

Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma en Latinoamérica. Reunión del Consenso del Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO) y de la Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante (ALATRO), Viña del Mar, Chile 2015

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

Recommendations for the management of pancreatic cancer type adenocarcinoma. A consensus statement reached during the 2015 Latin American Symposium on Gastroenterological Oncology

Pancreatic cancer is a malignancy of great impact in developed countries and is having an increasing impact in Latin America. Incidence and mortality rates are similar for this cancer. This is an important reason to offer to the patients the best treatments available. During the Latin American Symposium of Gastroenterology Oncology (SLAGO)

¹Oncólogo Médico Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile.

²Director Científico Consenso de Páncreas SLAGO 2015.

³Oncólogo Médico, Fundación Chilena Desarrollo Oncología, Santiago, Chile.

⁴Presidente SLAGO 2015, Presidente Fundación Cáncer Chile.

⁵Radio-Oncólogo, Hospital Clínicas San José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires y Centro Especializado en Terapia Radiante, Buenos Aires, Argentina.

⁶Médico del Comité Organizador SLAGO 2015

⁷Oncólogo Médico Instituto Nacional del Cáncer, Santiago de Chile.

⁸Oncología Radioterapia, Clínica IRAM, Santiago de Chile.

⁹Jefe de Unidad de Cuidados Paliativos, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile.

¹⁰Cirujano Oncólogo Digestivo, Clínica Santa María, Santiago de Chile.

¹¹Anatómo Patólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

¹²Cirujano Oncólogo Digestivo Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile.

¹³Cirujano Oncólogo Digestivo, Departamento Cirugía Clínica Alemana, Santiago, Chile.

¹⁴Radio-Oncólogo Clínica Reñaca, Viña del Mar, Universidad de Valparaíso, Chile.

¹⁵Oncólogo Médico, Jefe de Sección de Tumores Gastrointestinales, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina.

¹⁶Oncóloga Médico, Hospital Solón Espinosa Ayala - SOLCA y Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador.

¹⁷Oncólogo Clínico, Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Manabí, Ecuador.

¹⁸Oncólogo Médico, Profesor Adjunto del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

¹⁹Oncólogo Médico, Jefe de Unidad de Desarrollo Temprano de Drogas-Estudios Fase I, Hospital Universitario de Antwerp, Amberes, Bélgica.

²⁰Oncólogo Clínico, Jefe de Área Oncología Digestiva, Clínica Privada Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina-Instituto Médico Río Cuarto, Argentina.

²¹Oncóloga Médico, Unidad Funcional de Tumores Digestivos, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

²²Cirujano Oncólogo Digestivo, Departamento de Tumores Digestivos y Hepato-Pancreato-Biliares, Instituto de Cancerología, Ciudad de México, México.

²³Oncóloga Médico, Coordinadora del área de Gastroenterología Oncológica,

Instituto Oncológico Ángel Roffo, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²⁴Oncólogo Médico, Coordinador Unidad Funcional de Gastro-Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

²⁵Oncólogo Médico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Facultad de Medicina Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

²⁶Cirujano Oncólogo, Hospital Solca Manabí, Ecuador.

²⁷Oncólogo Médico, Universidad del Azuay, Hospital Solca, Cuenca, Ecuador.

²⁸Oncólogo Médico, Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

²⁹Oncólogo Médico, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³⁰Oncóloga Clínica, Hospital de Gastroenterología

"Dr. Carlos Bonorino Udaondo", del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³¹Cirujano Digestivo, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³²Oncóloga Médico, Centro de Enfermedades Neoplásicas ONCOVIDA, La Paz, Bolivia.

³³Oncólogo Clínico, Jefe de la Sección Oncología del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³⁴Oncólogo Médico, Clínica IMAT, Montería, Colombia.

³⁵Oncólogo Médico, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

³⁶Oncólogo Clínico, Fundación Colombiana de Cancerología, Clínica Vida, Medellín, Colombia.

³⁷Radio-Oncólogo, Director Médico Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile.

³⁸Participó en la elaboración del texto original del Consenso.

³⁹Participó en la revisión final del texto del Consenso.

Conflictos de Intereses: Esta publicación se ha realizado sin apoyo económico por parte de la industria farmacéutica ni se han recibido fondos de ningún tipo para su publicación. Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni haber recibido honorarios en cuanto al contenido de esta publicación.

Correspondencia a:

Dr. Christian Caglevic. Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Rancagua 878, Providencia. Santiago. Chile.
oncodemia@yahoo.com - caglevic@falp.org

held in Viña del Mar, Chile, in April 2015, a multidisciplinary group of specialists in the field met to discuss about this disease. The main conclusions of this meeting, where practitioners from most of Latin American countries participated, are listed in this consensus that seek to serve as a guide for better decision making for patients with pancreatic cancer in Latin America.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1305-1318)

Key-words: *Consensus; Pancreas; Pancreatic Neoplasms, Latin America; Pancreatic Carcinoma.*

El cáncer de páncreas es una de las enfermedades más letales dentro de los distintos tipos de carcinomas. En países desarrollados la sobrevida estimada para esta enfermedad no supera el 5 a 7% a 5 años de seguimiento. Pese a los intentos de mejorar la sobrevida de los pacientes con cáncer de páncreas, los logros y el impacto real han sido mínimos comparado con los éxitos en el manejo de otros cánceres. Cifras de Estados Unidos demuestran que la sobrevida a 5 años, en pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas, fue del 3% para el período de 1975 a 1977 y para el período de 2004 a 2010 estas cifras solamente alcanzaron al 7%. Además la incidencia y la mortalidad del carcinoma de páncreas han tenido un aumento sostenido en el tiempo. La incidencia estimada en Estados Unidos de Norteamérica para el año 2015 es de 48.960 nuevos casos y un número de muertes estimadas de 40.560 para el mismo año¹.

En Latinoamérica desafortunadamente no hay estadísticas del todo confiables en cuanto a cifras de incidencia y mortalidad por cáncer, sin embargo, existen algunos datos interesantes de hacer mención. En Chile la incidencia anual de adenocarcinoma de páncreas estimada es de 5,5 casos por 100.000 en hombres y 4,9 casos por 100.000 en mujeres. La mortalidad por esta enfermedad en Chile alcanzó en el año 2012 un aproximado de 1.200 muertes con una tasa de mortalidad de 5,8 por 100.000 habitantes en hombres y 5,6 por 100.000 habitantes en mujeres. Si bien estas cifras posicionan al cáncer de páncreas en el decimotercer lugar de incidencia para hombres y undécimo para mujeres en Chile, la mortalidad específica por esta neoplasia corresponde al quinto lugar dentro del grupo de mortalidad por cáncer para ambos sexos². La mayoría de los casos y muertes por esta enfermedad se presentan en pacientes mayores de 50 años. En Argentina la incidencia estimada para el año 2012 fue de 4,8 por 100.000 en hombres y

de 3,4 por 100.000 en mujeres correspondiendo al 3,5% del total de neoplasias diagnosticadas en ese año³.

Dentro de la clasificación anatomopatológica de los tumores malignos del páncreas, 85 a 90% corresponden a los adenocarcinomas, que son los tumores a los cuales se hace referencia en este consenso⁴.

No existe un método de *screening* validado para el cáncer de páncreas; además esta enfermedad, dada su ubicación anatómica retroperitoneal, habitualmente da pocos e inespecíficos síntomas de forma precoz, aproximadamente en el 50% de las veces es detectado cuando la enfermedad ya presenta metástasis a distancia y en el 30% cuando tiene un compromiso vascular significativo que lo hace irreseccable: en etapas técnicamente incurables o al menos con mínimas chances de poder lograr una recuperación total. Dado el altísimo potencial de metástasis de esta enfermedad tan sólo el 20% de los pacientes pueden llegar a ser sometidos a cirugía con intento curativo, lamentablemente muy pocos de ellos, entre el 10 al 20%, sobrevivirán más de 5 años⁵.

Dada la importancia de los cánceres digestivos en Latinoamérica se han hecho esfuerzos académicos para formar grupos de profesionales con el propósito de potenciar esta área de la oncología, nace así SLAGO en el año 2007⁶. Durante el Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO), en su quinta versión desarrollada en la ciudad de Viña del Mar durante el año 2015, se desarrolló una jornada multidisciplinaria exclusiva sobre el manejo del adenocarcinoma de páncreas, con el objetivo de buscar consenso entre los distintos representantes latinoamericanos sobre el diagnóstico y tratamiento adecuado de esta enfermedad. De esta reunión finalmente nacen las recomendaciones que se presentan en esta publicación.

A continuación se muestran distintas interrogantes relacionadas con el diagnóstico y tratamiento del cáncer de páncreas, en conjunto con evidencia científica que intenta resolver dichas inquietudes y desde donde se desprenden las opiniones y recomendaciones de los autores de esta publicación, la que intenta consensuar el manejo de esta enfermedad. Esta publicación no busca de manera alguna imponer la forma de manejar el adenocarcinoma de páncreas en los distintos centros oncológicos de Latinoamérica. Los auto-

res entienden que pueden existir diferencias de opiniones válidas entre grupos de profesionales en cuanto al manejo de esta enfermedad, muchas veces por la falta de evidencia contundente a favor o en contra de alguna modalidad terapéutica o diagnóstica. No obstante lo anterior, basado en la extensa discusión sobre el tema en SLAGO 2015, se busca plasmar en este documento las sugerencias de nuestro grupo de trabajo. En esta publicación no se mencionan asuntos relacionados con el adenocarcinoma de páncreas que no hayan sido debatidas o presentadas durante SLAGO 2015.

A. ¿Cuál o cuáles son los métodos radiológicos más adecuados para el diagnóstico por imágenes del adenocarcinoma de páncreas?

La tomografía axial computarizada multicorte es aún considerado el método de elección para la detección y etapificación del cáncer de páncreas⁷. Debe usarse, desde el punto de vista técnico, un protocolo específico para páncreas que incluye una evaluación bifásica en fase portal y arterial, cortes de 3 a 5 mm y la posibilidad de realizar una reconstrucción multiplanar y tridimensional. Esta técnica tiene una sensibilidad para detectar masas pancreáticas tumorales de 2 o más centímetros de 97%, sin embargo, para masas menores de 2 cm la sensibilidad cae al 77%. Tiene además una sensibilidad de 55% para la presencia de adenopatías secundarias y por sobre el 70% para metástasis hepáticas de al menos un centímetro de eje mayor. El valor predictivo positivo para irreseccabilidad, ya sea por enfermedad metastásica o por compromiso vascular significativo, es de prácticamente del 100%, lo que permite definir de entrada un subgrupo de pacientes que no tendrán ninguna opción quirúrgica curativa. El TAC multicorte asociado a técnicas angiográficas permite precisar un valor predictivo positivo para resecabilidad de hasta 96%. La correcta aplicación de este examen permite clasificar a los pacientes con adenocarcinoma de páncreas en tres subgrupos: pacientes potencialmente resecables al diagnóstico, pacientes "borderline resecables" y pacientes "no resecables".

La resonancia nuclear magnética no tiene mejores resultados que la tomografía axial computarizada multicorte y su uso está limitado a los pacientes que presentan alergias a medios iodados y a pacientes que tienen sospechas de metástasis hepáticas no aclaradas por el método de elección.

El PET CT tampoco es un examen que debiese solicitarse de rutina en el cáncer de páncreas ni ante su sospecha como método de *screening* ni para el diagnóstico, dado que la sensibilidad para detectar una masa pancreática no supera la sensibilidad de la TAC multicorte y además se asocia a un mayor costo económico, sin embargo, en casos bien determinados puede ayudar a pesquisar además enfermedad metastásica no detectable en la TAC⁸⁻¹⁰.

Por último, la endosonografía (EUS), es un procedimiento endoscópico poco invasivo que permite en operadores experimentados definir masas pancreáticas con una mayor sensibilidad cuando hay lesiones poco claras en la TAC o en la resonancia nuclear magnética, además tiene un valor predictivo negativo que también bordea el 100% en caso de no identificarse masas pancreáticas¹¹. La endosonografía permite además tomar biopsias en caso de necesidad y descartar otras patologías no neoplásicas u otros cánceres no adenocarcinomas de páncreas. Es importante recalcar, tal como se comentará más adelante, que no está indicada la biopsia en pacientes con cuadro clínico e imagenológico sospechoso de adenocarcinoma de páncreas reseccable y que serán sometidos a cirugía resectiva con intención de dejar márgenes quirúrgicos negativos. Este examen tiene el gran inconveniente de su alto costo y baja disponibilidad por lo que su uso está limitado en nuestra realidad.

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

B. ¿Tienen utilidad los marcadores tumorales en el cáncer de páncreas?

El único marcador tumoral al cual se le reconoce un rol en el cáncer de páncreas para fines clínicos es el CA 19-9. Este marcador está frecuentemente elevado en los carcinomas de páncreas, no obstante, puede estar también elevado en muchos otros cánceres tanto digestivos como de otros territorios, además ocasionalmente puede estar elevado también en patología benigna. Su negatividad no necesariamente implica un buen pronóstico, de hecho esta observación se asocia a formas tumorales menos diferenciadas y con mayor poder de agresividad. Dada su inespecificidad y rendimiento variable no se recomienda como método de *screening*. Se le reconoce algún rol pronóstico perioperatorio y de sobrevida^{12,13}. Es importante señalar que valores elevados de CA 19-9 en pacientes con ictericia, situación habitual en el debut de varios de estos pacientes, no necesariamente reflejan estar en presencia de un paciente con enfermedad metastásica.

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

C. ¿Cuándo debe realizarse una biopsia para certificar el diagnóstico?

Los autores sugieren no realizar una biopsia preoperatoria en pacientes no metastásicos cuya primera opción terapéutica sea la cirugía; la biopsia en tumores de páncreas localizados está indica-

da fundamentalmente cuando existe la sospecha de una pancreatitis esclerosante o cuando se sospecha un tumor neuroendocrino en un paciente de alto riesgo que se prefiera observar en vez de operar. Por otro lado, los autores son categóricos en insistir en que no se debe tratar a un paciente con terapias con intención neoadyuvante sin tener una biopsia que certifique el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas previo al inicio de cualquier tratamiento, independiente de las imágenes y de los niveles de CA 19-9 por categóricas que parezcan. Los pacientes con enfermedad metastásica que vayan a recibir tratamientos paliativos con quimioterapia, o eventualmente radioterapia, tampoco deben ser tratados sin tener previamente una biopsia de páncreas o de alguna de las metástasis biopsiables que certifique el diagnóstico.

D. ¿Cuál es el método adecuado de etapificar el cáncer de páncreas?

Al igual que en la mayoría de los tumores sólidos, clásicamente se han utilizado los criterios TNM AJCC para etapificar el carcinoma de páncreas¹⁴. Más recientes y funcionales son los criterios radiológicos de reseabilidad tumoral. Estos criterios se relacionan transversalmente con los criterios TNM, sin embargo, otorgan información que se traduce en la posibilidad de toma de decisiones quirúrgicas y al mismo tiempo se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad^{15,16}.

Hasta en el 80% de los pacientes recientemente diagnosticados de cáncer de páncreas no va a poder plantearse la cirugía con intención curativa. También es sabido que la resección tumoral incompleta “no R0” en adenocarcinoma de páncreas no tiene un impacto que se traduzca en mayor sobrevida del paciente y que la presencia de adenopatías positivas para neoplasia le confiere un peor pronóstico.

Los criterios de reseabilidad radiológicos en cáncer de páncreas permiten identificar tres grupos de pacientes: tanto el grupo de los pacientes metastásicos y los pacientes que son considerados “no reseables” de inicio son los de menor sobrevida; el grupo de pacientes reseables de entrada, quienes en teoría tienen las mejores expectativas de sobrevida pero que sólo alcanzan en general un período de entre 15 a 23 meses de sobrevida media y de 20% de sobrevida global a 5 años; un

tercer grupo de pacientes entran en la categoría de los llamados “borderline reseables” quienes en teoría se pueden favorecer de tratamientos neoadyuvantes (quimioterapia, quimio-radioterapia o radioterapia exclusiva), lográndose sobrevidas medias en pacientes reseados que se asemejan a los pacientes reseables de entrada¹⁷.

La consideración de reseabilidad en cáncer de páncreas dependerá de la magnitud del compromiso vascular tumoral demostrado por imágenes, de la capacidad técnica del cirujano y de las eventuales capacidades del centro quirúrgico incluyendo el apoyo de cirugía vascular en algunos casos.

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

E. ¿Quién debe operar al paciente con cáncer de páncreas?

Existen varios factores que influyen en los resultados de sobrevida a futuro y en la mortalidad peri operatoria en el cáncer de páncreas. Vale la pena destacar que el paciente que va a ser operado debe ser bien seleccionado: debe establecerse que su tumor sea completamente reseable y que tenga condiciones físicas suficientes para tolerar un post operatorio complejo. En caso de pacientes que hayan requerido de tratamientos neoadyuvantes debe objetivarse su potencial de reseabilidad previo a la cirugía. Otras dos variables son de absoluta importancia: se requiere que el cirujano que realice la cirugía tenga una formación en cáncer y amplia experiencia en cirugías de cáncer de páncreas, por lo demás está bien demostrado el impacto disímil en la sobrevida de los pacientes cuando ellos son operados en centros de bajo o alto volumen de resecciones de carcinomas pancreáticos¹⁸. En situaciones específicas puede ser requerida la colaboración durante la cirugía de un

cirujano vascular que apoye al cirujano oncólogo digestivo con el manejo quirúrgico de los vasos pancreáticos o peripancreáticos.

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

F. ¿Tiene algún rol la laparoscopia diagnóstica en pacientes radiológicamente reseables?

Distintas publicaciones muestran que la laparoscopia diagnóstica, en pacientes con cáncer de páncreas reseables por criterios de imágenes, puede demostrar la presencia de enfermedad metastásica previamente no evidente entre un 5 al 7% de los casos, tanto por la presencia de carcinomatosis peritoneal como por los hallazgos de metástasis hepáticas inaparentes a la TAC¹⁹. El asociar la laparoscopia con la ultrasonografía laparoscópica tiene un beneficio marginal y se limita su utilidad a casos muy dudosos de pacientes con compromiso vascular de magnitud indeterminada en las imágenes preoperatorias²⁰.

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

G. ¿Cuándo se considera que una resección es R0?

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

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

H. ¿Tiene algún rol el número de ganglios resecados durante la pancreatectomía en pacientes con cáncer de páncreas?

Existe evidencia de que el compromiso ganglionar linfático es un factor de mal pronóstico en el cáncer de páncreas y que el número de ganglios resecados por parte del cirujano tiene impacto en la sobrevida²².

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

I. ¿Tiene algún rol la radioterapia o la radioquimioterapia preoperatoria en cáncer de páncreas reseables, “borderline reseables” y “no reseables”?

Las terapias neoadyuvantes con radioterapia o con radio-quimioterapia en cáncer de páncreas no parecen otorgar un aumento significativo de la

mortalidad ni en las complicaciones tardías post quirúrgicas que per se signifiquen una proscripción de estos tratamientos^{23,24}.

En busca de mejorar las expectativas de sobrevida, distintos estudios clínicos fase II en pacientes con cáncer de páncreas no metastásicos, que incluyen pacientes resecables y “no resecables” al momento del diagnóstico, han combinado distintas dosis y modalidades de radioterapia junto con distintos esquemas de quimioterapia²⁵. En estos estudios hasta el 31% de los pacientes sometidos a radio-quimioterapia neoadyuvante presentaron progresión de la enfermedad previo a la cirugía, evitándose así este tratamiento invasivo en esta población de muy mal pronóstico. Las tasas de resecciones R0 logradas estuvieron entre el 68 al 96% de los pacientes operados, de ellos entre el 29 al 65% de los pacientes presentaron ganglios positivos en la pieza quirúrgica. Los pacientes con recurrencias locales después de estos tratamientos variaron entre 0 a 25%, las metástasis a distancia se presentaron entre el 59 al 73% siendo la mayoría de ellas hepáticas (hasta el 79%). Las sobrevidas medias son dispares para todos los pacientes tratados con o sin cirugía oscilando entre 9 y 22 meses, en cambio, cuando sólo se analizan las sobrevidas de los pacientes sometidos a cirugía posterior a radio-quimioterapia neoadyuvante estas alcanzan hasta los 31 meses en las mejores series.

Posterior al advenimiento de los criterios radiológicos de resecabilidad en cáncer de páncreas el año 2006 y aceptados posteriormente por NCCN²⁶, nuevos estudios se han realizado buscando el beneficio de la radio-quimioterapia en neoadyuvancia, esta vez más orientados al grupo de pacientes con tumores “borderline resecables”. Todos estos son estudios fase 2 y utilizaron distintas modalidades de radioterapia con distintos esquemas de quimioterapia. Por otro lado, algunos de estos estudios combinaron pacientes que no sólo son considerados como “borderline resecables” sino además “no resecables” y resecables, lo que complica la interpretación de los datos. La dispersión de pacientes que lograron ser resecaos en el grupo de tumores “borderline resecables” varía entre un 33 a un 64%, con tasas de resección R0 que están entre el 87 y el 100% y con medias de sobrevidas reportadas que alcanzan hasta 30 meses en las mejores series²⁵.

También ha sido publicado en pequeños estudios que pacientes “borderline resecables”

sometidos a neoadyuvancia y posteriormente operados tienen mejores curvas de sobrevida que los pacientes que son resecables desde el diagnóstico inicial pero que no se les somete a cirugía posterior a la neoadyuvancia²⁷.

No obstante a los alentadores y optimistas resultados de algunos de los estudios sobre radio-quimioterapia neoadyuvante en cáncer de páncreas, debe recalarse que a la fecha no hay estudios fase 3 que avalen el uso de este tratamiento, ni tampoco hay equivalencia entre los distintos estudios acerca de las modalidades y dosis de la radioterapia realizada, ni del esquema ni dosis de la quimioterapia concurrente o secuencial.

Los autores de esta publicación, entendiendo que no existen estudios clínicos aleatorizados fase 3 para hacer una recomendación, consideran que es una opción válida ofrecer radioterapia o radio-quimioterapia neoadyuvante a pacientes con cáncer de páncreas “borderline resecables” y “no resecables” luego de una quimioterapia neoadyuvante, previo a una evaluación por un grupo multidisciplinario especialista en manejo de cáncer de páncreas. Los autores recomiendan, en caso de estar disponible, algún estudio clínico con quimioterapia, radioterapia, radio-quimioterapia o la combinación de los anteriores, en pacientes con cáncer de páncreas “borderline resecables” y “no resecables”. Los autores dejan constancia de que existe disparidad de opiniones en cuanto al tratamiento óptimo inicial del paciente con cáncer de páncreas “borderline resecable”, esto básicamente por la falta de evidencia basada en estudios fase 3 que demuestren mayor beneficio de la quimioterapia neoadyuvante por sobre la radio-quimioterapia neoadyuvante, o incluso del tratamiento secuencial (quimioterapia seguida de radio-quimioterapia). Esto otorga mayor importancia a que la decisión del tratamiento inicial sea tomada por un equipo multidisciplinario. De realizarse radioterapia o radio-quimioterapia preoperatoria los autores sugieren que la modalidad usada sea intensidad modulada (IMRT).

Si bien hay evidencia de estudios fase 2, los autores consideran que el uso de radioterapia o radio-quimioterapia neoadyuvante no es una práctica estándar de primera línea en tumores resecables, sin embargo, aceptan que esta opción pueda ser considerada en casos particulares, la decisión final sobre su uso debe ser definida por un equipo multidisciplinario (cirujano oncólogo digestivo,

radio-oncólogo, oncólogo médico, radiólogo). Los autores sugieren fuertemente la opción de ofrecer al paciente con cáncer de páncreas resecable un estudio clínico en caso de disponibilidad. De realizarse radioterapia o radio-quimioterapia preoperatoria los autores sugieren que la modalidad usada sea intensidad modulada (IMRT).

J. ¿Tiene algún rol la quimioterapia neoadyuvante en tumores “borderline resecables”?

Cuando se comparan las tasas de respuestas en pacientes no operados con cáncer de páncreas avanzado, el tratamiento con 5 Fluorouracilo (5 FU) alcanza una mínima o nula respuesta y con gemcitabina la tasa de respuesta global no supera el 5% en este grupo de pacientes²⁸. La gran mayoría de los estudios en neoadyuvancia, como se mencionó previamente, son pequeños y principalmente son de radio-quimioterapia.

Un estudio fase 2 de quimioterapia en pacientes con cáncer de páncreas resecables, usando gemcitabina como monodroga o en combinación con cisplatino, mostró tasas de resección del 54% con sobrevida media de 28 meses en el grupo de pacientes resecados, con una tendencia de mayor sobrevida a 12 meses en el grupo de pacientes tratados con gemcitabina en asociación a cisplatino versus los tratados con gemcitabina monodroga²⁹. Otros estudios contemporáneos usando la misma combinación de quimioterapia mostraron sobrevidas inferiores³⁰.

Un metaanálisis que reunió muchos estudios distintos de pacientes con cáncer de páncreas tanto resecables como “no resecables” al momento del diagnóstico, que usaron distintas modalidades de tratamientos, mostró que en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante en pacientes “no resecables no metastásicos” utilizando quimioterapia monodroga o combinación con distintos esquemas estudiados, se logra reseca a un tercio de los pacientes con enfermedad localmente avanzada considerados “no resecables” de inicio, alcanzando expectativas de sobrevida similares a los pacientes resecables operados como primer tratamiento³¹.

FOLFIRINOX, un esquema combinado de quimioterapia que ha demostrado amplia superioridad sobre gemcitabina en enfermedad metastásica, ha sido evaluado en pequeños es-

tudios como terapia neoadyuvante en cáncer de páncreas “borderline resecable”, logrando tasas de resección por sobre el 80% en este grupo de pacientes, incluyendo en esta cohorte pacientes que también recibieron radioterapia preoperatoria³². Hay reportes de casos exitosos de secuenciación de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina seguido de FOLFIRINOX en pacientes no resecables al diagnóstico inicial³³.

Buscando mejores alternativas de manejo en pacientes con cáncer del páncreas “borderline resecables”, grupos oncológicos apoyan actualmente la opción de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con esquema FOLFIRINOX o con la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel, seguidos o no de radio-quimioterapia neoadyuvante^{26,34}. Las actuales guías clínicas de ESMO para el manejo de cáncer de páncreas apoyan la realización de quimioterapia neoadyuvante con esquema FOLFIRINOX seguido de radio-quimioterapia³⁵.

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

FOLFIRINOX. Los autores no sugieren el uso de algún otro esquema de quimioterapia en neoadyuvancia distinto a los mencionados, en pacientes con cáncer de páncreas borderline resecables. Los autores recomiendan, en caso de estar disponible, ofrecer algún estudio clínico con quimioterapia, radio-quimioterapia o combinación de ambos, en pacientes con cáncer de páncreas "borderline resecables". Los autores dejan constancia de que existe disparidad de opiniones en cuanto al tratamiento óptimo inicial del paciente con cáncer de páncreas "borderline resecable", esto básicamente por la falta de evidencia basada en estudios fase 3 que demuestren mayor beneficio de la quimioterapia neoadyuvante por sobre la radio-quimioterapia neoadyuvante, o incluso del tratamiento secuencial (quimioterapia seguida de radio-quimioterapia). Esto otorga mayor importancia a que la decisión del tratamiento inicial sea tomada por un equipo multidisciplinario.

K. ¿Tiene un rol la radioterapia o la radio-quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de páncreas?

Un estudio conducido por el GITSG (Gastrointestinal Tract Cooperative Group), mostró un beneficio discreto en cuanto a sobrevida global en pacientes operados de adenocarcinoma de páncreas cuando se combinó radioterapia adyuvante con 5 FU comparado con pacientes en la rama de observación. Este estudio reportó una media de sobrevida de 19 meses en el grupo de observación comparado con 24,5 meses en el grupo que recibió radio-quimioterapia adyuvante, no se observó diferencia en la recurrencia locorregional entre ambos grupos³⁶. Estos resultados no fueron reproducidos por un estudio del EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), donde no se demostró beneficio en sobrevida global cuando se compararon los grupos de tratamiento con radio-quimioterapia con 5 FU comparado con la rama de observación³⁷. Con cautela deben interpretarse los análisis de subgrupos que muestran una tendencia, pero sin alcanzar significancia estadística, en pacientes con tumores de la cabeza de páncreas tratado con quimio- radioterapia al compararse con pacientes que quedaron en rama de observación³⁸.

A diferencia de los dos estudios mencionados

previamente, en el estudio del *European Study Group for Pancreatic Cancer ESPAC 1*, los pacientes tratados con radio-quimioterapia adyuvante tuvieron peores resultados en sobrevida que los pacientes que no recibieron este tratamiento³⁹.

El estudio del *Radiation Therapy Oncology Group RTOG 9704* es un estudio más complejo donde se usó radio-quimioterapia con 5 FU y quimioterapia pre y post radio-quimioterapia, con un grupo de pacientes que recibieron 5 FU y otro grupo que recibieron gemcitabina. El tratamiento con radio-quimioterapia fue realizada con mejores controles de calidad que en los estudios mencionados previamente. Los resultados fueron discretamente mejores en cuanto a media de sobrevida para el grupo tratado con gemcitabina (18,8 meses) versus los tratados con 5 FU (16,7 meses), limitándose este beneficio a los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas⁴⁰. Si bien estos resultados son promisorios, este estudio no resuelve la pregunta sobre la real utilidad de la radio-quimioterapia como tratamiento adyuvante en cáncer de páncreas.

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

En resumen los distintos estudios con radio-quimioterapia adyuvante en cáncer de páncreas han mostrado resultados discordantes y disímiles entre distintos grupos de investigación. Los autores de esta publicación no recomiendan el uso de la radio-quimioterapia adyuvante como una práctica estándar dada la falta de evidencia

sólida en cuanto a su beneficio, sin embargo, sugieren considerar su uso en pacientes operados con márgenes quirúrgicos R1 posterior al tratamiento sistémico con quimioterapia siempre y cuando no hayan presentado recidiva durante el tratamiento, que no tengan toxicidad limitante y mantengan buen desempeño general. Tampoco los autores se muestran contrarios al uso de radio-quimioterapia en situaciones especiales como por ejemplo en pacientes no operados o en pacientes operados R1 o R2 con el objeto del manejo sintomático paliativo. Los autores de esta publicación consideran altamente recomendable el ingreso de pacientes post operados de cáncer de páncreas a estudios clínicos que puedan incluir radio-quimioterapia adyuvante como una modalidad de tratamiento.

L. ¿Tiene un rol la quimioterapia adyuvante en cáncer de páncreas?

Un alto porcentaje de los pacientes con cáncer de páncreas resecables, sometidos a una cirugía con resección R0, presentan recurrencia de su enfermedad a distancia, principalmente a nivel hepático y o peritoneal, y en menor porcentaje algunos pacientes presentan recurrencia locoregional.

En el estudio ESPAC 1 (estudio de cuatro brazos prospectivo aleatorizado que fue mencionado más arriba), los resultados de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante fueron mejores y con significancia estadística, comparados con los que no recibieron ese tratamiento, lográndose sobrevividas del 21% a 5 años en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia comparado con 8% a 5 años en el grupo de observación, contrario a lo reportado para pacientes que fueron sometidos a radio-quimioterapia adyuvante donde la combinación fue deletérea comparado con los pacientes que no recibieron esta modalidad de tratamiento³⁹.

El estudio CONKO-001 (Charité Onkologie 001) también demostró un beneficio estadísticamente significativo en pacientes que recibieron gemcitabina adyuvante comparado con los pacientes en la rama de observación. Este beneficio se evidenció no solamente en sobrevivida libre de recurrencia, sino más importantemente en sobrevivida global, con datos actualizados que confirman el beneficio en sobrevivida global a 10 años de seguimiento⁴². La sobrevivida reportada a 5 y 10 años

es del 20,7% y del 12,2% en el grupo tratado con gemcitabina adyuvante comparado con 10,4% y 7,7% en el grupo de observación para el mismo período.

El estudio ESPAC 3 quiso determinar en pacientes R0 y R1 si la quimioterapia adyuvante basada en gemcitabina tenía mejores resultados comparando con el esquema con 5 FU. Los resultados de este estudio fueron similares para ambos esquemas en sobrevivida global, no encontrándose un mayor beneficio de un tratamiento por sobre el otro⁴³.

Sin precedentes son los resultados presentados en el curso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) el año 2013, donde se mostraron los resultados del estudio japonés JASPAC -01. En este estudio clínico fase 3 randomizado se compararon las sobrevividas de dos ramas de pacientes operados de cáncer de páncreas que fueron sometidos a quimioterapia adyuvante, un grupo recibió gemcitabina logrando sobrevividas de 53% a dos años y el otro grupo fue tratado con S-1 alcanzando una sobrevivida de 70% en el mismo período con potencial estadístico de superioridad. Este estudio solamente incluye pacientes tratados en 33 centros de Japón⁴⁴.

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

M. ¿Cuál es el mejor tratamiento sistémico para la enfermedad localmente avanzada “no resecable” y para la enfermedad metastásica?

Es bien sabido que en los pacientes con enfermedad metastásica de cáncer de páncreas se debe privilegiar el tratamiento sistémico por sobre el tratamiento loco regional.

Hasta hace pocos años atrás gemcitabina, tras demostrar un discreto pero significativo impacto en sobrevida global por sobre 5 FU, se convirtió en el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad localmente avanzada inoperables y para la enfermedad metastásica²⁸. En muchos centros gemcitabina sigue siendo el tratamiento disponible en primera línea favorecido por su bajo costo y baja toxicidad general.

Recientemente un estudio fase 3 de dos ramas mostró una mejoría en la sobrevida global de 6,7 a 8,5 meses al combinar nab-paclitaxel con gemcitabina por sobre gemcitabina monodroga, asociado a mayor sobrevida libre de progresión y a mayor tasa de respuesta pero a expensas de una mayor toxicidad. Este estudio multicéntrico realizado en distintos países permitió enrolar a pacientes con ECOG 0-2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) e incluyó al 5% de personas mayores de 75 años⁴⁵.

Un estudio francés, que comparó FOLFIRINOX con gemcitabina en enfermedad metastásica, incluyó pacientes hasta los 75 años con ECOG 0-1 y con buena función orgánica. Este estudio demostró un amplio beneficio del esquema combinado por sobre gemcitabina monodroga alcanzando una media de sobrevida global de 11.1 meses para la rama de FOLFIRINOX versus 6,8 meses para la rama de gemcitabina, con una significativa mayor tasa de respuesta aunque con una significativa mayor toxicidad⁴⁶. En este estudio no se permitieron pacientes con valores de bilirrubina por sobre 1,5 veces el límite normal superior, por lo que debe considerarse el drenaje de la vía biliar en caso de ser necesario previo al inicio de este esquema de quimioterapia. No hay estudios que muestren beneficio clínico, en caso de ictericia, de iniciar tratamiento con esquema FOLFOX y posteriormente con niveles de bilirrubina más cercanos a los valores normales agregar irinotecán, por lo que no es una práctica que se deba recomendar.

En cuanto a terapias dirigidas en carcinoma de páncreas metastásico, el agregar el inhibidor tirosina quinasa erlotinib a gemcitabina demostró una superioridad estadísticamente significativa por sobre gemcitabina en sobrevida global pero clínicamente irrelevante que se traduce en un beneficio real inferior a 10 días más de sobrevida⁴⁷. En otro estudio que incluyó pacientes con enfermedad localmente avanzada “no reseables” sin metástasis a distancia, se utilizó gemcitabina monodroga seguido de radio-quimioterapia con

capecitabina y seguido posteriormente de quimioterapia con gemcitabina con o sin erlotinib asociado. Las conclusiones de este estudio se resumen en la falta de beneficio de la radio-quimioterapia por sobre la quimioterapia continua en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzados y que el agregar erlotinib no se traduce en un beneficio para estos pacientes, pero sí aumenta la toxicidad del tratamiento⁴⁸. A la fecha de esta publicación no se han publicado nuevos estudios con resultados positivos con terapias blanco moleculares ni con inmunoterapia, tanto en enfermedad metastásica como en enfermedad localmente avanzada irsecable, que hayan mostrado un beneficio real en sobrevida para los pacientes.

Basados en la literatura publicada y en la experiencia clínica, los autores de esta publicación sugieren el uso del esquema FOLFIRINOX en primera línea de tratamiento para pacientes metastásicos o con enfermedad localmente avanzado “no reseables” siempre y cuando presenten buen desempeño general, buena función orgánica y tengan menos de 76 años. Para pacientes mayores de 75 años no existe una recomendación formal para el uso de FOLFIRINOX por falta de data publicada, por lo que en caso de considerarse su uso debe ser realizado con máxima precaución por el potencial riesgo de mayor toxicidad. La combinación de gemcitabina con nab-paclitaxel es otro esquema que los autores recomiendan en caso de estar disponible, en especial para pacientes que no califiquen para uso de FOLFIRINOX y en mayores de 75 años. En caso de contraindicación o falta de disponibilidad para uso de FOLFIRINOX o nab-paclitaxel los autores recomiendan considerar el uso de gemcitabina monodroga como alternativa de elección y 5 FU en caso de contraindicación para gemcitabina. Los autores no recomiendan el uso de erlotinib en este grupo de pacientes dado el mínimo beneficio en sobrevida asociado a una mayor toxicidad y mayores costos. Se recomienda fuertemente el ofrecer al paciente participar de algún estudio clínico en caso de estar disponible.

Referencias

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics 2015, CA. Cancer J Clin 2015; 65 (1): 5-29.
2. Vallebouna C, et al. Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile Quinquenio 2003-2007

- MINSAL 2012. Disponible en <http://maquetas.ciiet.cl/elgg/file/download/5596> [Consultado el 21 de mayo de 2016].
3. SIVER/INC en base de datos Globocán 2012, Argentina, Enero 2014. Disponible en <http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas> [Consultado el 21 de mayo de 2016].
 4. Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, Adler G, Kern SE, Partanen TJ. Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas; Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification on Tumours, International Agency for Research on Cancer, IARC Press Lyon, 2000, Tumours of the Exocrine Pancreas, páginas 219-30. Disponible en <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/BB2.pdf> [Consultado el 21 de mayo de 2016].
 5. Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding Metastasis in Pancreatic Cancer: A Call for New Clinical Approaches. *Cell* 2012; 148: 21-3.
 6. Caglevic C, Gallardo J, San Martín ME. Latin American Symposium on Oncological Gastroenterology. *Ecancer-medical science* 2013; 7 ed23.
 7. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Cross-Sectional Imaging and the Role of Positron Emission Tomography in Pancreatic Cancer Evaluation, *Semin Oncol* 2015; 42 (1): 40-58.
 8. Serrano OK, Chaudhry MA, Leach SD. The Role of PET Scanning in Pancreatic Cancer. *Adv Surg* 2010; 44: 313-25.
 9. Yao J, Gan G, Farlow D, Laurence J, Hollands M, Richardson A, et al. Impact of F18-Fluorodeoxyglycose Positron Emission Tomography/Computed Tomography on the Management of Resectable Pancreatic Tumours. *ANZ Journal of Surgery*, Volume 82, Issue 3, pages 140-144, March 2012.
 10. Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, et al. PET/CT Fusion Scan Enhances CT Staging in Patients with Pancreatic Neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (9): 2465-71.
 11. Singh H, Siddiqui A. Endosonographic Workup and Preoperative Biliary Drainage for Pancreatic Cancer. *Seminars in Oncology* 2015; 42 (1): 59-69.
 12. Ferrone C, Finkelstein D, Thayer S, Muzikansky A, Fernández-del Castillo C, Warshaw A. Perioperative CA 19-9 Levels can Predict Stage and Survival in Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24 (18): 2897-902.
 13. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic Review of Carbohydrate Antigen (CA 19-9) as a Biochemical Marker in the Diagnosis of Pancreatic Cancer, *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 (3): 266-70. Epub 2006 Nov 9.
 14. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging*, 7ª Edición, páginas 285-95, Editorial Springer.
 15. 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: 1035-46.
 16. McIntyre C, Winter J. Diagnostic Evaluation and Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, *Seminars in Oncology* 2015; 42: 19-27.
 17. Lopez N, Prendergast C, Lowy A. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions and Management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (31): 10740-51.
 18. Ho C, Kleeff J, Friess H, Büchler M. Complications of Pancreatic Surgery, *HPB (Oxford)* 2005; 7 (2): 99-108.
 19. Gilbert G, Santasusana M. Tumores Biliopancreáticos, Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas 3ª Edición. Asociación Española de Gastroenterología 2011; 455-65.
 20. Barabino M, Santambrogio R, Pisani Ceretti A, Scalzone R, Montorsi M, Opocher E. Is There Still a Role for Laparoscopy Combined with Laparoscopic Ultrasonography in the Staging of Pancreatic Cancer? *Surgical Endoscopy* 2011; 25(1): 160-5.
 21. 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 (3): 277-83.
 22. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic Significance of Pathologic Nodal Status in Patients with Resected Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11 (11): 1549-55.
 23. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, Lam VW, Sandroussi C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Survival and Surgical Outcomes Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15 (11): 2059-69.
 24. Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, Hall BL, Katz MH, Aloia TA, et al. Does the Use of Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma Increase Postoperative Morbidity and Mortality Rates? *J Gastrointest Surg* 2015; 19 (1): 80-6.
 25. Lim K, Chung E, Khan A, Cao D, Linehan D, Ben-Josef E. Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer: The Emerging Paradigm? *The Oncologist* 2012; 17: 192-200.
 26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2015. Disponible en

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf [Consultado el 21 de mayo de 2016].
27. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, Bekaii-Saab T, Dawson LA, Griffith KA, et al. A Multi-Institutional Phase II Study of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin with Radiation Therapy in Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer* 2013; 119 (15): 2692-700.
 28. Burris H, Moore M, Andersen J, Green M, Rothenberg M, Modiano M, et al. Improvements in Survival and Clinical Benefit with Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients with Advanced Pancreas Cancer: a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2403-13.
 29. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A Randomized Phase 2 trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable Pancreatic Cancer: Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Combined with Cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (7): 2088-96.
 30. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, et al. Prospective Phase II trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15): 2526-31.
 31. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, 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 (4): e1000267.
 32. Panizza A, Edil B, Schulick R, Byers J, Meguid C, Gajdos C, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX Application in Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: a Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (27): e198.
 33. Kunzmann V, Herrmann K, Bluemel C, Kapp M, Hartlapp I, StegerIntensified U. Neoadjuvant Chemotherapy with Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine Followed by FOLFIRINOX in a Patient with Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer, *Case Rep Oncol* 2014; 7 (3): 648-55.
 34. Evans DB, Ritch PS, Erickson BA. Neoadjuvant Therapy for Localized Pancreatic Cancer: Support is Growing?, *Ann Surg* 2015; 261 (1): 18-20.
 35. Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v56-v68.
 36. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic Cancer. Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection. *Arch Surg* 1985; 120(8): 899-903.
 37. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region: Phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg* 1999; 230 (6): 776-82.
 38. Garofalo M, Regine W, MD, Tan M. On Statistical Reanalysis, the EORTC Trial Is a Positive Trial for Adjuvant Chemoradiation in Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2006; 244 (2): 332-3.
 39. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H, Bassi C, Dunn J, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-10 March 18, 2004.
 40. Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a Phase III Study of Adjuvant pre and post Chemoradiation (CRT) 5-FU vs Gemcitabine (G) for Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 180S, (suppl; abstr 4007).
 41. Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, Mattiucci GC, Alfieri S, Calvo FA, et al. Multi-Institutional Pooled Analysis on Adjuvant Chemoradiation in Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90 (4): 911-7.
 42. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and long-term Outcomes Among Patients with Resected Pancreatic Cancer: the CONKO-001 Randomized Trial. *JAMA* 2013; 310 (14): 1473-81.
 43. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant Chemotherapy with Fluorouracil plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010; 304 (10): 1073-81.
 44. Fukutomi A, Uesaka K, Boku N, Kanemoto H, Konishi M, Matsumoto I, et al. JASPAC 01: Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine Versus S-1 for Patients with Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr 4008).
 45. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with Nab-paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369 (18): 1691-703.
 46. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécauarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
 47. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus Gemcitabine Compared with Gemcitabine Alone in Patients with Advanced Pan-

- creatic Cancer: a Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 1960-6.
48. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Comparison of Chemoradiotherapy (CRT) and Chemotherapy (CT) in Patients with a Locally Advanced Pancreatic Cancer (LAPC) Controlled After 4 months of Gemcitabine with or without Erlotinib: Final Results of the international Phase III LAP 07 study, *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr LBA4003).