiempo desde inicio de quimioterapia hasta progresión: meses); VMS: vena mesentérica superior; VP: vena porta.

Fuente: Hospital Universitari de Bellvitge (2010-2014).

venosa la contraindicaría, al no mejorar la supervivencia. Desde entonces, la mayoría de los grupos realizó la resección pancreática con afectación vascular, con supervivencias similares entre pacientes con y sin resección de vena^{23,24}, aunque algunos autores demostraron peor supervivencia entre los pacientes con resección venosa²⁵. En el año 2006, el grupo de Texas publicó un artículo en el que definían nuevos criterios de resecabilidad según la afectación vascular³. Para ellos, la obliteración venosa (con posibilidad de reconstrucción tras neoadyuvancia), la afectación puntual de la AH (con posibilidad de reconstrucción tras neoadyuvancia) y la afectación de la arteria mesentérica superior (menor a 180°) se incluían en una categoría llamada *borderline resectable*^{3,4,26,27}. Tras la aparición del trabajo del grupo de Texas, el National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁸ publicó una guía sobre el manejo de estos pacientes y el concepto APBR. Finalmente, en 2009 un consenso internacional de la American Hepatopancreatobiliary Association (AHPBA) de la Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) y de la Society of Surgical Oncology (SSO) redefinió el concepto APBR²⁹. Por último, en 2014, el grupo de MD Anderson³⁰ y la Sociedad Americana de Radiología y la Asociación Americana de Pancreatología³¹ revisaron el concepto APBR teniendo en cuenta el contacto del tumor con la VMS o la AMS (mayor o menor a 180°). Tal y como hemos comentado, en nuestra serie seguimos los criterios publicados por grupo de MD Anderson en 2006, descartando para neoadyuvancia la afectación parcial de la VMS o de la vena porta, al considerarla como resecable. En nuestro estudio fueron incluidas también lesiones de cuerpo pancreático que envolvían al TC. Al analizar la supervivencia a largo plazo, evidenciamos que los pacientes resecados presentaron una supervivencia más larga frente a los no operados (25 vs. 9 meses). Así, la supervivencia de los 11 pacientes resecados por tumor *borderline resectable* parece comparable a la registrada en pacientes con tumores resecables¹³. Probablemente, la exhaustiva selección de pacientes tras la neoadyuvancia y el efecto propio del tratamiento preoperatorio explicarían estos resultados.

Morbilidad tras la cirugía posneoadyuvancia

La morbilidad tras el tratamiento quirúrgico con radioterapia y QT neoadyuvante ya ha sido publicada³². En nuestra experiencia, hasta un 63% de los pacientes intervenidos tuvieron alguna complicación, con una elevada tasa de reintervenciones. Sin embargo, no hemos registrado mortalidad postoperatoria, a pesar de la agresividad de la cirugía llevada a cabo, como lo demuestra que 7/11 pacientes requirieron algún tipo de resección vascular. Entre las complicaciones registradas, la lesión arterial tardía y la isquemia gástrica (en los casos de resección del TC) son las más graves. La combinación del tratamiento preoperatorio, una linfadenectomía con disección arterial agresiva y el efecto de la probable fístula pancreática podrían ser los causantes de las lesiones arteriales^{32,33}. Por otra parte, la resección del TC junto a la resección pancreática o técnica de Appleby¹² puede implicar mayor morbilidad, como isquemia gástrica o hepática. Por ello, la embolización preoperatoria es útil para la preparación de los pacientes, ya que disminuye la tasa de isquemia gástrica postoperatoria^{5,34}, de forma similar

a la utilizada en el preconditionamiento gástrico previo a la cirugía esofagagástrica³⁵.

En conclusión, el tratamiento neoadyuvante del APBR permite seleccionar un grupo de pacientes en el que la resección consigue una supervivencia significativamente superior al grupo en el que se observa progresión durante la neoadyuvancia. La resección quirúrgica en el cáncer de páncreas *borderline resectable* implica una elevada tasa de resección vascular y una elevada morbilidad, por lo que debe realizarse en centros de referencia de esta entidad.

Autoría/colaboraciones

J. Busquets: redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final. Coordinación del estudio.

J. Fabregat: redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final.

H. Verdager: redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final.

B. Laquente: redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final.

N. Peláez: adquisición y recogida de datos.

Ll. Secanella: adquisición y recogida de datos.

D. Leiva: adquisición y recogida de datos.

T. Serrano: Análisis e interpretación de los resultados.

M. Cambray: análisis e interpretación de los resultados.

R. López-Urdiales: análisis e interpretación de los resultados.

E. Ramos: análisis e interpretación de los resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maurer CA, Zraggen K, Buchler MW. Pancreatic carcinoma. Optimizing therapy by adjuvant and neoadjuvant therapy. *Zentralbl Chir.* 1999;124:401-7.
2. Papavasiliou P1, Chun YS, Hoffman JP. How to define and manage borderline resectable pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 2013;93:663-74.
3. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:46-1035.
4. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg A, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery [Internet].* 2014;155:977-88.
5. Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: Long-term results. *Ann Surg.* 2007;246:46-51.
6. Gornals JB, Consiglieri C, Gallarreta V, Busquets J, Catala I, Laquente B. Single-session fluoroscopic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and choledochoduodenostomy with a biliary luz-apposing stent. *Endoscopy.* 2015;47 Suppl 1). UCTN:E418-9.
7. Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C, et al. Surgical treatment of pancreatic

- adenocarcinoma by cephalic duodenopancreatectomy (Part 1). Post-surgical complications in 204 cases in a reference hospital. *Cir Esp*. 2010;88:299-307.
8. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours, 7th edition. Chichester, West Sussex, UK: Ed. Wiley-Blackwell. 2009.
9. 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.
10. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, 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>. For the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists (CAP).
11. Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatol*. 2016;16:28-37.
12. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer*. 1953;6:704-7.
13. Fabregat J, Busquets J, Peláez N, Jorba R, García-Borobia F, Masuet C, et al. [Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma using cephalic duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases] [artículo en español]. *Cir Esp [Internet]*. 2015;88:374-82.
14. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93:647-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2013.02.008>. Epub 2013 Mar 29, Review.
15. Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:836-47.
16. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol*. 1997;15:928-37. Review.
17. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A phase II study. *Cancer*. 1993;72:2124-33.
18. Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman H, et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2001;5:27-35.
19. Landry J, Catalano PJ, Staley C, Harris W, Hoffman J, Talamonti M, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2010;101:587-92.
20. Asada S, Itaya H, Nakamura K, Isohashi T, Masuoka S. Radical pancreaticoduodenectomy and portal vein resection. Report of two successful cases with transplantation of portal vein. *Arch Surg*. 1963;87:609-13.
21. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery*. 1973;73:307-20.
22. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Furukawa H, Sasaki Y, Fujita M, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg*. 1992;215:231-6.
23. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: Margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:935-49. discussion 949-50.
24. Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, Lad NL, Parikh AA, Scoggins CR, et al. Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: Is there a need for redefinition of "borderline resectable disease"? *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1209-17.
25. Delperio JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: Is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:83-1874.
26. Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012;118:56-5749.
27. Katz MHG, Pisters PWT, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: The importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206:833-46.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Updates Pancreatic Adenocarcinoma Guidelines, 2007. Disponible en: <http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=124>
29. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1727-33 [PubMed].
30. Tran Cao HS, Balachandran A, Wang H, Nogueras-González GM, Bailey CE, Lee JE, et al. Radiographic tumor-vein interface as a predictor of intraoperative, pathologic, and oncologic outcomes in resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:269-78. discussion 278.
31. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270:248-60.
32. Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Lelong B, Bories E, Sannini A, et al. Hemorrhage after duodenopancreatectomy: Impact of neoadjuvant radiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. *World J Surg*. 2005;29:212-6.
33. Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, Caruso R, Ferri V, et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016.
34. Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Maeyama Y, et al. Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Surg Today*. 2004;34:337-40.
35. Farran L, Miro M, Alba E, Bettonica C, Aranda H, Galan M, et al. Preoperative gastric conditioning in cervical gastropathy. *Dis Esophagus*. 2011;24:205-10.