

SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO LUEGO DE PANCREATECTOMÍA POR CÁNCER DE PÁNCREAS

IGNACIO G. MERLO¹, EUGENIA FRATANTONI¹, MARTÍN DE SANTIBAÑES², VICTORIA ARDILES²,
RODRIGO SANCHEZ CLARIÁ¹, JUAN PEKOLJ², EDUARDO DE SANTIBAÑES², OSCAR MAZZA¹

¹Servicio de Cirugía General, Sector de Cirugía Hepatobiliopancreática, ²Servicio de Cirugía General, Sector de Cirugía Hepatobiliopancreática y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen El adenocarcinoma ductal de páncreas es una enfermedad agresiva asociada con pobres resultados de supervivencia a largo plazo. La resección quirúrgica y los nuevos tratamientos oncológicos perioperatorios han logrado mejorar la supervivencia de estos pacientes en la experiencia internacional. En este estudio retrospectivo se analiza la supervivencia global y la libre de enfermedad de todos los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de enero 2010 a enero 2020. Se identificaron 242 pacientes con resecciones pancreáticas por adenocarcinoma de páncreas o carcinoma indiferenciado. La supervivencia global mediana fue de 22.8 meses (IC 95%: 19.5-29) y la tasa de supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 72%, 32.5% y 20.8% respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad mediana fue de 13.8 meses (IC 95%: 12-17.6) y la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fueron de 56.1%, 21.8% y 19.4% respectivamente. El grupo de pacientes que logró completar el tratamiento adyuvante mostró una mayor supervivencia global ($p < 0.0001$).

Palabras clave: cáncer de páncreas, análisis de supervivencia

Abstract *Long-term survival after pancreatic cancer surgery.* Pancreatic cancer is an aggressive disease associated with poor results regarding long term survival. Surgical treatment along with new oncologic treatments have improved the survival of these patients in international experience reports. The aim of this study was to describe overall survival and disease-free survival after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. A retrospective study of consecutive patients undergoing pancreatic resection due to PDAC or undifferentiated carcinoma from January 2010 to January 2020 in a single tertiary center was performed. Overall, 242 patients underwent complete pancreatic resections for pancreatic ductal adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma. Median overall survival was 22.8 months (95% CI: 19.5-29) and survival at 1, 3 and 5 years were 72%, 32.5% and 20.8% respectively. The median disease-free survival was 13.8 months (95% CI: 12-17.6) and 1, 3- and 5-years disease-free survival were 56.1%, 21.8% and 19.4% respectively. The groups of patients that completed adjuvant treatment showed a better overall survival ($p < 0.0001$).

Key words: pancreas cancer, survival analysis

PUNTOS CLAVE

- El adenocarcinoma ductal de páncreas es la neoplasia maligna más frecuente que afecta al páncreas y la de mayor agresividad. La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento multidisciplinario para lograr supervivencia alejada. No conocemos publicaciones sobre resultados de supervivencia a largo plazo en Argentina de pacientes operados de cáncer de páncreas.
- Entre 2010 y 2020 recibieron pancreatectomías 242 pacientes por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires. La mediana de supervivencia global fue de 22.8 meses (IC 95%: 19.5-29) y la supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 72%, 32.5% y 20.8% respectivamente. La adyuvancia cumple un rol fundamental en la supervivencia a largo plazo.

El cáncer de páncreas es una enfermedad agresiva con 458 918 casos nuevos diagnosticados en 2018 a nivel mundial¹. El adenocarcinoma ductal de páncreas y sus variantes es la neoplasia maligna más frecuente, representando el 85% al 90% de los tumores de páncreas^{2,3}. Suele ser diagnosticado en estadios avanzados y se prevee que será la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en esta década en América y Europa. La resección quirúrgica ha demostrado ser la única opción con intención curativa al momento⁴. Sin embargo, solo 15% al 20% son candidatos a ser operados, debido a la presencia de metastasis o por presentar un tumor localmente avanzado al momento del diagnóstico. El desarrollo de los distintos esquemas de adyuvancia con agentes quimioterápicos han logrado aumentar la supervivencia de estos pacientes⁵. Aquellos sujetos que completan el tratamiento quirúrgico y adyuvante de forma exitosa logran una supervivencia global mediana reportadas entre 24 a

Recibido: 4-V-2021

Aceptado: 19-VII-2021

Dirección postal: Ignacio G. Merlo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: ignacio.merlo@hospitalitaliano.org.ar

32 meses⁶. A nuestro entender, en Argentina no se han reportado series con resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas. En este trabajo evaluamos la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que fueron sometidos a resecciones pancreáticas por cáncer de páncreas entre 2010 y 2020 en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo sobre una cohorte que incluye todos los pacientes operados por cáncer de páncreas de forma consecutiva desde enero de 2010 hasta enero de 2020 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Para ser incluidos debían ser mayores de 18 años, tener diagnóstico anatómo-patológico de adenocarcinoma de páncreas o carcinoma indiferenciado en la pieza de resección quirúrgica, sin metástasis al momento de la cirugía. La supervivencia global fue medida en meses desde la fecha de cirugía de resección del tumor de páncreas hasta la fecha de óbito. La supervivencia libre de enfermedad fue medida en meses desde la fecha de cirugía resectiva de páncreas hasta la fecha de recaída oncológica según estudios por imágenes, aumento de marcadores tumorales o registros de historia clínica. Para completar los datos no disponibles en la historia clínica electrónica se contactó a familiares de los pacientes o se consultaron registros de personas fallecidas. En los casos en que no pudo recuperarse la fecha de recaída se imputó la fecha de óbito, procedimiento habitual en los estudios de supervivencia oncológicos.

Las variables recabadas para la descripción de la población fueron la edad al momento de la cirugía, sexo, tipo de resección pancreática, resección venosa, grado de diferenciación del tumor, tamaño del tumor registrado según el diámetro máximo en milímetros, cantidad de ganglios resecados y la cantidad de ganglios positivos, márgenes de la resección quirúrgica, infiltración perineural y la infiltración perivascular. Se agrupó a los pacientes según estadificación TNM 8va edición (2018), la cual divide a los tumores según tamaño (T) en T1a aquellos menores o iguales a 0.5 cm, T1b entre 0.5 a 1 cm, T1c a mayor de 1 cm y menor de 2 cm. El estrato T2 abarca los tumores entre 2 y 4 cm y el T3 a los tumores mayores de 4 cm. El estrato más alto (T4) incluye aquellos tumores localmente avanzados que invaden estructuras vasculares arteriales como el tronco celíaco, arteria hepática o arteria mesentérica superior. El compromiso ganglionar está definido como N1 cuando los ganglios afectados son de uno a tres y N2 cuando hay más de cuatro ganglios positivos. Consecuentemente, el estadio IA comprende aquellos pacientes que clasificados como T1N0M0, el estadio IB son los T2N0M0 y el estadio IIA a los T3N0M0, estadio IIB (T1-3N1M0), estadio III (T1-3N2M0 o T4) y estadio IV a la presencia de metástasis⁷. El tratamiento adyuvante fue dividido en cuatro grupos: uno para aquellos pacientes que no recibieron tratamiento por no ser candidatos al mismo, otro con los que realizaron tratamiento incompleto debido a toxicidad o complicaciones, el tercero con aquellos sujetos que realizaron el tratamiento completo y un cuarto grupo con los pacientes que fueron sometidos a tratamiento neoadyuvante. Este estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 6677/10 de ANMAT, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6 y fue aprobado por el comité de ética institucional (protocolo #2836).

La distribución de las variables fue analizada gráficamente mediante métodos gráficos (histogramas, *boxplots*, *qq-plots*)

y analíticamente mediante el test de Shapiro-Wilks. Aquellas variables con distribución normal fueron expresadas con media y desvío estándar (DS) y aquellas con distribución no normal con mediana y rango intercuartil (RIQ). Los datos categóricos se expresaron en frecuencia absoluta, porcentaje e intervalo de confianza 95% (IC95%). La supervivencia global y supervivencia libre de progresión se evaluó mediante curvas Kaplan-Meier comparando subgrupos con log-rank test. Se consideró como significativa a $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico R versión 3.6.3 (R Core Team 2020, Vienna, Austria)

Resultados

En el Hospital Italiano de Buenos Aires 748 pacientes fueron sometidos a cirugía de resección pancreática de forma consecutiva desde enero de 2010 a enero de 2020. El diagnóstico anatómo-patológico de adenocarcinoma ductal de páncreas fue hallado en 230 pacientes, a los que se sumaron otros 12 con hallazgo de carcinoma indiferenciado, llegando a la cifra de 242 sujetos que conformaron la cohorte completa. Las características demográficas de los pacientes y de los tumores están descriptos en la Tabla 1. La mortalidad posoperatoria a 30 días de los pacientes operados por cáncer de páncreas fue de 2.8% (7 casos). La mortalidad en el grupo que fue sometido a DPC (165 sujetos), la mortalidad posoperatoria fue del 2.4% (4 casos). En los pacientes con DPC que requirieron resección vascular (18) la mortalidad fue del 5.6% (1 caso).

Para esta cohorte se obtuvo una mediana de supervivencia global de 22.8 meses (IC 95%: 19.5-29), mientras que la tasa de supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años fueron de 72%, 32.5% y 20.8% respectivamente (Fig. 1). El tiempo de seguimiento mediano fue de 17.8 meses. El tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue calculado sobre 194 pacientes (80.1%) debido a la falta de este dato en los registros de 48 individuos, resultando una mediana de 13.8 meses (IC 95: 12-17.6). La tasa de supervivencia libre de enfermedad al año, a los 3 años y a los 5 años fue de 56.1%, 21.8% y 19.4% respectivamente (Fig. 2). Las tasas de supervivencia global según estadio TNM (8va edición) se detalla en la Tabla 2 y las respectivas curvas de Kaplan-Meier se observan en la Figura 3, las cuales fueron significativamente diferentes ($X^2 = 11.2$, $p = 0.02$). Cuando se compararon los subgrupos según haber completado o no el tratamiento adyuvante, se analizaron 179 pacientes debido a la falta de esta información en 63. Las curvas de supervivencia fueron significativamente diferentes ($X^2 = 25.7$, $p = 1e-05$) según se detalla en la Figura 4. Los esquemas de quimioterapia utilizados más frecuentes fueron los basados en gemcitabina, ya sea como monodroga o asociado a oxaliplatino o capecitabina en 92 pacientes (51.4%), seguido en frecuencia por la asociación de 5-FU con leucovorina, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) en 15 pacientes (8.4%). La radioterapia fue empleada en 34

TABLA 1.— Características demográficas de los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de 2010 a 2020

Característica	Mediana (rango intercuartílico) o frecuencia (%) n = 242
Edad (años)	67 (60.3-73.8)
Sexo (masculino)	117 (48.3)
CA 19-9 preoperatorio (U/ml)	120.7 (30-472.3)
CA 19-9 postoperatorio (U/ml)	21.4 (6.8-98.4)
Tipo de resección quirúrgica	
	Duodenopancreatectomía cefálica 165 (68.2)
	Pancreatectomía distal 49 (20.2)
	Pancreatectomía total 28 (11.6)
Margen quirúrgico	
	R0 151 (62.4)
	R1 91 (37.6)
Resección vascular	31 (12.8)
Anatomía patológica	
	Adenocarcinoma ductal 230 (95)
	Carcinoma indiferenciado 12 (5)
Diferenciación	
	Buena diferenciación 87 (36)
	Moderada diferenciación 120 (49.6)
	Mala diferenciación 35 (14.4)
Tamaño del tumor (mm)	30 (4-120)
Invasión linfovascular	163 (67.3)
Invasión perineural	175 (72.3)
Ganglios linfáticos resecaados	12 (9-16)
Ganglios linfáticos positivos	1 (0-3)
Estadio tumoral*	
	IA 18 (7.4)
	IB 65 (26.9)
	IIA 16 (6.6)
	IIB 99 (40.9)
	III 44 (18.2)
Tratamiento adyuvante	
	Completo 106 (43.8)
	Incompleto 26 (10.7)
	No recibido 39 (16.1)
	Datos faltantes 63 (26)
	Neoadyuvancia 8 (3.3)

*Estadio tumoral según 8va edición de "TNM staging system of pancreatic cancer by AJCC/UICC (2018)"

pacientes (20.7%) entre los cuales se incluyeron aquellos que la realizaron de forma preoperatoria.

Discusión

La resección quirúrgica del cáncer de páncreas es parte fundamental del único tratamiento multimodal potencialmente curativo, particularmente cuando se presenta en

estadios tempranos. En EE.UU. hay evidencia de que existe una correlación entre la tendencia al abordaje quirúrgico y la supervivencia en esta enfermedad, ya que en las regiones en donde se utiliza menos el abordaje quirúrgico para esta patología, la supervivencia de estos pacientes disminuye⁸. Por lo tanto, consideramos de vital importancia difundir los resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas para hacer visible a la comunidad médica y a la población general

Fig. 1.– Supervivencia global de los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de 2010 a 2020

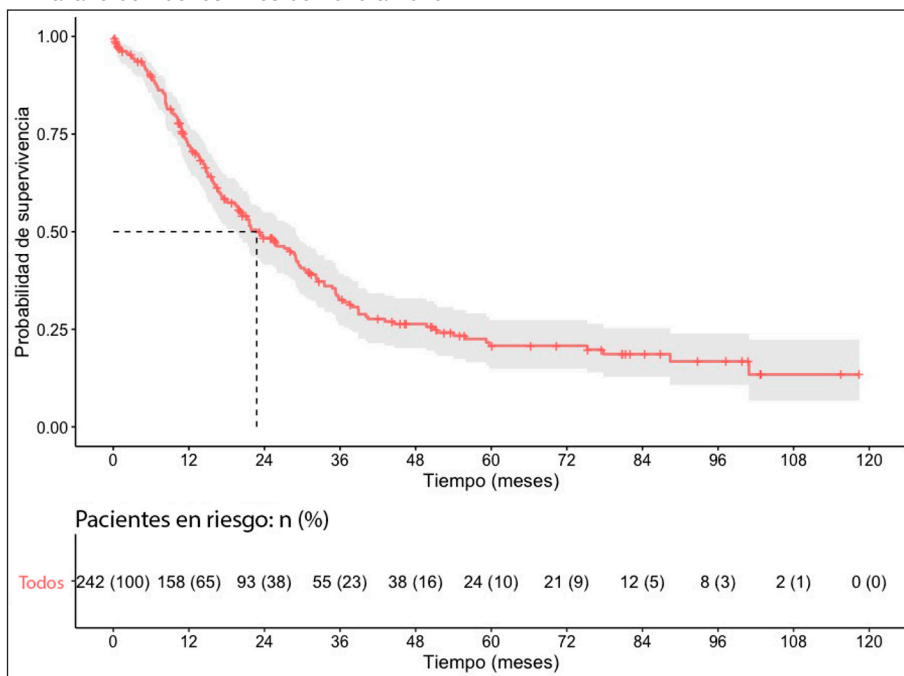
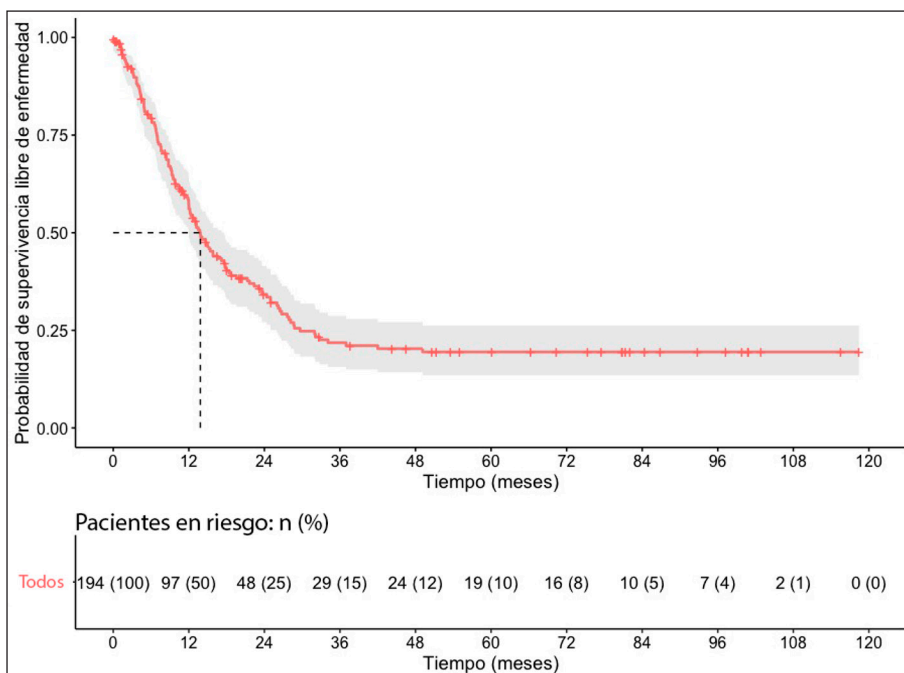


Fig. 2.– Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de 2010 a 2020



los resultados de este tratamiento en una institución de nuestro país y tratar de contrarrestar la visión nihilista de esta enfermedad. En este trabajo evaluamos una cohorte retrospectiva de casos consecutivos de los últimos 10 años en el Hospital Italiano de Buenos Aires, en la cual

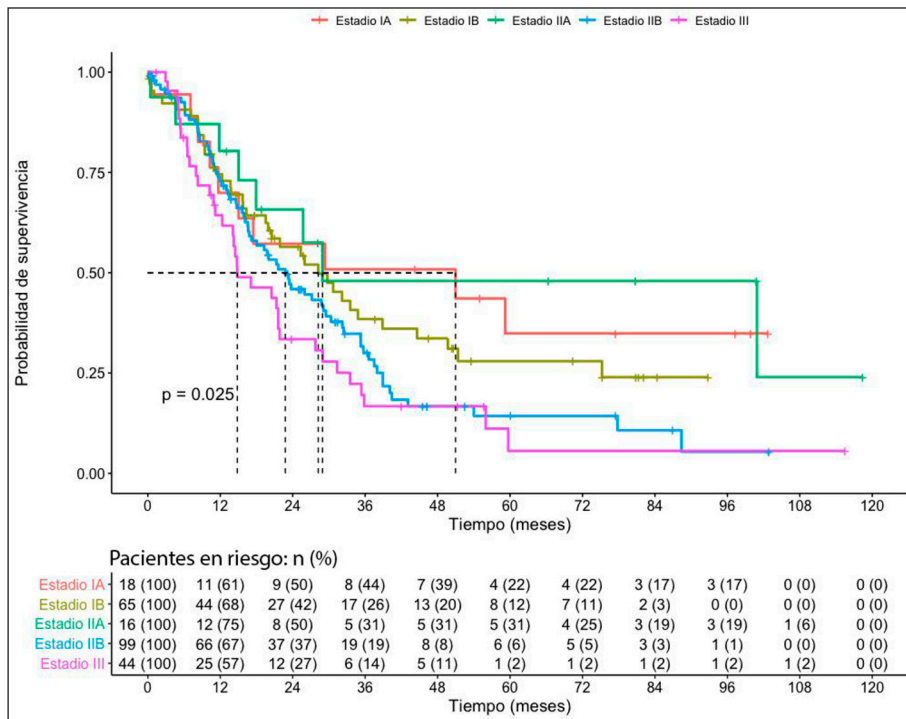
observamos resultados de supervivencia global similares a otros centros de referencia a nivel mundial, como se expone en la reciente publicación del grupo alemán de la Universidad de Heidelberg en la que analizaron la supervivencia real de 937 pacientes operados de forma

TABLA 2.– Supervivencia a 1, 3 y 5 años según estadio tumoral de los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de 2010 a 2020

Estadio*	Tasa de supervivencia global (IC 95%)		
	1 año	3 años	5 años
Ia	69.9% (42-86.3)	50.9% (25.2-71.8)	34.9% (12.5-58.7)
Ib	74.6% (61.9-83.6)	38.5% (25.2-51.6)	28% (15.7-41.5)
IIa	80.4% (50.6-93.2)	47.9% (19.8-71.6)	47.9% (19.8-71.6)
IIb	72.8% (62.5-80.8)	30% (20.2-40.5)	14.3% (6.9-24.3)
III	64.3% (47.8-76.8)	16.7% (6.9-30.2)	5.6% (0.5-20.7))

*Estadio tumoral según 8va edición de "TNM staging system of pancreatic cancer by AJCC/UICC (2018)"

Fig. 3.– Supervivencia global según estadio tumoral de los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de 2010 a 2020



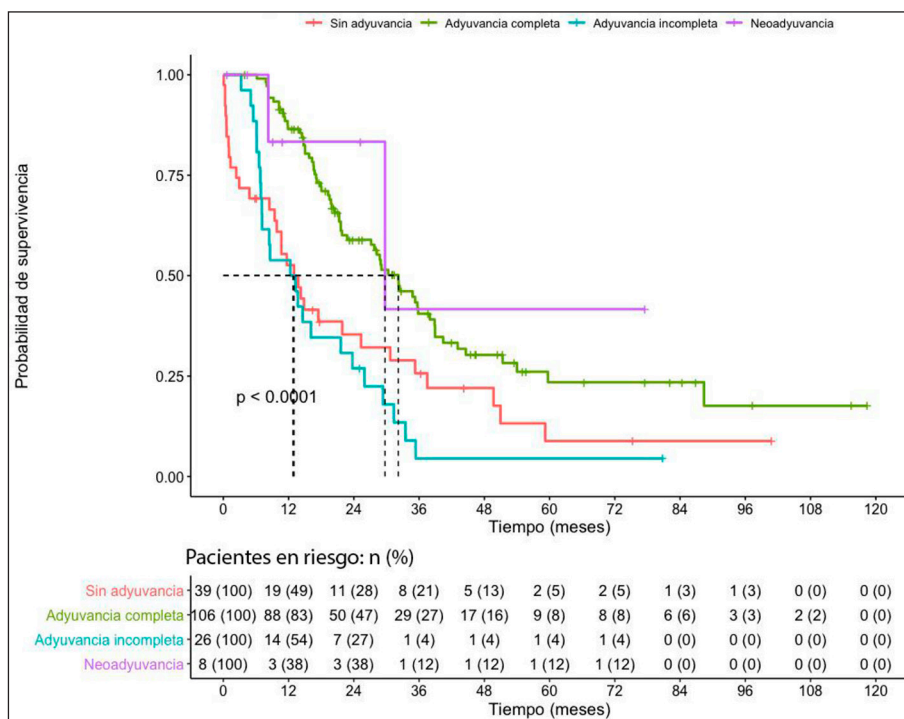
consecutiva por adenocarcinoma de páncreas durante la primera década de este milenio, obteniendo una supervivencia mediana de 22.1 meses y a 5 años del 17%⁹.

En esta serie, por lo menos el 57.8% recibió algún tipo de tratamiento quimioterápico y/o radioterápico de forma perioperatoria, siendo predominantemente la adyuvancia luego de la pancreatometomía el abordaje preferido en este período. La falta de datos sobre tratamiento adyuvante en el 26% de los pacientes puede ser explicada por el hecho de que una considerable cantidad de individuos de otras regiones del país concurren a nuestra institución,

conocida como centro de referencia en enfermedad pancreática. Muchos de ellos reciben el tratamiento quirúrgico y posteriormente continúan el tratamiento quimioterápico en sus ciudades de origen sin quedar registros formales de esquemas utilizados en la historia clínica institucional.

Un tema controversial es el criterio para clasificar a los tumores de páncreas en resecables, resecables "borderline" (límitrofes) o localmente avanzados. El término borderline se ha utilizado para describir tumores potencialmente resecables, pero que presentan algún grado de afectación vascular que pueda poner en peligro un margen

Fig. 4.— Supervivencia global según tratamiento adyuvante de los pacientes operados por cáncer de páncreas en el Hospital Italiano de Buenos Aires de 2010 a 2020



de resección quirúrgica (R0). Los criterios más difundidos fueron definidos por la Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA), National Cancer National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sociedades de imagenólogos y gastroenterólogos de EE.UU. que consideran tumores borderline a aquellos que tienen menos de 180° de contacto con la arteria mesentérica superior o más de 180° de contacto con vena porta o vena mesentérica superior, contorno irregular de la vena o trombosis de la vena con posibilidad de reconstrucción¹⁰. Por otro lado, instituciones prestigiosas con amplia experiencia en el tratamiento del cáncer de páncreas como MD Anderson Cancer Center han propuesto criterios que permitirían una conducta quirúrgica más agresiva, ya que no consideran que ningún tipo de tumor con compromiso vascular es borderline si puede ser pasible de reconstrucción. Teniendo en cuenta éste último criterio, hasta un 40% de aquellos considerados borderline entrarían en la categoría de resecables en primera instancia¹¹. Sin embargo, en dicha institución no sólo se toma al factor anatómico como criterio de borderline, ya que aquellos sujetos que posean factores negativos como CA19-9 elevado se consideran borderline “biológico” o con sospecha de enfermedad extrahepática, que junto a la presencia de comorbilidades suelen ser indicación para neoadyuvancia en ese centro de alto volumen.¹² En el período estudiado en nuestro centro, el compromiso arterial fue el principal factor para

ser declarado localmente avanzado, debido a que las reconstrucciones venosas fueron realizadas de forma rutinaria ante el hallazgo de compromiso vascular en el acto intraoperatorio en 33 pacientes (12.8%) resueltas con rafia lateral, rafia con parche, resección y anastomosis termino-terminal o la interposición de injerto de vena cadavérico proveniente de donantes para trasplantes cuando fuera necesario. Si bien hay estudios que han comunicado que el tipo de resección venosa no afecta la supervivencia global, otros estudios encontraron una disminución de la supervivencia cuando dicha resección se asocia a una pancreatectomía total^{13,14}. Por lo tanto, en esta serie de la década pasada, en la mayor parte del período analizado los tumores considerados borderline fueron tratados con cirugía de inicio ya que sólo 3.3% de los pacientes que fueron sometidos a resecciones pancreáticas recibieron tratamiento neoadyuvante. Como hemos planteado en una publicación previa de nuestro grupo acerca de los avances en el tratamiento del cáncer localmente avanzado, en los últimos años ha surgido evidencia de que estos pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento neoadyuvante^{15, 16}. En la actualidad, este abordaje se encuentra reservado en nuestra institución para pacientes con tumores borderline y localmente avanzados, previa discusión en el comité multidisciplinario de patologías pancreáticas. Con respecto a esta estrategia, recientemente se publicaron los resultados del

ensayo clínico fase III llamado PREOPANC que incluyó 16 centros de Holanda¹⁷. Este estudio aleatorizó a 246 pacientes con tumores resecables y borderline a recibir cirugía con adyuvancia de 6 ciclos de gemcitabina versus neoadyuvancia con quimiorradioterapia (gemcitabina + radioterapia + cirugía + gemcitabina). Los pacientes que recibieron cirugía como primer tratamiento tuvieron una supervivencia mediana de 16 meses versus 14.3 meses para aquellos que hicieron neoadyuvancia ($p = 0.096$), por lo cual no lograron demostrar el objetivo primario del estudio inicial. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes obtuvieron resecciones R0 en la rama de tratamiento neoadyuvante (71% vs. 40%, $p < 0.001$) y en un análisis posterior a largo plazo lograron observar mejor supervivencia en la rama que recibió neoadyuvancia¹⁸. Una de las críticas que recibió dicho ensayo clínico se relaciona al hecho no haber utilizado el esquema contemporáneo considerado más efectivo (FOLFIRINOX) como así también al haber incluido pacientes con tumores tanto resecables como borderline. Actualmente se está llevando a cabo un nuevo ensayo clínico por el mismo grupo de investigación (PREOPANC II) en el cual se evalúan dos ramas de tratamiento neoadyuvante: FOLFIRINOX vs. la secuencia gemcitabina seguido de cirugía y posterior gemcitabina adyuvante¹⁹.

Asimismo, un ensayo clínico fase II/III coreano comparó el tratamiento neoadyuvante a base de gemcitabina contra resección quirúrgica inicial en pacientes con tumores de páncreas borderline. Reportaron una supervivencia mediana de 21 meses (40.7% de supervivencia global a 2 años) en la rama de la neoadyuvancia versus 12 meses (26.1% de supervivencia global a 2 años) en los que fueron a cirugía como abordaje inicial. El comité de monitoreo de seguridad decidió la terminación prematura del estudio debido a haber demostrado significancia estadística de la eficacia de la neoadyuvancia²⁰.

Podemos observar en nuestra cohorte que los esquemas de adyuvancia con quimioterapia más utilizados fueron aquellos basados en gemcitabina. Inicialmente como monodroga, debido a que era el estándar de tratamiento a principio de la década pasada²¹. Posteriormente, se conocieron los resultados del ensayo clínico ESPAC-4 que comparó la asociación de gemcitabina más capecitabina versus gemcitabina en monodroga, que demostraron un leve beneficio a favor de la asociación de ambas drogas ya que la supervivencia global fue de 28 meses vs. 25.5 meses del grupo que solo recibió gemcitabina ($p = 0.032$)²². A partir de esta evidencia, el esquema que pasó a ser el estándar fue la combinación de gemcitabina con capecitabina. Finalmente, la publicación que cambió el estándar de tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas es el ensayo clínico fase III PRODIGE24, en el cual se comparó la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRINOX contra gemcitabina en el escenario de adyuvancia luego de la pancreatectomía por adenocarcinoma de páncreas. La

supervivencia global mediana fue de 54.4 meses en la rama del FOLFIRINOX, la cual fue significativamente mayor a los 35 meses de la rama de gemcitabina (HR 0.64, IC 95% 0.48-0.86)²³. Dicha supervivencia es la mayor que ha sido reportada al momento, a nuestro entender. A partir de esta evidencia, en el último año de esta serie se comenzó a utilizar con mayor frecuencia el esquema de FOLFIRINOX modificado, en aquellos pacientes con buen estado general que fueran capaces de tolerarlo, por lo que fue aplicada al 8.4% de los pacientes de nuestra cohorte.

Este trabajo no está exento de limitaciones. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva de este estudio lo hace susceptible a sesgos. Así mismo, la falta de datos sobre tratamiento adyuvante en un cuarto de la población también es una limitante que se desarrolló previamente. En este estudio decidimos recategorizar el estadio tumoral según la octava edición del sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer y Union for International Cancer Control. Pudimos observar que el estadio tumoral se correlacionó de forma significativa con la sobrevida en nuestra serie. Sin embargo, los pacientes agrupados en el estadio IIA son muy pocos y presentaron pocos eventos en el período analizado, llevando a sobreestimar la supervivencia global de este estadio. Una solución a este artificio generado por la forma en que se realiza la estimación de Kaplan-Meier es ofrecida por el grupo de Heidelberg en su publicación ya citada en la que calculan la sobrevida real a 5 años, sin estimaciones, debido a que no utilizaron casos censurados. Para poder realizarlo, el período de seguimiento debe ser lo suficientemente extenso para lograr que todos los pacientes hayan sobrepasado el tiempo elegido o padecido el evento y sin tener pérdidas en el seguimiento de ninguno, lo cual es dificultoso en nuestro contexto. Otra limitación se encuentra en el presente trabajo es el análisis de supervivencia comparando los grupos que realizaron o no adyuvancia que se realizó de forma univariada, por lo cual distintos factores asociados con supervivencia a largo plazo no analizados podrían cambiar en cierta medida el grado de asociación entre dichas variables. Cabe destacar que la variable de mortalidad fue recabada con gran exactitud y prácticamente sin datos faltantes.

Una pregunta que todavía no ha sido respondida es sobre el beneficio de realizar tratamiento neoadyuvante en el contexto de un cáncer de páncreas resecable. Dos ensayos clínicos fase III de Europa tomaron esta pregunta (NEOPAC y NEOPA) pero fueron cerrados debido a bajo reclutamiento^{24, 25}. Un nuevo ensayo clínico aleatorizado liderado por el grupo de cirujanos de la Universidad de Harvard en EEUU (Alliance A0218606) es un ensayo clínico fase III en el cual pacientes con tumores de páncreas resecables son aleatorizados a una rama con cirugía inicial versus una rama con neoadyuvancia con FOLFIRINOX modificado, siendo el objetivo primario sobrevida a dos años, el cual se espera brindará una respuesta a

la interrogante planteada, ya que la aceptación actual a la neoadyuvancia en la comunidad médica norteamericana permitiría incluir la cantidad de pacientes necesaria (ClinicalTrials: NCT04340141). Actualmente, el estándar de tratamiento en pacientes con tumores resecables al momento del diagnóstico continúa siendo el abordaje quirúrgico inicial.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel LR, 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).
- Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919875568.
- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1039-49.
- Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 333-48.
- Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 27.
- Korrel M, Lof S, van Hilst J, Alseidi A, et al. Predictors for Survival in an International Cohort of Patients Undergoing Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 1079-87.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 8th TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. UICC. 2017. En: <https://shorturl.at/doux>; consultado julio 2021.
- Swords DS, Mulvihill ASJ, Brooke ABS, et al. County-level Variation in Use of Surgery and Cancer-specific Survival for Stage I-II Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2020; 272: 1102-9.
- Strobel O, Lorenz P, Hinz U, et al. Actual five-year survival after upfront resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: who beats the odds? *Ann Surg* 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000004147. Online ahead of print
- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, 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.
- Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118: 5749-56.
- Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Defined clinical classifications are associated with outcome of patients with anatomically resectable pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2045-53.
- Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al. Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1539-48.
- Serenari M, Ercolani G, Cucchetti A, et al. The impact of extent of pancreatic and venous resection on survival for patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18: 389-94.
- Maggino L, Malleo G, Marchegiani G, et al. Outcomes of primary chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2019; 154: 932-42.
- de Santibañes M, Sanchez Clariá R, de Santibañes E, Pekolj J, Mazza O. Nuevos avances en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. *Medicina (B Aires)*. 2019; 79 (6/1): 576-81.
- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1763-73.
- Van Eijck C, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy to improve overall survival in pancreatic cancer: Long-term results of the multicenter randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4016-4016.
- Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2021; 21: 1-8.
- Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018; 268:215-22.
- Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 504-12.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. 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.
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. 2018; *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-406.
- Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). *BMC Cancer* 2014; 14: 1-9.
- Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M, et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: A randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 2011; 11: 346.