

Factores asociados a mayor sobrevida en pacientes con cáncer de páncreas tratados mediante pancreatoduodenectomía. Estudio de casos y controles

Andrés Troncoso T.¹, Eduardo Briceño V.¹, Juan Francisco Guerra C.¹, Martín Dib M.¹, Jaime Cerda L.², Nicolás Jarufe C.¹, Jorge Martínez C.¹.

Factors associated with longer survival in patients with pancreatic cancer treated by pancreaticoduodenectomy. Cases and controls study

Introduction: Pancreatic cancer (PC) remains one of the most lethal malignancies, despite developments in surgical and non-surgical therapies. Significant improvements in long-term survival have not been achieved. Only radical surgical resection has obtained a moderate extension in survival. We aim to identify factors associated with longer survival in patients with PC treated by pancreatoduodenectomy (PD). **Material and Method:** We designed a case-control study of patients with PC treated by PD in our center between 2002-2015. We compare patients who survived ≥ 3 years (case) with those not achieving it (control). Bio-demographic, clinical, histopathological, morbidity and mortality data were compared between cases and controls using logistic regression. **Results:** Seventy patients were analyzed; mean age 62 ± 11 years; 40 (57%) women. Morbidity was found in 26 patients (37.1%); Clavien-Dindo \geq IIIa in 8 (11.4%). The median (range) of hospitalization days was 12 (7-84). The actuarial 1, 3, and 5 years survival was 77%, 32%, and 22%, respectively, for the entire series. Twenty-one cases (30%), and 49 controls (70%) were identified. In the univariate analysis, R0 resection, negative regional lymph nodes, the absence of perineural infiltration, the earliest stages (IA, IB, and IIA) and the absence of diabetes mellitus (DM) at time of diagnosis were variables associated with survival > 3 years ($p < 0.05$). Hypoalbuminemia (< 3 mg / dL), CA 19-9 (> 100 U / mL), and neo/adjuvant treatments, did not significantly show differences in survival. In the multivariate analysis, no DM at diagnosis (adjusted OR: 12; 95% CI 1.7 - 84.3), no perineural infiltration (adjusted OR: 7; 95% CI 1.3 - 36.3) and early stages IA, IB, and IIA (adjusted OR: 10.3; 95% CI 2.1 - 49.1) were identified as independent factors associated with survival > 3 years. **Conclusion:** Nondiabetic patients with early stages PC without perineural infiltration, resected R0 by PD can achieve survival over 3 years.

Key words: pancreatic cancer; morbidity; mellitus diabetes; survived.

Resumen

Introducción: El cáncer de páncreas (CP) tiene un pronóstico ominoso a pesar de los avances en técnica quirúrgica y en los cuidados peri/postoperatorios. Nuestro objetivo fue identificar factores asociados a mayor sobrevida en pacientes con CP tratados mediante pancreatoduodenectomía (PD). **Material y Método:** Estudio de casos y controles de pacientes con CP tratados mediante PD en el Hospital Clínico de la Universidad Católica entre 2002-2015. Se definió como caso al paciente con sobrevida ≥ 3 años y como control a aquel con sobrevida inferior a ese plazo. Se comparó entre casos y controles datos biodemográficos, clínicos, histopatológicos, de morbilidad y mortalidad mediante regresión logística. **Resultados:** Se analizaron 70 pacientes, con una edad media de 62 ± 11 años; 40 (57%) mujeres. Hubo morbilidad en 26 enfermos (37,1%); Clavien-Dindo \geq IIIa en 8 (11,4%). La mediana (rango) de días de hospitalización fue 12 (7-84). La sobrevida actuarial a 1, 3 y 5 años fue 77%, 32% y 22% respectivamente. Se identificaron 21 casos (30%) y 49 controles (70%). En el análisis univariable, la resección R0, los ganglios regionales negativos, la ausencia de infiltración perineural, los estadios más precoces (IA, IB y IIA) y la ausencia de diabetes mellitus (DM2) al momento del diagnóstico, fueron variables asociadas a sobrevida ≥ 3 años

¹Departamento de Cirugía Digestiva. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

#Trabajo de Tesis para optar el Grado de Magíster en Investigación en Ciencias de la Salud, de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 2023-04-09 y aceptado para publicación el 2023-04-26.

Correspondencia a:
Dr. Jorge A Martínez C.
jamartin@med.puc.cl

($p < 0,05$). La hipoalbuminemia (< 3 mg/dL), el CA19-9 (> 100 U/mL) y los tratamientos complementarios no se asociaron a diferencias significativas en supervivencia. En el análisis multivariable, se identificó la ausencia de DM2 (OR ajustado: 12; IC95% 1,7-84,3), la ausencia de infiltración perineural (OR ajustado: 7; IC95% 1,3-36,3) y los estadios precoces IA, IB y IIA (OR ajustado: 10,3; IC95% 2,1-49,1) como los factores independientes asociados a supervivencia mayor a 3 años. **Conclusión:** Los pacientes no diabéticos, con etapas precoces del CP sin infiltración perineural, resecaos R0 mediante PD pueden obtener una supervivencia mayor a 3 años.

Palabras clave: cáncer de páncreas; morbilidad; diabetes mellitus; supervivencia.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) es uno de los tumores malignos de origen gastro-intestinal con peor pronóstico. Corresponde a la cuarta causa de mortalidad en Norteamérica¹. En Chile, el año 2016 fallecieron 1.478 personas por CP, correspondiendo al cuarto lugar de las defunciones por cánceres digestivos². Durante los últimos años y para mejorar su supervivencia, se han implementado diversas alternativas para mejorar las modalidades diagnósticas, se ha estandarizado la técnica quirúrgica y se han incorporado nuevas estrategias de tratamientos complementarios neo y coadyuvantes³. La combinación de todos estos factores ha llevado a obtener una mortalidad perioperatoria cercana al 2% con una mejoría en la supervivencia a 5 años de hasta un 25% en grandes centros de referencia^{4,5}. De todas formas, en pacientes resecaos, la recurrencia loco-regional o metastásica, suele ser precoz entre los primeros 6 meses y el primer año posterior a la cirugía⁶. Por otro lado, en pacientes no resecaos, la mediana de supervivencia es de 8-12 meses y menos de 6 meses para la enfermedad metastásica al momento del diagnóstico⁷.

No obstante, los pacientes que sobreviven más de 5 años después del tratamiento quirúrgico, no necesariamente se han liberado de su enfermedad^{5,8}. La recurrencia, ya sea local o con metástasis a distancia es causa de mortalidad tardía en pacientes con supervivencia mayor a 5 años⁸. Establecer los factores de supervivencia prolongada en CP tratados, es una forma de buscar herramientas que permitan mejorar el pronóstico de esta letal enfermedad.

En los últimos 10 años, pocos estudios se han enfocado en caracterizar a los sobrevivientes de este agresivo cáncer⁹⁻¹¹. Algunos de ellos, agregan los cánceres de cabeza de páncreas, con los de cuerpo y cola, generalmente de diagnóstico más tardío y tratados con otra técnica quirúrgica¹¹. En nuestro medio los datos de supervivencia prolongada en CP son escasas^{12,13} y la mayor parte de los mismos se focalizan en la morbilidad y mortalidad quirúrgica

de la pancreatoduodenectomía (PD), incluyendo diversos tipos de tumores¹⁴. Por esta razón, nos focalizamos sólo en los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas, tratados mediante una PD (operación de Whipple).

Nuestro objetivo es identificar los factores asociados a mayor supervivencia en pacientes con CP sometidos a una PD en nuestra institución.

Material y Método

Estudio de casos y controles de pacientes con CP resecaos mediante una PD en el Hospital Clínico de la Universidad Católica entre Enero 2002 y Diciembre 2015. Se definió como caso a aquel paciente con supervivencia ≥ 3 años y control al paciente con supervivencia inferior a ese plazo. Se compararon datos biodemográficos, clínicos, histopatológicos, de morbilidad y mortalidad entre casos y controles mediante regresión logística.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científica (CEC) de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a una PD por un cáncer de la cabeza del páncreas en nuestro centro entre los años 2002 y 2015. Se incluyeron todos los pacientes con biopsia confirmatoria para carcinoma de los conductos de páncreas. Se excluyeron todos los pacientes con tumores de vía biliar distal, ampolla de Vater o duodeno, neuroendocrinos y pseudopapilares. Se registraron variables biodemográficas (género, edad e índice de masa corporal), comorbilidades (hipertensión arterial y diabetes mellitus), hábitos (tabaquismo); variables imagenológicas (compromiso vascular y diseminación local), exámenes de laboratorio (albúmina y CA19-9), variables intraoperatorias (márgenes de resección: R0, R1 o R2, resección vascular, tipo de reconstrucción pancreática: pancreatoyeyuno-anastomosis o pancreatogastro-anastomosis; prótesis biliar pre-operatoria,

variables histopatológicas (tamaño tumoral, grado de diferenciación, permeaciones vasculares, infiltración perineural, ganglios positivos/resecados y estadio según TNM¹⁵), variables clínicas (fistula pancreática según clasificación de la *International Study Group of Pancreatic Fistula*¹⁶, morbilidad según Clavien-Dindo¹⁷, mortalidad y días de hospitalización) y finalmente administración de tratamientos neo y/o adyuvante (quimioterapia/radioterapia). Se comparó además la relación ganglios positivos/resecados mayor o menor a un 20%, determinada según revisión en estudios similares¹⁸⁻²⁰.

Para el seguimiento, se evaluaron las historias clínicas ambulatorias de cada uno de los pacientes tanto en el Departamento de Cirugía Digestiva como en el Servicio de Oncología; de igual forma, cuando se indicó tratamiento adyuvante se consideró administrado, sólo si todos los ciclos de quimioterapia se cumplieron. Los fallecimientos fueron confirmados a través del Registro Civil. La serie fue revisada hasta el año 2015, para obtener un seguimiento mínimo de 3 años.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, expresadas como porcentaje o el promedio \pm desviación estándar. Análisis con regresión logística para identificar factores asociados a mayor sobrevida con un *end point* primario de 3 años. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Todas las variables estadísticamente significativas, excluyendo los ganglios positivos (dado que es parte integrante de la estadificación TNM¹⁵), fueron incluidas para realizar el modelo multivariado.

Para éste, se utilizó el programa SPSS *Statistics*® en su versión 22.0. Las curvas de supervivencia se establecieron según el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Pacientes y Tratamiento preoperatorio

En el período señalado se realizaron 136 PD. De éstas, se incluyeron 70 pacientes (51,5%), con una edad media de 62 ± 11 años, en que la histología de la pieza confirmó un cáncer de la cabeza del páncreas (69 adenocarcinomas y 1 adenoescamoso). Cuarenta (57,2%) mujeres y 30 varones (42,8%). Del total de pacientes con CP, 25 (35,7%) tenía el antecedente de una hipertensión arterial (HTA) crónica en tratamiento y 21 (30%) padecía de una diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Antecedente de tabaquismo crónico se constató en sólo 12 pacientes (17%). El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de $21 \pm 3,4$ kg/m² (Tabla 1). La totalidad de

pacientes fue estudiado con imágenes; 61 (87,1%) con tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, 9 (12,8%) con resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen y además en 11 pacientes (15,7%) se solicitó tomografía por emisión de positrones (PET) como estudio complementario. En sólo 9 pacientes (12,8%) se obtuvo una biopsia preoperatoria confirmatoria de CP.

En 10 pacientes (14,2%) se instaló una prótesis biliar preoperatoria por vía endoscópica, en general antes de la derivación del paciente a nuestro centro o por presentar un cuadro de colangitis a su ingreso. Sólo 3 pacientes (4,2%), recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, con esquemas de Gemcitabina + Cisplatino y de 5 – Fluorouracilo + Leucovorina asociado a radioterapia (RT, 45 Gy) por considerarse casos con enfermedad localmente avanzada o con alto riesgo de resección con borde microscópico positivo (R1).

Intervención Quirúrgica

En el 100% de los pacientes, se realizó una exéresis de la cabeza del páncreas mediante una PD (Operación de Whipple)²¹. En 55 de ellos (78,5%) la intervención fue con bordes microscópicos negativos (R0). En 11 pacientes (15,7%), se realizó algún tipo de resección vascular. En relación a la reconstrucción de la anastomosis pancreática, en 45 pacientes (64,2%) se realizó una pancreatoyeyunoanastomosis; en 25 casos (35,8%) se realizó una pancreatogastroanastomosis.

Histopatología

En 69 pacientes (98,6%) el tipo histológico correspondió a un adenocarcinoma, mientras que en el paciente restante correspondió a un carcinoma adenoescamoso (1,4%). El promedio del tamaño tumoral en su eje mayor fue de $1,9 \pm 2,1$ cms. Respecto a la diferenciación, en 17 pacientes (24,3%) el ade-

Tabla 1. Características biodemográficas

Variable	Número \pm DE	(%)
Edad (años)	62 \pm 11	
Género		
Masculino	30	42,8
Femenino	40	57,2
Hipertensión arterial	25	35,7
Diabetes mellitus tipo 2	21	30
Tabaquismo	12	17
Índice de masa corporal (kg/m ²)	21 \pm 3,4	

ARTÍCULO ORIGINAL

nocarcinoma era bien diferenciado; en 32 (45,7%) era moderadamente diferenciado y en 20 (28,6%) era mal diferenciado. En 39 enfermos (55,7%) se observaron permeaciones vasculares y 45 (64,2%) tenían infiltración perineural. En relación a los ganglios linfáticos, el promedio de ganglios resecaos fue de $18,6 \pm 4,9$; ganglios con metástasis linfáticas se evidenció en 38 pacientes (54,2%). Finalmente, al estratificar según el estadio TNM, 2 pacientes (2,9%) estaban en estadio IA; 10 pacientes (14,3%) IB, 17 pacientes (24,3%) IIA, 39 pacientes (55,7%) IIB, 1 paciente (1,4%) III y 1 paciente (1,4%) IV (Tabla 2).

Variables clínicas

Se constató morbilidad en 26 enfermos (37,1%), Clavien-Dindo \geq IIIa en 8 (11,4%). Once pacientes (15,7%), presentaron fistula pancreática, 8 (11,4%) tipo A y 3 (4,2%) tipo B; 4 pacientes (5,7%) requirieron reintervención. La mediana (rango) de días de hospitalización fue de 12 (7-84). No tuvimos mortalidad a 30 días, sin embargo hay un paciente fallecido (1,4%) a los 4 meses por una neumopatía aspirativa asociada a un retardo del vaciamiento gástrico que había recibido neoadyuvancia con RT. Cuarenta pacientes (57,2%) recibieron tratamiento adyuvante, recibiendo diversos esquemas de quimioterapia, utilizando 5-fluorouracilo asociado o no a cisplatino, el más frecuente (Tabla 3).

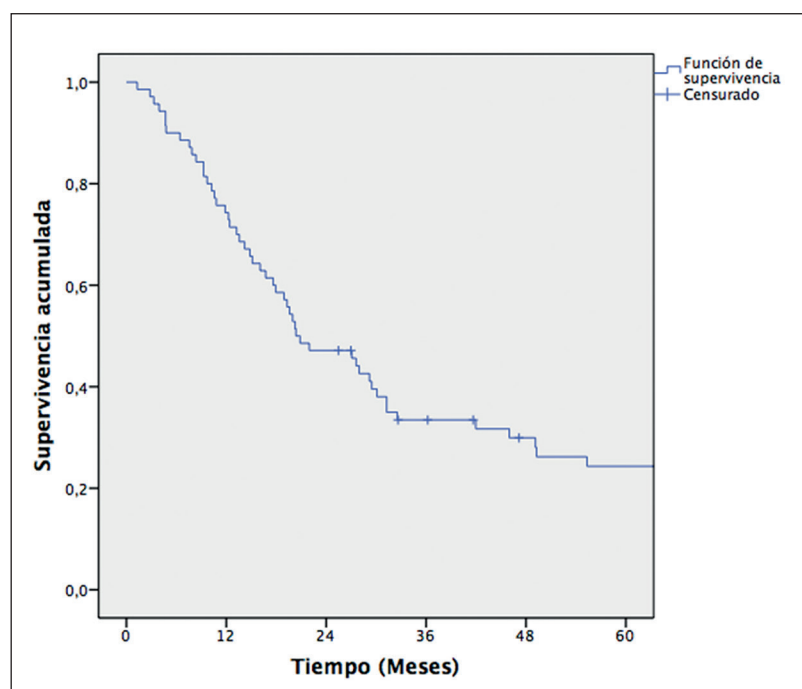


Figura 1. Análisis de Supervivida.

Tabla 2. Histopatología

Variable	Número	%
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	69	98,6
Adenoescamoso	1	1,4
Diferenciación		
Bien	17	24,3
Moderadamente	32	45,7
Mal	20	28,6
No indica	1	1,4
Estadio*		
IA	2	2,9
IB	10	14,3
IIA	17	24,3
IIB	39	55,7
III	1	1,4
IV	1	1,4

*Según TNM 7ª Edición (AJCC TNM staging system).

Tabla 3. Variables clínicas

Variable	Número \pm DE	%
Clavien Dindo		
I	9	12,8
II	9	12,8
IIIa	1	1,4
IIIb	4	5,7
IVa	3	4,2
IVb	0	0
V	0	0
Sin morbilidad	44	63,1
Días hospitalización	17 \pm 13	
Promedio de sobrevida (meses)	34	
Mediana de sobrevida (meses)	20	

Sobrevida

La mediana (rango) y promedio de sobrevida para toda la serie fue de 20 (2-186) y 34 meses. En relación a nuestro *end point* primario (sobrevida más de 3 años), identificamos 21 casos (30%) y 49 controles (70%). Ninguno de los 11 pacientes de esta serie en que fue necesaria una resección vascular, obtuvo una supervivencia \geq 3 años. La sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 77%, 32% y 22% respectivamente (Figura 1).

Análisis univariable

En el análisis univariable se objetivaron como variables asociadas a sobrevida \geq 3 años ($p < 0,05$): resección con bordes microscópicos negativos (R0), ganglios resecaos sin metástasis linfáticas

Tabla 4. Análisis univariado

Variable	Categoría	Caso (> 3 años)	Control (< 3 años)	Valor p
DM	Sí	2 (9,5%)	19 (38,8%)	p < 0,05
	No	19 (90,5%)	30 (61,2%)	
Resección	R0	20 (95,2%)	33 (70,2%)	p < 0,05
	R1, R2	1 (4,8%)	14 (29,8%)	
Infiltración perineural	Sí	8 (42,1%)	37 (80,4%)	p < 0,05
	No	11 (57,9%)	9 (19,6%)	
Ganglios positivos	Sí	3 (15,8%)	35 (76,1%)	p < 0,05
	No	16 (84,2%)	11 (23,9%)	
Ganglios positivos (> 20%)	Sí	19 (29,2%)	31 (47,7%)	p < 0,05
	No	0 (0%)	15 (23,1%)	
Estadio	IA, IB y IIA	16 (76,2%)	13 (26,5%)	p < 0,05
	IIB, III y IV	5 (23,8%)	36 (73,5%)	

(N0), ausencia de infiltración perineural, estadios más precoces, (IA, IB y IIB) y ausencia de DM2 al momento del diagnóstico. En cambio, la hipalbuminemia (< 3 mg/dL), el CA19-9 (> 100 U/mL), las permeaciones vasculares, el tratamiento neo/co-adyuvante y la morbilidad (Clavien-Dindo \geq IIIa), no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Análisis multivariable

En el análisis multivariable, incluyendo solamente las variables estadísticamente significativas del análisis univariable, (con excepción de los ganglios positivos que están incluidos en la etapificación TNM), se identificó a los pacientes sin DM2 (OR ajustado: 12; IC95% 1,7-84,3), aquellos sin infiltración perineural (OR ajustado: 7; IC95% 1,3-36,3) y a los estadios precoces IA, IB y IIA del CP (OR ajustado: 10,3; IC95% 2,1-49,1) como los factores independientes asociados a supervivencia \geq 3 años.

Discusión

Este estudio muestra en nuestro medio, que pacientes no diabéticos con un cáncer de la cabeza del páncreas en estadios precoces sometidos a una PD, que no tienen infiltración perineural en la histopatología de la pieza quirúrgica, tienen factores pronósticos independientes de mayor supervivencia. Si bien en el análisis multivariable, la resección llamada R0 (bordes quirúrgicos y retroperitoneales sin compromiso por el cáncer en el estudio histopatológico) no alcanzó a ser un factor independiente de mayor

Tabla 5. Análisis multivariado

Variable	Valor p	OR	IC (95)
DM	< 0,05	12,03	1,7 - 84,3
Infiltración perineural	< 0,05	7	1,3 - 36,3
Estadio	< 0,05	10,3	2,1 - 49,1
Resección	0,22	4,3	0,4 - 45,3

sobrevivencia en esta serie, el análisis detallado de toda la serie mostró que sólo 1 de los 21 pacientes que estaban vivos a los 3 años tenía una resección R1. Los otros 20 fueron beneficiados de una resección R0. Diversos estudios han observado que la resección R0 es fundamental para obtener una mejor expectativa de supervivencia en estos pacientes²²⁻²⁴.

La relación existente entre DM2 y menor supervivencia en pacientes con CP es consistente con la literatura actual. Ya en el año 1996, un estudio retrospectivo de Sperti et al.²⁵, en 113 pacientes sometidos a PD por CP, encontró que la presencia de DM2 era un factor pronóstico independiente de menor supervivencia. Estudios similares en años posteriores observaron que a mayor tamaño tumoral junto al diagnóstico reciente de DM2 (< 24 meses antes del diagnóstico de CP), exhibían la misma relación de menor supervivencia incluso de manera más notoria y significativa^{26,27}.

Respecto al estado de los ganglios linfáticos, la relación entre ganglios positivos/resecados tendría mayor relación con cambios en la supervivencia que sólo determinar si es que hay ganglios positivos

presentes^{19,28}. En este estudio, tanto los ganglios linfáticos positivos, como su relación entre metastásicos y resecaos totales (utilizando un valor de corte de un 20%) evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), con mayor supervivencia en aquellos pacientes con ganglios negativos o con una relación menor a un 20% en el análisis univariable. Esto explica que en el grupo de enfermos que sobrevivió ≥ 3 años tengamos 3 enfermos con ganglios positivos. El número de ganglios resecaos como factor de la calidad de la resección, ha sido debatido en cirugía pancreática, dada la biología agresiva del tumor²⁹, sin embargo el consenso actual señala que una pieza adecuada de PD con intención curativa debiera tener 15 ganglios resecaos³⁰. Nuestro grupo realiza una linfadenectomía estándar para pacientes con cáncer de páncreas (que comprometen la cabeza y/o el proceso uncinado) de acuerdo a lo establecido por normas internacionales³⁰. De esta forma, el promedio de ganglios resecaos en esta serie ($18,6 \pm 4,9$) se encuentra dentro de los rangos aceptados en estudios similares^{31,32}, lo que otorga además un estándar de calidad a la operación. En nuestro análisis multivariable no se utilizó la variable ganglionar en forma independiente, sino que se prefirió utilizar el estadio: estadios precoces (IA, IB y IIA) y avanzados (IIB, III y IV), dado que según la clasificación TNM se establece el estadio incorporando el "N", que incumbe a los ganglios linfáticos. En ella, a mayor cantidad de ganglios positivos, el N es mayor y corresponde a estadios más avanzados. Y en efecto, los estadios más precoces fueron un factor independiente asociado a mayor supervivencia en este grupo de pacientes.

En relación a la morbilidad, ésta se presentó en un 37,1% del total de pacientes, lo cual es un porcentaje menor en relación a diversos estudios sobre PD por tumores periampulares^{5,33}, al igual que la menor incidencia de fístulas pancreáticas (15,7%). El CP en general se asocia a una desmoplasia importante, presentando un conducto de Wirsung dilatado por obstrucción del mismo, lo que facilita el aspecto técnico para la anastomosis pancreática, con una menor incidencia de fístula pancreática. En este estudio, no están los pacientes con tumores neuroendocrinos, pseudopapilares y los otros tumores periampulares (colangiocarcinoma distal, ampolla y duodeno), quienes al ser sometidos a un PD suelen tener una mayor morbilidad e incidencia de fístula pancreática dado que se asocian mayormente a un páncreas blando con wirsung no dilatado^{14,33,34}.

Este estudio tiene las limitaciones propias de su naturaleza retrospectiva, con un número aún restrin-

gido de pacientes y que representa la experiencia de una sola institución. Adicionalmente, pocos pacientes tienen biopsia pre-operatoria e incluye un período de años en donde estábamos comenzando con el tratamiento multimodal, con esquemas adyuvantes heterogéneos. Algunos pacientes recibieron RT, otros diversos tratamientos de quimioterapia. Esto puede explicar que en este estudio no observemos diferencias estadísticamente significativas como un factor independiente de mayor supervivencia a los tratamientos neo/coadyuvante, sin embargo debemos hacer notar que 2 de los 3 enfermos con enfermedad localmente avanzada que recibieron quimio/RT neo adyuvante obtuvieron una supervivencia ≥ 3 años: uno está vivo a más de 10 años, el otro recurrió a los 9 años desde su operación. Por otro lado los 11 pacientes con resecciones vasculares, fallecieron antes de los 3 años, asociado esto a una escasa indicación de tratamiento neoadyuvante, lo cual hemos corregido en los últimos años en favor de las terapias neoadyuvantes cuando las imágenes señalan eventual compromiso el eje porto-mesentérico³⁵⁻³⁷.

Finalmente, el presente estudio presenta resultados aún discretos en el mediano plazo, pero con mejorías en la supervivencia del CP respecto a la experiencia y literatura nacional¹⁴.

En conclusión, en pacientes con cáncer de páncreas tratados mediante PD en nuestra institución, los estadios precoces y la ausencia de infiltración perineural son factores asociados a una supervivencia ≥ 3 años. La DM2 es una comorbilidad asociada a una supervivencia < 3 años. Y por último, los resultados en términos de morbilidad y mortalidad son comparables respecto a publicaciones internacionales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científica (CEC) de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Bibliografía

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30. doi:10.3322/caac.21166.
2. MINSAL. Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS).
3. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607-620. doi:10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
4. Dusch N, Weiss C, Ströbel P, Kienle P, Post S, Niedergethmann M. Factors Predicting Long-Term Survival Following Pancreatic Resection for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: 40 Years of Experience. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:674-81. doi:10.1007/s11605-013-2408-x.
5. Katz MHG, Wang H, Fleming JB, Sun C, Hwang R, Wolff R, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:836-47. doi:10.1245/s10434-008-0295-2.
6. Kim NH, Kim HJ. Preoperative risk factors for early recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after curative intent surgical resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17:450-455. doi:10.1016/j.hbpd.2018.09.003.
7. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Iglesias-García J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018;18:1-8. doi:10.1186/s12885-018-4439-x.
8. Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit D, Fong Y, Chung S, et al. Pancreatic adenocarcinoma: The actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:701-6. doi:10.1007/s11605-007-0384-8.
9. Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, Oussoultzougrou E, Chenard-Pierre M, Mosnier J, et al. Long-term survival (5-20 years) after pancreatotomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas.* 2008;37:352-7. doi:10.1097/MPA.0b013e31818166d2.
10. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk T, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is cure possible? *Ann Surg.* 2008;247:456-62. doi:10.1097/SLA.0b013e3181613142.
11. Panizza A, Hosokawa P, Henderson W, Henderson W, Schulick R, Edil B, et al. Characteristics of 10-Year Survivors of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2015;150:701. doi:10.1001/jamasurg.2015.0668.
12. De la Fuente H, Caracci M, Diaz A, Mege R, Raddatz A, Buccheister M, Morales B, et al. Pancreatoduodenectomía en el cáncer de cabeza de páncreas. *Rev Chil Cir.* 1994;46:470-6.
13. Klinger-Roitman J, Novajas M, Chavez C. Epidemiology and Experience in Pancreatic Cancer in Chile. In: Hanyu F, Takasaki K, eds. *Pancreatoduodenectomy.* Springer, Tokyo; 1997:473-8. doi:https://doi.org/10.1007/978-4-431-68541-8_51.
14. Norero E, Viñuela E, Báez S, Martínez C, Reyes J, Kusanovic R, et al. Resultados actuales de la pancreatoduodenectomía para el tratamiento de los tumores periampulares y análisis de factores pronósticos de supervivencia. *Rev Med Chil.* 2011;139:1015-24. doi:10.4067/S0034-98872011000800006.
15. Van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian R, Maggino L, de Pastena M, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients with Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg.* 2018;153:1-8. doi:10.1001/jamasurg.2018.3617.
16. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surg (United States).* 2017;161:584-91. doi:10.1016/j.surg.2016.11.014.
17. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey J, Dindo D, Schulick R, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
18. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemo K et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141:610-8. doi:10.1016/j.surg.2006.12.013.
19. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1337-44. doi:10.1007/s11605-009-0919-2.
20. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman J, Schulick R, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: A large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:165-74. doi:10.1245/s10434-007-9587-1.
21. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935;102:763-79. doi:10.1097/0000658-193510000-00023.
22. Nitschke P, Volk A, Welsch T, Hackl J, Reissfelder C, Rahbari M, Distler M, et al. Impact of intraoperative re-resection to achieve R0 status on survival in patients with pancreatic cancer: A single-center experience with 483 patients. *Ann Surg.* 2017;265:1219-25. doi:10.1097/SLA.0000000000001808.
23. Delperio JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut Y, Paye F, Carrere N, et al. Pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB* 2014;16:20-33. doi:10.1111/hpb.12061.
24. Petrucciani N, Nigri G, Debs T, Giannini G, Sborlini E, Antolino L, et al. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatol.* 2016;16:1037-43. doi:10.1016/j.pan.2016.09.004.
25. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg.* 1996;83:625-31. doi:10.1002/bjs.1800830512.
26. Chu CK, Mazo AE, Goodman M, Egnatashvili V, Sarmiento J, Staley C,

ARTÍCULO ORIGINAL

- et al. Preoperative diabetes mellitus and long-term survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:502-13. doi:10.1245/s10434-009-0789-6.
27. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt M, Howard T, Nakeeb A, et al. Fatty pancreas: A factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246:1058-64. doi:10.1097/SLA.0b013e31814a6906.
 28. House MG, Gönen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo R, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1549-55. doi:10.1007/s11605-007-0243-7.
 29. Oberstein PE, Olive KP. Pancreatic cancer: Why is it so hard to treat? *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:321-37. doi:10.1177/1756283X13478680.
 30. Tol JAMG, 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). *Surg (United States)*. 2014;156:591-600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016.
 31. Farnell MB, Aranha G V., Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: Strength of the evidence. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:651-6. doi:10.1007/s11605-007-0451-1.
 32. Sergeant G, Melloul E, Lesurtel M, Deoliveira ML, Clavien PA. Extended lymphadenectomy in patients with pancreatic cancer is debatable. *World J Surg*. 2013;37:1782-8. doi:10.1007/s00268-013-2064-z.
 33. Ammori JB, Choong K, Hardacre JM. Surgical Therapy for Pancreatic and Periapillary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96:1271-86. doi:10.1016/j.suc.2016.07.001.
 34. Yang J, Huang Q, Wang C. Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;22:38-45. doi:10.1016/j.ijssu.2015.07.007.
 35. Gillen S, Schuster T, Büschenfelde CM, Zum, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7:1-15. doi:10.1371/journal.pmed.1000267.
 36. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski C, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg*. 2016;264:457-61. doi:10.1097/SLA.0000000000001850.
 37. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105:946-58. doi:10.1002/bjs.10870.