



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 23 de Mayo de 2018

VISTO:

El Expediente Nº 10292-2018, que contiene el Informe Nº 010-2018-DME/HCH, de fecha 18 de abril de 2018, del Departamento de Medicina, y;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Informe Nº 010-2018-DME/HCH, de fecha 18 de abril de 2017, el Jefe del Departamento de Medicina remite la propuesta de GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS, elaborada por el Servicio de Hematología y Oncología Clínica, la cual tiene por objetivo estandarizar criterios de diagnóstico y tratamiento adecuado bajo la normativa o bajo los criterios de la presente guía;

Que, mediante Informe Técnico Nº 035-OGC-2018-HCH, de fecha 02 de mayo de 2017, la Oficina de Gestión de la Calidad, se ha pronunciado favorablemente sobre la propuesta de GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS, elaborada por el Servicio de Hematología y Oncología Clínica y presentada por el Jefe del Departamento de Medicina;

Que, el Artículo VI del Título Preliminar de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, publicada con fecha 20 de junio de 1997, establece que es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, el Artículo 3º literales b) y c) del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Cayetano Heredia, aprobado por Resolución Ministerial Nº 216-2007/MINSA, emitida con fecha 09 de marzo de 2007, establece entre las funciones generales del Hospital Cayetano Heredia, defender la vida y proteger la salud de la persona desde su concepción hasta su muerte natural, lograr la prevención y disminución de los riesgos y daños a la salud;

Que, el Artículo 6º Literal e) del citado reglamento, establece las atribuciones y responsabilidades del Director General, entre las cuales se encuentra, la prerrogativa de expedir actos resolutivos en asuntos que sean de su competencia;

Que, asimismo, el artículo 23, literal c), del mismo cuerpo legal, establece entre las funciones del Departamento de Medicina: proponer y evaluar protocolos y procedimientos de atención médica integral y especializada, orientados a proporcionar un servicio eficiente y eficaz;

Que, la Resolución Directoral Nº 127-2008-SA-HCH/DG, de fecha 12 de mayo de 2008 aprobó la Directiva Sanitaria Nº 001-HCH/OGV-V.01 "Directiva Sanitaria para la Elaboración de Guías Procedimentales Asistenciales", que tiene como finalidad estandarizar la elaboración de las guías de procedimientos asistenciales de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados que responden a las prioridades sanitarias nacionales y regionales, buscando el máximo beneficio y mínimo riesgo a los usuarios y el uso racional de recurso en el Hospital Cayetano Heredia;

Que, con Resolución Ministerial Nº 302-2015-MINSA, se aprueba la Norma Técnica Nº 117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;



Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", el mismo, que tiene la finalidad de contribuir a la mejorar de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;



Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA publicada en el Diario Oficial "El Peruano" el 28 de octubre de 2016, se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud"; cuyo objetivo general es establecer las disposiciones relacionadas con los procesos de formulación, aprobación, modificación y difusión de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud;

Que, con el propósito de continuar con el desarrollo de las actividades y procesos técnico-administrativos a nivel institucional, así como alcanzar los objetivos y metas en el Hospital Cayetano Heredia, resulta pertinente atender la propuesta presentada por el Jefe del Departamento de Medicina, aprobando la propuesta de GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS, elaborada por el Servicio de Hematología y Oncología Clínica;

Que, conforme a la conclusión arribada por la Oficina de Asesoría Jurídica mediante Informe N° 361-2018-OAJ-HCH, resulta procedente la aprobación de la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS, elaborada por el Servicio de Hematología y Oncología Clínica y propuesta por el Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia;



Con las visaciones del Jefe del Departamento de Medicina, la Jefa del Servicio de Hematología y Oncología Clínica, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad y la Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con las normas contenidas en la Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 007-2016-SA, la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Cayetano Heredia, aprobado por Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA;



SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Aprobar la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS, del Servicio de Hematología y Oncología Clínica del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia; por las consideraciones expuestas y que en anexo aparte forma parte de la presente Resolución.

Artículo 2°.- Encargar al Servicio de Hematología y Oncología Clínica del Departamento de Medicina proceda a la difusión, implementación, supervisión y seguimiento de la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS, aprobada en el artículo 1° de la presente Resolución.

Artículo 3°.- Disponer la Publicación de la referida GUÍA, en el Portal del Transparencia Estándar del Hospital Cayetano Heredia.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

ACRPR/BIC/phng
Distribución:

- () DG
- () DM
- () OGC
- () OAJ
- () OCOM
- () Archivo



**MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA**

Dra. AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 23579 R.N.E: 9834

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA
EL PRESENTE DOCUMENTO ES COPIA
FIEL DEL ORIGINAL
28 MAR 2019

EMILIANO ELIAS SUAREZ VASQUEZ
ASISTENTE ADMINISTRATIVO
SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA CLINICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS



Actualización 2018

Indice

Página

I. FINALIDAD

II. OBJETIVO

III. AMBITO DE APLICACIÓN

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE CANCER DE COLON Y RECTO

4.1. NOMBRE Y CODIGO

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. Definición

5.2. Etiología

5.3. Fisiología

5.4. Aspectos epidemiológicos importantes

5.5. Factores de Riesgos asociados

5.5.1. Medio ambiente

5.5.2. Estilos de vida.

5.5.3. Factores hereditarios (Consejo Genético)

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico.

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. De patología clínica

6.3.2. De imágenes

6.3.3 De Exámenes Especializados complementarios

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas Generales y preventivas

6.4.2. Terapéutica

6.4.3 Efectos Adversos o colaterales con el tratamiento

6.4.4. Signos de alarma

6.4.5. Criterios de alta

6.4.6. Pronostico

6.5. COMPLICACIONES

6.6. CRITERIOS DE RESECABILIDAD Y OPERABILIDAD

6.7 FLUXOGRAMA / ALGORITMO

VII. ANEXOS

VIII REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA



TITULO:

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

I. FINALIDAD.

Alcanzar la presente Guía como un documento para el tratamiento adecuado y sistematizado de los pacientes con Cáncer de Páncreas.

II. OBJETIVO:

Estandarizar criterios de diagnóstico y tratamiento adecuado bajo la normativa o bajo los criterios de aprobación de la presente Guía la cual será revisada cada 3 años.

III. AMBITO DE APLICACION:

Es de aplicación a todos los pacientes que son derivados a nuestra Institución con diagnóstico de Adenocarcinoma de Páncreas, pertenecientes al ámbito geográfico que abarca la jurisdicción del Hospital Cayetano Heredia Nivel III-1.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE CANCER DE PANCREAS.

4.1. NOMBRE Y CODIGO

| | |
|---------------|----------------------------------|
| NOMBRE | CANCER DE PANCREAS |
| CODIGO | CIE-10 |
| C25 | TUMOR MALIGNO DE PANCREAS |

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

El cáncer de páncreas es un tumor maligno del páncreas. El cáncer usualmente surge en la cabeza del páncreas, cerca de la vía biliar. Afecta, en alrededor del 95% de los casos, a la llamada parte exocrina de la glándula que produce y segrega las enzimas digestivas,. Esto se conoce como adenocarcinoma ductales de páncreas exocrino. Mucho más raro es el cáncer de células productoras de hormonas del páncreas (llamado carcinoma endocrino pancreático).

5.2. ETIOLOGIA.

Alrededor del 10% de casos presentan un componente genético hereditario. –

Cáncer de Páncreas Familiar: •

- Transmitido por herencia autosómica dominante. •
- 17 – 19% presentan mutaciones de BRCA2 –

Como parte de un síndrome hereditario familiar •



- SINDROME DE PEUTZ JEGHERS •
- CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO •
- SÍNDROME DE CÁNCER FAMILIAR MAMA-OVARIO •
- POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El adenocarcinoma ancreático provoca una desnutrición progresiva del paciente, en parte debido al déficit de secreción de enzimas pancreáticas, pero también debida a los vómitos y la inapetencia que puede producir el tratamiento con quimioterapia y radioterapia y, también, al afecto consuntivo de la progresión del propio tumor. La aparición de insuficiencia pancreática exocrina en el curso de un cáncer de páncreas es un hecho frecuente y puede explicarse por diversas causas. Ésta puede deberse a un mecanismo de obstrucción del conducto pancreático, que puede empeorar por el desarrollo de una pancreatitis crónica distal por esa obstrucción, como consecuencia de la ictericia obstructiva causada por el tumor o por efecto de la cirugía de resección en la glándula pancreática.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES.

La prevalencia anual global para el cáncer de páncreas es de unas 8/100 000 personas. Las tasas de incidencia fluctúan entre los distintos países, con diferencias de variaciones de aproximadamente cinco a siete veces entre los países con la incidencia más baja y la más alta. Las tasas reportadas en los países africanos son inferiores debido a la escasez de datos. Se han hecho búsquedas para determinar los factores ambientales que podrían explicar esta variación. Además de las diferencias específicas de cada país, existen diferencias geográficas y regionales sutiles. Los países situados en o cerca de la línea ecuatorial tienen las tasas más bajas.

En el año 2000 la incidencia a nivel mundial fue de 217 000 nuevos casos, con una mortalidad de 213 000.⁸ En 2008, se hizo una estimación de 279 000 nuevos diagnósticos de cáncer de páncreas en todo el mundo, lo que representa el 2,2 % de todos los nuevos casos de cáncer. En 2010, alrededor de 43 000 personas fueron diagnosticadas de cáncer de páncreas en los Estados Unidos.

El adenocarcinoma de páncreas (ADP) es el segundo tumor maligno gastrointestinal más frecuente. Representa la cuarta causa de muerte por cáncer en adultos, con una incidencia que aumenta a partir de los 45 años. Es más frecuente en los hombres que en las mujeres (proporción de 1,3:1). En cuanto a razas, su prevalencia es superior en las personas de raza negra. Se trata de uno de los cánceres humanos más letales y uno de los más difíciles de tratar.⁸

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

5.5.1. MEDIO AMBIENTE.



La mayoría de los tipos de cáncer de páncreas (aproximadamente el 90 %) se consideran esporádicos, es decir, en muchos casos el paciente ha desarrollado la enfermedad sin estar o haber estado expuesto a ninguno factor de riesgo , por lo que aún se requiere más investigación que estudie en profundidad el origen de este tumor.

5.5.2. ESTILOS DE VIDA.

DIETA Y OBESIDAD: El consumo habitual de alimentos con alto contenido de grasas es Un factor de riesgo del cáncer de páncreas. Las investigaciones han demostrado que las personas obesas, e incluso con sobrepeso, corren más riesgo de morir a causa del cáncer de páncreas.

El consumo frecuente y crónico de alcohol también puede aumentar el riesgo del cáncer de páncreas, más probablemente si causa pancreatitis recurrente.

TABACO

El 25 % de los pacientes con cáncer de páncreas son, o han sido, fumadores de cigarrillos durante mucho tiempo. Los fumadores son de 2 a 3 veces más propensos a desarrollar cáncer de páncreas que los no fumadores.

EDAD:

- El riesgo de diagnóstico de cáncer de páncreas aumenta con la edad; esta afección se diagnostica en su mayor parte entre los 60 y los 80 años de edad.

5.5.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENETICO)

- Se sabe que algunas mutaciones genéticas se relacionan con el cáncer de páncreas. La mayoría de los cánceres de páncreas presentan mutaciones en los genes KRAS (80%), p53 (50%) y p16, que se asocian con el control del crecimiento tumoral. Otros genes que muestran alteraciones o mutaciones asociadas al cáncer de páncreas son CDKN2 (90%) and DPC4/Smad4 (50%). BRCA2, otro gen cuya mutación provoca síndromes de cáncer de mama y ovario hereditarios, ha demostrado también su implicación en algunos cánceres de páncreas.

Los síndromes hereditarios raros como la pancreatitis hereditaria, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de melanoma y lunares múltiples atípicos familiares, el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, y el cáncer colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch) se asocian a un aumento del riesgo de sufrir cáncer de páncreas.



El término hereditario se refiere a los rasgos genéticos pasados de generación en generación en una familia. Tener familiares de primer grado (padres o hermanos) o de segundo grado (tíos o primos) afectados por cáncer de páncreas aumenta el riesgo de desarrollarlo también. Se estima que entre el 5 y el 10% de los cánceres tienen un componente familiar.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO.

6.1.1. Signos y Síntomas.

Es muy inespecífica, por lo que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso, a pesar de que sólo el 43% de los pacientes con estos síntomas presentan cáncer de páncreas.

- El dolor abdominal aparece en el 80-85% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada. Suele ser un dolor sordo que se localiza en el abdomen superior y se irradia a la espalda. Puede empeorar con la ingesta y mejorar en posición fetal.
- La ictericia es rápidamente progresiva y se asocia a coluria, acolia y prurito. La ictericia indolora es más frecuente en los pacientes con enfermedad reseca mientras que cuando se asocia a dolor, es más probable que la enfermedad esté más avanzada.
- La pérdida de peso puede llegar a ser severa. Puede asociarse a anorexia, saciedad precoz, diarrea o esteatorrea.
- Cuando el tumor produce invasión duodenal pueden asociarse vómitos y hemorragia digestiva alta.
- En algunos casos, la presentación se produce en forma de diabetes mellitus atípica, tromboflebitis o pancreatitis aguda.

El 60-75% de los adenocarcinomas ductales se localizan en la cabeza, el 20-25% en cuerpo y cola y del 3-20% engloban toda la glándula. La frecuencia de los síntomas es diferente según la localización del tumor:

| | Síntomas y signos | % de pacientes |
|--------|-------------------|----------------|
| CABEZA | Pérdida peso | 92 |
| | Ictericia | 82 |
| | Dolor | 72 |
| | Anorexia | 64 |
| | Coluria | 63 |
| | Heces blandas | 62 |
| | Náuseas | 45 |



| | | |
|---------------|--------------------------|-----|
| | Vómitos | 35 |
| | Debilidad | 35 |
| | Prurito | 24 |
| CUERPO Y COLA | Pérdida peso | 100 |
| | Dolor | 87 |
| | Debilidad | 43 |
| | Nauseas | 43 |
| | Vómitos | 37 |
| | Anorexia | 33 |
| | Estreñimiento | 27 |
| | Intolerancia alimentaria | 7 |
| | Intolerancia alimentaria | 7 |

6.1.2. Interacción Cronológica

No Aplica

6.1.3. Gráficos Diagramas, fotografías.

No Aplica

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico.

La analítica general puede mostrar elevación de bilirrubina y fosfatasa alcalina y anemia leve. Se recomienda realizar hemograma, bioquímica básica, coagulación. Se recomienda un análisis basal de Ca19.9 y CEA.

La clasificación de la OMS para los tumores de páncreas incluye los siguientes tipos histológicos:

- Tumores epiteliales
 - Benignos
- Cistoadenoma de células acinares
- Cistoadenoma seroso
 - Lesiones premalignas
- Neoplasia intraepitelial pancreática tipo 3 (PanIN-3)
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia grado bajo o intermedio.
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia alto grado.



- Neoplasia tubulopapilar intraductal.
- Neoplasia quística mucinosa con displasia de grado bajo o intermedio.
- Neoplasia quística mucinosa con displasia de alto grado.
 - Malignos
- Adenocarcinoma ductal
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso no quístico).
- Carcinoma hepatoide.
- Carcinoma medular.
- Carcinoma de células en anillo de sello.
- Carcinoma indiferenciado.
- Carcinoma indiferenciado con células gigantes osteoclasto-like.
- Carcinoma de células acinares.
- Cistoadenocarcinoma de células acinares.
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con carcinoma invasivo asociado.
 - Carcinoma mixto acinar-ductal.
 - Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino.
 - Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino-ductal.
 - Carcinoma mixto ductal-neuroendocrino.
 - Neoplasia quística mucinosa con carcinoma invasivo asociado.
 - Pancreatoblastoma.
 - Cistoadenocarcinoma seroso.
 - Neoplasia pseudopapilar sólida.
 - Neoplasias neuroendocrinas
 - Micro adenoma neuroendocrino pancreático.
 - Tumor neuroendocrino (NET)
 - NET no funcionante pancreático, G1, G2
 - NET G1
 - NETG2
 - Carcinoma neuroendocrino (NEC)
 - NEC de célula grande
 - NEC de célula pequeña
 - NET productor de serotonina (carcinoide)
 - Gastrinoma
 - Glucagonoma
 - Insulinoma



- Somatostatinoma
- VIPoma
- Teratoma maduro
- Tumores mesenquimales
- Linfomas
- Metástasis

Los tumores de páncreas más frecuentes son de estirpe epitelial, siendo el adenocarcinoma el subtipo de neoplasia maligna más frecuente.

Es importante recalcar que los hallazgos histológicos de tipo reactivo asociadas a la pancreatitis pueden simular tumores y que por eso, tanto las pancreatitis como los tumores pancreáticos son entidades difíciles de diagnosticar desde el punto de vista anátomo patológico. También es habitual que los tumores presenten cambios de tipo reactivo e inflamatorio en el tejido pancreático circundante, y que por tanto, aparezcan juntas en la misma muestra. Para un correcto estudio histopatológico y molecular es necesario que la muestra obtenida tenga suficiente representación de la lesión. En casos en los que existe alta sospecha clínico radiológica de tumor pancreático y la muestra remitida (biopsia/citología) es insuficiente, es recomendable repetir la toma siempre que sea posible.

La actual clasificación histopatológica de los tumores de páncreas se basa en tres pilares fundamentales: 1) la línea de diferenciación celular; 2) la naturaleza macroscópica del tumor (quístico, intraductal, sólido); 3) el grado de displasia celular (bajo grado, moderado o alto grado).

1) Basándonos en el tipo de diferenciación celular existen varios subtipos de tumores epiteliales dependiendo de la célula de origen del tumor: ductal, acinar o neuroendocrina.

La mayoría (>90%) de las neoplasias pancreáticas son de tipo ductal y la mayoría son neoplasias infiltrantes (adenocarcinomas). De hecho, el término “cáncer de páncreas” habitualmente se utiliza como sinónimo de adenocarcinoma de páncreas. Se trata de una neoplasia epitelial infiltrante con diferenciación glandular, normalmente con producción de mucina luminal y/o intracelular y sin que haya un componente predominante de cualquier otro tipo histológico. Es típica la presencia de una reacción desmoplásica importante.

No hay marcadores IHQ que diferencien de forma inequívoca el adenocarcinoma ductal del páncreas de glándulas reactivas o adenocarcinomas extra pancreáticos. Sin embargo, algunos marcadores IHQ pueden ser útiles.

El ADC ductal de páncreas expresa CK7, 8, 18 y 19 mientras que la CK20 no suele mostrar expresión ni tampoco la vimentina. También expresa CEA, Ca125, Ca19.9,



B72.3, MUC1 y DUPAN2.

La diferenciación endocrina se determina mediante la producción de hormonas y habitualmente es posible demostrarlo con estudio inmunohistoquímico (IHQ). Los marcadores IHQ más expresados son cromogranina y sinaptofisina, aunque también pueden expresar marcaje frente a CD57, enolasa neuronal específica y CD56.

Los tumores epiteliales de diferenciación acinar son menos frecuentes que los dos grupos anteriores y suelen producir gránulos de zimógeno (PAS+ diastasa resistente) y también gránulos fibrilares irregulares; además existen anticuerpos frente a tripsina, quimiotripsina y lipasa que permiten el estudio IHQ de la lesión.

2) Naturaleza macroscópica del tumor:

| Lesiones típicamente sólidas | Lesiones típicamente quísticas |
|-------------------------------------|--|
| Adenocarcinoma ductal (y variantes) | Tumor seroso quístico |
| Tumor neuroendocrinos | Tumor mucinoso |
| Carcinoma de células acinares | Neoplasia mucinosa papilar intraductal |
| Pancreatoblastoma | Quiste linfoepitelial |

3) El grado de diferenciación del adenocarcinoma ductal se basa en la evaluación combinada de las características histológicas y la actividad mitótica:

| Grado | Diferenciación glandular | Producción mucina | Mitosis (por 10 campos) | Características núcleo |
|----------------|---|-------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Grado 1 | Bien diferenciado | Intensa | 5 | Poco polimorfismo polaridad |
| Grado 2 | Estructuras ductales glándulas tubulares moderadamente diferenciadas | Irregular | 6-10 | Moderado polimorfismo |
| Grado 3 | Glándulas pobremente diferenciadas y estructura pleomórficas | Escasa | >10 | Grande y con marcado polimorfismo |



6.2.2. Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico anátomo patológico de una neoplasia pancreática es imprescindible y obligado para decidir el tratamiento si hay enfermedad metastásica, evidencia de irresecabilidad, el paciente es inoperable o se va a plantear tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, es controvertida la necesidad de una biopsia diagnóstica en pacientes operables con enfermedad resecable ya que mientras un resultado positivo puede confirmar el diagnóstico de sospecha, un resultado negativo no excluye la presencia de una neoplasia maligna (VPN: 60-70%).

El material para Anatomía Patológica (biopsia o citología) se puede obtener por vía percutánea (guiada por ecografía o TAC) o por Ecoendoscopia. Ambas vías tienen alta sensibilidad (80-90% y 75-90%) y especificidad (98-100% y 100%). Lo fundamental es obtener muestra suficiente para estudio anátomo patológico y en general, la biopsia suele proveer mayor información diagnóstica que la citología, ya que permite estudiar tanto las características epiteliales como estromales y permite realizar un estudio inmuno histoquímica más amplio que la citología.

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Se recomienda un análisis basal de hemograma completo con conteo plaquetario, perfil de coagulación, bioquímica hepática y renal, CEA, CA 19-9.

El marcador más útil en cáncer de páncreas es Ca19.9, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90% para cáncer de páncreas. Estos valores están íntimamente relacionados con el volumen tumoral y no sirven para identificar a pacientes con tumores pequeños que se puedan resear. Asimismo, el Ca19.9 puede estar elevado en varias patologías pancreaticobiliares benignas.

El grado de elevación de Ca19.9, tanto en la presentación inicial como tras la cirugía se asocia con el pronóstico a largo plazo. Además, puede predecir la presencia de metástasis radiológicamente ocultas. Sin embargo, mientras que los niveles altos de Ca19.9 pueden servir de ayuda para seleccionar a los pacientes que se beneficien de una resección quirúrgica, la Guía ASCO no lo recomienda como criterio de inoperabilidad.

La mayor utilidad de este marcador es en el seguimiento de los pacientes operados y en la valoración de la respuesta a los tratamientos.

El CEA también puede estar elevado y en ese caso puede ser útil en el manejo de estos pacientes.

6.3.2. De Imágenes.

Los objetivos de la evaluación mediante técnicas de imagen son el diagnóstico del tumor, el estudio de su extensión y la identificación de los



pacientes susceptibles de resección quirúrgica.

La TC es el método de elección para el diagnóstico y estadificación en el cáncer de páncreas. Está muy bien complementado con la Ecoendoscopia que es más sensible para las lesiones tempranas y puede servir para obtener el diagnóstico histológico. La RNM y la PET pueden aportar información en circunstancias especiales.

a. Ecografía abdominal:

Se utiliza como primera prueba de evaluación radiológica ante la sospecha clínica. La presencia de una masa en el páncreas o de una vía biliar dilatada sugiere la presencia de un tumor pancreático.

Los resultados dependen de la experiencia del radiólogo, del equipo utilizado, de la presencia de dilatación de vía biliar y de la extensión del tumor. En general, la sensibilidad aumenta hasta el 95% en tumores mayores de 3cm, pero en menores de 1cm es del 50%. La especificidad es del 90-99%. Tiene poca utilidad para el estadiaje por su baja sensibilidad (8-57%) en la detección de las adenopatías.

Tiene alta capacidad de documentar irresecabilidad (VPP 94%). No obstante el VPP para documentar resecabilidad es del 55%, por lo que son necesarias otras pruebas complementarias.

La ecografía doppler-color permite evaluar la invasión vascular de las venas porta y mesentérica superior con una sensibilidad del 50%-94%, especificidad 80-100% y exactitud del 81%-95%.

La ecografía con contraste mejora la evaluación de la vascularización de las lesiones pancreáticas, permitiendo realizar diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma y otras patologías con una sensibilidad del 90%, especificidad del 100% y exactitud del 93%.

b. TCMC t-a-p (TAC multicorte):

Debe realizarse un protocolo donde se visualice el parénquima pancreático, los vasos circundantes, el hígado y las posibles metástasis en otros órganos. Es necesario realizar un estudio bifásico (fases arteriales y portal). La fase arterial (adquisición de las imágenes 20-40 segundos después de administración de CIV) permite el máximo contraste entre el tumor hipovascular y la glándula normal, así como una correcta evaluación de arterias peris pancreáticas. En la fase portal (adquisición de las imágenes 50-70 segundos después del CIV) se evaluarán las metástasis hepáticas y venas peri pancreática.

La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son hipodensos porque son hipovasculares. Un 10% son isodensos y dificultan su diagnóstico por TC. Se sospechan por signos indirectos como dilatación del conducto biliar



o pancreático, efecto masa, contorno abombado o infiltración vascular. Los tumores hipervasculares suelen ser de estirpe neuroendocrina. Un 8% presentan necrosis-degeneración quística.

Son hallazgos comunes el “signo del doble conducto” en tumores de cabeza de páncreas que amputan la vía biliar y conducto pancreático, la dilatación del conducto pancreático distal a masa en cuerpo y la atrofia glandular proximal al tumor si la obstrucción ha sido de larga evolución.

La sensibilidad en el diagnóstico es muy alta para las lesiones grandes pero desciende para lesiones entre 1,5 – 2 cm; así para lesiones mayores de 1,5 cm la sensibilidad es del 100% y para las menores de 1,5 cm es del 67%.

La extensión local y la invasión vascular por el tumor deben ser definidas para valorar su resecabilidad. Para el estadio T4 la especificidad es del 100%. Existen diversos signos de infiltración vascular: pérdida de plano graso (sensibilidad del 84% y especificidad del 98% si presenta una superficie de contacto de más del 50%), deformidad, trombosis, circulación colateral, “signo de la lágrima” (afectación de VMS).

La detección de ganglios está limitada. Su positividad se basa en criterios morfológicos de tamaño y forma: un diámetro transversal mayor de 1cm. se considera sospechoso de infiltración ganglionar. Usando cortes de 10 mm en los ganglios, la especificidad es del 85% y la sensibilidad del 14%. Las micro metástasis ganglionares sólo se detectan con el análisis histológico.

Las metástasis a distancia más frecuentes ocurren en hígado y peritoneo. Las que son menores de 1 cm son de difícil detección.

Un subgrupo radiológicamente especial los constituyen las neoplasias quísticas, las cuales suelen ser asintomáticas y se diagnostican de forma accidental. Existen diversos tipos (seroso, NIDPM, mucinoso, pseudoquistes y otros) con peculiaridades radiológicas y pronósticas y no hay que olvidar que algunas de ellas tienen potencial maligno.



c) Ecoendoscopia

Es una técnica operador dependiente y requiere curva de aprendizaje. A pesar de los avances en la TC, la EUS presenta mayor sensibilidad en detección de lesiones pequeñas (98% EUS, TC 86%). Permite, además, la obtención de material para estudio histológico. En cuanto al estadiaje, varios estudios concluyen que la TC es mejor.



d) RM abdominal y colangiRM

En la mayoría de las instituciones, la RM se realiza cuando las otras técnicas de imagen no son concluyentes. Aunque hasta ahora muchos



estudios habían demostrado la superioridad de la RM respecto al TC en la detección y estadificación del adenocarcinoma de páncreas (100% frente al 94%), estudios más recientes han demostrado que la RM con gadolinio y TCMD tienen la misma sensibilidad y especificidad (83-85% frente al 83% y 63% frente al 63%-75%) aunque con mayor concordancia interobservador para detección de metástasis a distancia con RM que con CT, sobre todo en el caso de lesiones pequeñas.

El adenocarcinoma presenta baja intensidad en secuencias ponderadas en T1 y T2, y realza menos que el páncreas normal, aunque muchas veces se evidencia un realce periférico. La exactitud de RMN para detección y estadaje del adenocarcinoma es del 90%-100%.

e. PET -SCAN

En el análisis de 6 estudios se ha determinado que tiene una exactitud del 85-93%, sensibilidad de 85-100% y especificidad de 84-93% en detección del adenocarcinoma. Su principal ventaja respecto al TC y RM es en la detección de metástasis pequeñas. Según un estudio puede detectar el 97% de las metástasis hepáticas mayores de 1cm y 43% de las metástasis inferiores a 1cm con una especificidad del 95%. Sus limitaciones son las siguientes: Falsos negativos: en tumores pequeños, tumores próximos a áreas con captación fisiológica de FDG (periampulares), tumores mucinosos (hipocelulares), necróticos, metástasis peritoneales menores de 1cm y pacientes con hiperglucemia. Falsos positivos: tejido inflamatorio; pancreatitis, RT reciente, incisión/biopsia reciente, STENT biliar.

En un estudio reciente la PET cambió el manejo clínico del paciente en 16% de los casos, que habían sido considerados resecables con las otras técnicas, evitando así una cirugía innecesaria por metástasis a distancia. No obstante, no está indicado de rutina. f. Laparoscopia de estadaje

En tumores aparentemente resecables, la laparoscopia puede ser de utilidad en presencia de las siguientes características, que hacen más probable que exista enfermedad diseminada:

- tumores > 3 cm.
- tumores de cuerpo-cola.
- hallazgos equívocos en el TC.
- Ca 19.9 > 100 U/ml.

6.3.3. De Exámenes Especializados Complementarios.

Sospecha de tumor neuroendocrino

En aquellos casos en los que se sospeche origen neuroendocrino de una neoplasia pancreática se recomienda la realización de una gammagrafía con ocreótide y el análisis basal de marcadores de tumores neuroendocrinos



(cromogranina A, insulina, glucagón, somatostatina, VIP, gastrina, 5-HIAA, serotonina).

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

6.4.1. Medidas Generales y preventivas.

No Aplica

6.4.2. Terapéutica.

Se recomienda utilizar el estadiaje de la AJCC Cáncer Staging (séptima edición), el cual diferencia los siguientes grupos pronósticos.

T: tumor primario:

Tx: no puede asegurarse.

T0: no evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ.

T1: tumor limitado al páncreas, de 2 cm ó menos.

T2: tumor limitado al páncreas, mayor de 2 cm.

T3: tumor extendido más allá del páncreas pero sin afectación de Tronco celiaco o Arteria Mesentérica Superior.

T4: tumor afecta a TC o AMS (irresecable).

N: ganglios regionales:

Nx: desconocido.

N0: no ganglios afectados.

N1: ganglios afectados.

M: metástasis a distancia:

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia. se ha diseminado a otras partes del cuerpo, incluidos los ganglios linfáticos distantes. El cáncer de páncreas se disemina con mayor frecuencia al hígado, el revestimiento de la cavidad abdominal llamado peritoneo y los pulmones.

| | | | |
|--------------|-------------|-------------|----|
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio IA | T1 | N0 | M0 |
| Estadio IB | T2 | N0 | M0 |
| Estadio II A | T3 | N0 | M0 |
| Estadio II B | T1 – T3 | N1 | M0 |
| Estadio III | T4 | Cualquier N | M0 |
| Estadio IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |



CRITERIOS DE RESECABILIDAD Y OPERABILIDAD

A) Principios de tratamiento quirúrgico

La cirugía requerida para tratar el cáncer de páncreas es agresiva. Para optimizar sus resultados, es necesario seguir una serie de pautas de forma estricta:

- 1.- La selección apropiada de los pacientes en cuanto a operabilidad (ver 6.3) y en cuanto a resecabilidad basada en una TC de alta calidad. La revisión de todos los casos de forma multidisciplinar es clave para evitar la intervención de pacientes en estadio T4 (afectación de tronco celíaco o AMS) o M1.
- 2.- Atención extrema en la intervención y en el estudio histológico de los márgenes de resección. Los aspectos técnicos de la disección de AMS son cruciales para predecir una eventual recurrencia local. El estadio final de los márgenes está determinado por el tamaño del tumor, la conducta de la operación en sí misma (es necesario extirpar todo el tejido blando a la derecha de la AMS) y la efectividad del tratamiento neoadyuvante en caso de haberlo recibido.
- 3.- Son fundamentales los avances en la técnica quirúrgica, la experiencia del cirujano y la mejor comprensión de la anatomía de la VMS y su resección como rutina en la DPC.

B). Estudio preoperatorio

Sólo los pacientes caracterizados como resecables o borderline son considerados para la DPC. El estadiaje se debe hacer con TC multidetector con reconstrucción 3D y ha de ser revisado de forma multidisciplinar.

C). Criterios de inoperabilidad

Son criterios aceptados de inoperabilidad: ASA IV, hepatopatía, enfermedad psiquiátrica grave, enfermedad cardiopulmonar significativa y cualquier otro tipo de comorbilidad severa. La edad por sí sola no es una contraindicación absoluta, pero hay que tener en cuenta que la reserva fisiológica de los pacientes mayores de 75 años está disminuida.

D). Criterios de resecabilidad:

a. Tumores resecables:

Se consideran tumores resecables aquellos que cumplen los siguientes criterios:

- a) Ausencia de enfermedad extra pancreática.
- b) No evidencia de afectación en AMS, TC o AH, definida como la presencia de tejido normal en el plano entre el tumor y las arterias.



- c) La afectación de la confluencia entre VMS-VP, si la resección y reconstrucción son posibles, no es criterio de irreseccabilidad. La AHPBA/SSO define en su consenso como tumor resecable aquellos que en la TC no hay evidencia de contacto, distorsión, trombo o englobamiento de VMS o VP.

b. Tumores irreseccables:

Se consideran irreseccables los tumores que presenten alguna de las características enumeradas a continuación:

- a) Infiltración extra pancreática incluyendo tejido linfático, ganglios y tejidos peri pancreáticas y/o metástasis a distancia.
- b) Afectación de más de la mitad de la circunferencia u oclusión/trombosis de vena mesentérica superior (VMS) o la confluencia con vena porta (VP), sin posibilidades de reconstrucción.
- c) Afectación de arteria mesentérica superior (AMS), cava inferior, aorta, tronco celíaco (TC) ó arteria hepática (AH), definido como la ausencia del tejido graso normal (hipodenso en el TC) en el plano de separación entre el tumor y la arteria.
- d) En tumores de cuerpo, la afectación de la vena esplénica no es criterio de irreseccabilidad.

c. Enfermedad resecable borderline:

En los últimos años se ha definido un grupo de pacientes con entidad propia, los que tienen características de resecabilidad borderline, que si bien es pequeño en números absolutos, puede alcanzar supervivencias largas, de hasta 40 meses según la serie más numerosa, si reciben un tratamiento multidisciplinar.

La definición de enfermedad de resecabilidad borderline es variable. Algunos autores reservan este término para casos con afectación tumoral focal (menos del 50% de la circunferencia) de arterias viscerales o segmento corto de VMS o la confluencia de VMS – VP, ó arteria hepática.

La clasificación que nuestro grupo valora como más aplicable en nuestro medio es la definida por la American Hepato-Biliary Association (AHPBA/SSO), según la cual se consideran de resecabilidad borderline los tumores con:

- Afectación venosa de VMS/VP por tumor en proximidad, con o sin contacto y estrechamiento de la luz, englobamiento de VMS/VP pero sin afectar las arterias, o segmento corto ocluido por trombo o infiltración.
- Afectación de arteria gastroduodenal o hepática en un segmento corto sin extensión al tronco celíaco.
- Afectación de AMS que no exceda > 180º de su circunferencia.
- Tumores de cola-cuerpo con menos de 180º de afectación de la circunferencia de tronco celíaco o AMS.

En algunas situaciones, puede ser útil emplear la Clasificación de Katz, que incluimos a continuación y distingue los siguientes grupos de tumores borderline



resecables:

Tipo A:

- a) Tumor que contacta < 180° con AMS o TC.
- b) Tumor que contacta o engloba > 180° un segmento corto de AH (usualmente en el origen en la gastroduodenal).
- c) Segmento corto de oclusión de VMS, VP o la confluencia de VP-VMS con posibilidad de reconstrucción.

Tipo B:

- Pacientes con hallazgos en TC sospechosos, pero no concluyentes de enfermedad Metastásico, como afectación de ganglios locorregionales. En estos pacientes el tumor primario debe ser técnicamente resecable o borderline. También se incluyen en esta categoría los pacientes con cifras de Ca19.9 superiores a 100 (con bilirrubina normal).

Tipo C:

- Pacientes con enfermedad borderline resecable pero presentan comorbilidades severas que requieren una valoración preoperatoria.

TRATAMIENTO:

El único tratamiento curativo para el cáncer de páncreas es la cirugía pero sólo el 15-20% de los tumores son resecables al diagnóstico. Tras la cirugía, la supervivencia a 5 años es de 25-30% para ganglios negativos y 10% para ganglios positivos. Más de la mitad de las recurrencias son locorregionales sin metástasis a distancia por lo que el tratamiento adyuvante estudiado incluye radioterapia y/o quimioterapia.

Tumor localizado resecable

A. Cirugía

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es la técnica más ampliamente utilizada. Obtiene cifras de supervivencia a 5 años del 10-25%. El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar que modifica la supervivencia de un 25-30% (N0) a un 10% (N1). La supervivencia mediana es de 17-23 meses. Otros factores que influyen en la supervivencia son: tumor < 3 cm; márgenes negativos; bien diferenciado; localización en cabeza; pérdidas hemáticas intraoperatorias < 750 ml.

La técnica quirúrgica se debe realizar de manera protocolizada siguiendo los pasos enumerados a continuación: 1) valorar la cavidad abdominal, 2) enviar biopsia intraoperatoria de las adenopatías interaórticocavas (sí ésta es positiva, el tumor se considera irresecable), 3) valorar la resecabilidad venosa y arterial, 4) completar la DPC, 5) enviar biopsia del borde del conducto biliar, el cuerpo pancreático y el proceso uncinado, 6) completar la reconstrucción con montaje en "Y" de Roux.

Según la localización del tumor, la cirugía puede ser diferente:

- Carcinoma de la cabeza de páncreas:

La DPC es la técnica de elección, pero la linfadenectomía se clasifica en estándar, radical y radical extensa.

- DPC estándar: incluye los ganglios de la derecha del ligamento hepatoduodenal, pancreaticoduodenales posteriores, a la derecha de la arteria mesentérica superior, pancreaticoduodenales inferiores, arteria hepática.
- DPC radical: incluye los ganglios de la estándar y tronco celíaco, aorta.
- DPC radical extensa: es como la radical pero los ganglios para aórticos se extienden hasta el riñón izquierdo, hiato esofágico y bifurcación ilíaca.

- Carcinoma de cuerpo y cola de páncreas:

La resección incluye la sección del páncreas (a la derecha del eje esplenoportal), sección de arteria esplénica en el origen, y de venas mesentérica inferior y esplénica en su origen en la desembocadura de la porta. El tejido conectivo del tronco celíaco es resecado.

- Pancreatectomía izquierda estándar: resección ganglionar del tronco celíaco, hilio esplénico, arteria esplénica, borde inferior cuerpo páncreas.
- Pancreatectomía izquierda radical: los de la estándar y además arteria hepática, arteria mesentérica superior, para aórticos.
- **Afectación de órganos adyacentes**: No hay estudios grandes, sólo uno de 19 pacientes que tiene una tasa de complicaciones del 60% y un 16% de fístulas pancreáticas. Puede realizarse sin aumento de la morbilidad.
- **Linfadenectomía retroperitoneal**: Pedrazzoli es el único autor que mejora la supervivencia sí hace linfadenectomía retroperitoneal; el resto de los autores no pueden demostrar lo mismo en sus estudios.
- **Reconstrucción vascular**: En una revisión sistemática (52 estudios): la morbilidad postoperatoria fue de 9–78% (42% de media); la mortalidad del 5,9% y la supervivencia mediana de 13 meses. La supervivencia a 1 año es del 50%, a 3 años del 16% y a 5 años del 7%.
- **Pancreatoyeyunostomía frente a la pancreatogastrostomía**: Con un nivel 1 de evidencia ambas tienen similar efectividad con tasa de fístula para la PG de 12–16% y para la PY del 11–20%.
- **Uso de drenaje en las anastomosis**: El uso de drenaje ductal reduce la tasa de fístula. El uso de drenaje interno no muestra diferencias.
- **Ducto-mucosa frente a la invaginación**: Depende de la textura de la glándula la tasa de fístula. Sellar u ocluir el ducto no reduce la tasa de fístulas.
- **Drenaje biliar preoperatorio**: 6 ensayos han evaluado su utilización y sólo uno muestra beneficios. Su empleo puede disminuir las complicaciones pero no modifica la mortalidad peri operatoria.



- **Drenajes intraoperatorias:** No existen diferencias significativas en la tasa de complicaciones. Sí aumento de abscesos en el grupo de drenaje. Si se coloca el drenaje disminuye la tasa de actuación de la Radiología Intervencionista.
- **Reconstrucción alimentaria:** El retraso del vaciamiento gástrico es del 30% cuando es retrocólica y del 5% cuando es antecólica.
- **Alimentación postoperatoria:** La alimentación enteral es superior a la parenteral reduciendo la tasa de complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria.
- **Pancreatectomía distal:** La tasa de reconversión de laparoscópica a abierta es del 7%. En un estudio prospectivo, los resultados son iguales para la abierta y la laparoscópica en lesiones pre malignas, pero en la laparoscópica se reduce la estancia hospitalaria. Sin embargo, es menos efectiva en la limpieza ganglionar.

B. Estudio AP de la pieza quirúrgica

El estudio anátomo patológico de los tumores pancreáticos incluye:

1º. Estudio microscópico de la pieza

- tipo de pieza remitida (incluyendo todas las partes anatómicas que sean necesarias): cabeza, cuerpo o cola pancreático, duodeno, estómago, ducto biliar común, estómago, vesícula biliar, bazo, grandes vasos adyacentes (vena portal, vena mesentérica superior, otros), no puede determinarse.
- procedimiento: duodenopancreatectomía total, duodenopancreatectomía parcial, Pancreatectomía parcial corporal, Pancreatectomía parcial caudal, otros, no puede determinarse.
- localización: cabeza/cuerpo/cola pancreática, proceso uncinado, otros, no puede determinarse.

Es muy útil y a veces indispensable, que la pieza remitida esté referenciada y que las partes referenciadas estén recogidas en el volante de la biopsia. El formol altera el aspecto habitual del tejido y de las referencias anatómicas (sobre todo en piezas de páncreas y ductos biliares, por el tamaño reducido de las estructuras). Cuando no haya sido posible identificar correctamente las estructuras de la pieza remitida, es recomendable hablar con el cirujano responsable y entre ambos, llegar a un consenso de orientación de la pieza.

- tamaño tumoral: dimensiones máximas en centímetros.

2º. Estudio microscópico

El estudio microscópico debe recoger las características histopatológicas siguientes: subtipo histológico, grado de diferenciación, presencia de lesión tumoral en márgenes y tejido circundante y si hubiera, presencia de invasión linfovascular o perineural, presencia de infiltración ganglionar o metástasis a distancia y otros hallazgos relevantes (especificar).

- Subtipo histológico (ver listado OMS)



- Grado de diferenciación histológico (solamente aplicable a los carcinomas ductales):
 - No aplicable
 - Gx: no puede determinarse
 - G1: bien diferenciado
 - G2: moderadamente diferenciado
 - G3: pobremente diferenciado
 - G4: indiferenciado
- Extensión tumoral microscópica (incluyendo todas las que sean necesarias): No evidencia de tumor primario, carcinoma in situ, tumor limitado al páncreas, tumor que invade ampolla de Váter o esfínter de Oddi, tumor que invade pared duodenal, tumor que invade partes blandas peri pancreáticas (grasa retroperitoneal, grasa mesentérica, mesocolon, otros tejidos blandos peri pancreáticos), tumor que invade ducto biliar común extra pancreático, tumor que invade otros órganos o estructuras adyacentes (especificar cuáles), no puede determinarse tumor.
- Márgenes quirúrgicos (incluyendo todas las que sean necesarias):
- márgenes libres de carcinoma infiltrante (determinar distancia entre tumor y margen más próximo en milímetros; especificar el margen cuando es posible) y margen libre de carcinoma in situ
- margen afectado por carcinoma in situ: carcinoma in situ en margen de ducto biliar común o carcinoma in situ en parénquima pancreático.
- margen afecto por carcinoma infiltrante: proceso uncinado (retro peritoneo), margen pancreático distal, ducto biliar común, margen pancreático proximal, otros.

Los márgenes de resección tienen mucha importancia en el pronóstico.

R0: resección completa macro y microscópica.

R1: resección completa macroscópica con margen afecto microscópico. R2: persistencia macroscópica de enfermedad.

- Efecto del tratamiento pre quirúrgico neoadyuvante (incluyendo todas las que sean necesarias): no evidencia de efecto de tratamiento pre quirúrgico, presencia de efecto terapéutico (no evidencia de lesión residual con respuesta completa y variables grados de respuesta al tratamiento con evidencia de lesión tumoral residual), no evidencia de efecto de tratamiento pre quirúrgico con lesión tumoral sin signos de regresión, no se sabe/no se especifica. Para determinar la existencia de efecto del tratamiento neoadyuvante es importante que el volante de la pieza recoja esta información, ya que tiene implicaciones en el aspecto tumoral, extensión, inclusión total o muestreo de la lesión, etc.
- Presencia de invasión linfovascular: no identificado, presente o indeterminado.
- Presencia de invasión perineural: no identificado, presente o indeterminado.



- Infiltración ganglionar: determinar el número de ganglios linfáticos disecados (si no es posible, especificar causa) y determinar el número de ganglios linfáticos infiltrados (si no es posible, especificar causa)

También pueden reflejarse los siguientes hallazgos, aunque no son obligatorios: neoplasia pancreática intraepitelial (PanIN), pancreatitis aguda o crónica, resultado de estudios adicionales si se hubieran realizado (por ejemplo IHQ, histoquímica, estudio molecular) y cometarios especiales.

3º. Estudio de biopsia intraoperatorias

El estudio de la biopsia intraoperatorias tiene como finalidad diagnosticar la presencia de tumor durante la intervención y es fundamental para la decisión del cirujano. Puede resultar difícil ya que el material congelado suele artefactarse y la calidad de los cortes y tinciones es menor que el obtenido en bloques de parafina. Además, es posible que la muestra remitida desde quirófano esté artefactada por electrocauterio, o que simplemente sea insuficiente para diagnóstico. La información emitida por el patólogo debe ser clara y concisa. Para ello, es necesario que el volante remitido desde quirófano esté relleno correctamente y que se establezca una buena comunicación entre el cirujano y el patólogo.

C. Tratamiento adyuvante

C.1 QUIMIOTERAPIA:

El primer tratamiento adyuvante que demostró beneficio en términos de supervivencia es la quimioterapia con 5-fluorouracilo (425 mg/m²) y leucovorín (20 mg/m²) administrados en bolus diariamente durante 5 días cada 28 días en un total de 6 ciclos según el esquema de la Clínica Mayo. Los resultados en términos de supervivencia y en relación a los enfermos que no reciben quimioterapia son los siguientes (estudio ESPAC-1):

- Supervivencia mediana: 20.1 meses versus 15.5 meses (p=0.009).
- Supervivencia a 2 años: 40% versus 30% (p=0.009).
- Supervivencia a 5 años: 21% versus 8% (p=0.009).

Posteriormente, se han publicado datos de tratamiento adyuvante con Gemcitabina en cáncer de páncreas (estudio CONKO y ESPAC3). El tratamiento con Gemcitabina (1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) aumenta la SLE en relación a no hacer tratamiento (13.4 frente a 6.9 meses), tanto en pacientes con ganglios afectados y no afectados y en márgenes positivos y negativos. También mejora discretamente la supervivencia global (22.8 frente a 20.2 meses y SG a 5 años: 21% frente a 9%).

En comparación con el tratamiento con 5-FU según el esquema de la Clínica Mayo (estudio ESPAC3), ambos muestran supervivencias globales similares (23.6% vs 23%). Sin embargo, el tratamiento con 5-FU provoca más toxicidad (mucositis, diarrea y hospitalizaciones).

Basado en todo ello, nuestra recomendación consiste en ofrecer quimioterapia



complementaria con Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días (6 ciclos) a los pacientes intervenidos de adenocarcinoma de páncreas con resección macro y microscópicamente completa con un índice de Karnofsky mayor o igual al 70% y en los que no haya contraindicación para la quimioterapia. El tratamiento debería iniciarse en las 8 semanas posteriores a la cirugía.

Se recomienda reevaluar la ausencia de diseminación tumoral antes del inicio del tratamiento adyuvante, particularmente en los pacientes que han tenido un postoperatorio prolongado a causa de diversas complicaciones. Con este fin, aconsejamos realizar un TAC abdominopélvico y un análisis de Ca 19.9 antes de iniciar el tratamiento adyuvante. Si estos estudios indican enfermedad diseminada o persistente el paciente obtendrá mayor beneficio de un enfoque paliativo de su tratamiento.

C.2 RADIOTERAPIA

La radioterapia es con frecuencia un arma terapéutica para adyuvancia en los pacientes con cáncer pancreático, las indicaciones de radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas son las siguientes:

En concurrencia con quimioterapia en pacientes catalogados como irresecables o enfermedad inoperable.

como quimio-radioterapia neoadyuvante con fines de Down-staged en pacientes potencialmente resecables o borderline.

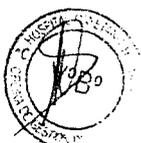
como adyuvancia en pacientes post operados con bordes quirúrgicos comprometidos T3-T4, Presencia de metastasis ganglionar (N1)

Pacientes con intención paliativa en tratamiento de sangrado, dolor oncológico en ausencia de carcinomatosis.

Pacientes con metástasis cerebral, osea, hepática (Oligometastásicas)

El esquema óptimo de tratamiento con Radioterapia debe ser administrándose una dosis de 45-46 Gys (1,8 – 2 Gys/fr), en lecho, anastomosis y áreas ganglionares a riesgo, administrándose en una segunda fase, una sobreimpresión de 5 – 9 Gys sobre el lecho y anastomosis hasta alcanzar una dosis final de 50,4 – 54 Gys siguiendo un cumplimiento estricto de las dosis de tolerancia de los órganos sanos adyacentes. La definición de los volúmenes deben seguir las recomendaciones ICRU 62.

Dosis de tolerancia tejidos sanos:



| Structure | Unresectable/Preoperative Constraints | Adjuvant/Resected Constraints |
|----------------------------|---|---|
| Kidney (L & R) | Not more than 30% of the total volume can receive ≥ 18 Gy. If only one kidney is functional, not more than 10% of the volume can receive ≥ 18 Gy. | If two functioning kidneys present, not more than 50% of the right and 65% of the left kidney should receive >18 Gy. For IMRT planning mean dose to bilateral kidneys should be ≤ 18 Gy. If only one kidney is present not more than 15% should receive ≥ 18 Gy and no more than 30% should receive ≥ 14 Gy. |
| Stomach, duodenum, jejunum | Max dose ≤ 55 Gy; not more than 30% of the volume can be between 45 and 55 Gy. | Max dose ≤ 55 Gy; $<10\%$ of each organ volume can receive between 50-53.99 Gy. $<15\%$ of each organ volume can receive 45-49.99 Gy. |
| Liver | Mean dose cannot exceed 30 Gy. | Mean liver dose ≤ 25 Gy. |
| Spinal cord | Max dose to a volume of at least 0.03 cc must be ≤ 45 Gy. | Max dose ≤ 45 Gy. |

D. Seguimiento

No hay datos concluyentes sobre el beneficio del seguimiento de los pacientes con cáncer de páncreas intervenido. Nuestra recomendación, basada en el consenso recogido en la Guía NCCN versión 1.2012 es realizar control clínico, exploración física y Ca19.9 cada 3 meses y TAC abdomino-pélvico cada 6 meses durante los 2 primeros años. Posteriormente, recomendamos realizar control clínico y Ca19.9 cada 6 meses y TAC anual hasta completar 5 años. Se podría plantear un seguimiento alterno entre los servicios de Cirugía General y Oncología Médica.

Tumor localizado potencialmente resecable (Borderline)

En los últimos años se ha definido este grupo de pacientes con entidad propia. Es un grupo pequeño en números absolutos pero puede alcanzar supervivencias largas, de hasta 40 meses según la serie más numerosa, si reciben un tratamiento multidisciplinar.

Es muy importante identificar este grupo antes de plantear el tratamiento, lo cual puede hacerse con angioTAC y puede ser preciso realizar reconstrucciones 3D para una valoración más completa de la afectación vascular.

A. Tratamiento neoadyuvante

El uso del tratamiento neoadyuvante en enfermedad con resecabilidad borderline permanece en debate. Aunque no tenemos un alto grado de evidencia, la mayoría de los centros adscritos a la NCCN lo incluyen dentro de sus protocolos debido a los resultados favorables presentados por numerosos ensayos clínicos Fase I/II, o retrospectivos en los que la resecabilidad R0 se consigue entre un 15 – 35%.

El tratamiento que se recomienda en nuestro centro es:

- 1º. Tratamiento sistémico con Gemcitabina + oxaliplatino durante 2 meses.



2º. Si no hay progresión, RT(5040cGy/28 sesiones mas fluopiridinas

3º. Si no hay progresión, cirugía a las 6 semanas.

4º. Gemcitabina durante 2 meses.

B. Cirugía

Además de la DPC descrita en los tumores resecables, la gran diferencia en estos casos es la resección venosa ya que nuestro grupo no considera resecable la afectación arterial.

RESECCIÓN DE VENA PORTA: Históricamente la afección de VMS y VP era una contraindicación relativa para la DPC. La resección de la VP se realiza en el mismo tiempo de la DPC para mejorar la supervivencia. La enfermedad en estadio III tiene una supervivencia media de 10 – 12 meses y más tardía de 2 años.

Tumor localmente avanzado irresecable

La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas presentan enfermedad localmente avanzada irresecable (CPLA) o metastásica (CPM) en el momento del diagnóstico. La mediana de supervivencia es de 8 a 12 meses en el CPLA y de 3 a 6 meses en el CPM. El objetivo del tratamiento no es curativo, sino sintomático paliativo.

El 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan enfermedad localmente avanzada con criterios de irresecabilidad (gralm. T4 por afectación del tronco celíaco o de la AMS). El tratamiento en estos pacientes es controvertido, porque la mayoría de los ensayos están realizados en poblaciones heterogéneas. El esquema de inicio más apropiado, el papel de la RT en este grupo de pacientes y la cirugía en pacientes con buena respuesta siguen siendo temas de debate.

En los centros de mayor experiencia se recomienda iniciar el tratamiento con QT basada en Gemcitabina durante 2-3 meses, seguida de QT-RT con 5-FU en ic o capecitabina en aquellos cuya enfermedad no progresa, y posteriormente seguir tratamiento con quimioterapia basada en Gemcitabina. La cirugía sólo está indicada en casos muy seleccionados.

En enfermedad localmente avanzada irresecable o borderline, la dosis a administrar de Radioterapia es similar a los tratamientos adyuvantes, siendo el volumen de tratamiento en la primera fase el páncreas y áreas ganglionares a riesgo y/o afectas y la sobreimpresión sobre el volumen patológico pancreático y/o ganglionar.

Enfermedad metastásica (o pacientes inoperables)

El tratamiento con quimioterapia sistémica y agentes biológicos se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas y en la mejoría de la supervivencia frente al mejor tratamiento de soporte. Otras técnicas para el manejo de los síntomas, como los stents, la analgesia

Para la valoración de la respuesta, además de la valoración del control de síntomas, se emplean la TAC, que valora mejor las lesiones metastásicas que el tumor primario, y los



niveles de Ca19.9. Sin embargo, la elevación del Ca19.9 por sí sola no indica progresión de la enfermedad, sino que habría que confirmarlo radiológicamente.

Esquemas de quimioterapia (ver anexo II):

- Gemcitabina en monoterapia
- Gemcitabina asociado a Nab Paclitaxel
- Gemcitabina asociado a capecitabina.
- Gemcitabina asociado a oxaliplatino

Las asociaciones de quimioterapia no han demostrado un beneficio claro en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global, por lo que iniciar con uno u otro esquema depende de la extensión de la enfermedad y de la situación del paciente.

Si la enfermedad progresa tras uno de los esquemas y el paciente mantiene un estado general aceptable, se puede proponer una segunda línea de quimioterapia con otro esquema distinto.

En una reciente publicación, el esquema FOLFIRINOX (irinotecán, oxaliplatino y 5-FU en infusión) se ha mostrado más eficaz en la tasa de respuestas, la mejoría de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global frente a gemcitabina en monoterapia, pero es más tóxico. En los pacientes con buen PS es un tratamiento a considerar.

Asimismo, los resultados de un ensayo fase III con nab-paclitaxel asociado a Gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas Metastásico mostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global y reducción en coste por año de vida ganado que justifica su uso habitual. En el Estudio Mpac Fase III se mostró 865 pacientes con Cáncer de Páncreas Metastásico en primera línea tuvo un Objetivo primario: Sobre vida global, en dos grupos:

- Nab Paclitaxel 125 mg/m² + 1000 mg/m² gemcitabina por 3 semanas seguida de 1 de descanso.
- Gemcitabina 1000 mg/m² semanalmente x 7 semanas seguida 1 semana de descanso

PFS de 5.5 vs. 3.7 months (HR 0.69, P=0.00024), ORR de 23% comparado al 7% gemcitabina monoterapia y una mejora de Sobre vida 6.2 gemcitabina monoterapia contra 8.5 meses en el brazo de gemcitabina-Nab Paclitaxel.

Al año de tratamiento, el 35% de los pacientes que fueron tratados con Nab Paclitaxel + Gemcitabina continuaban vivos; y solo un 22% de los que fueron tratados solo con Gemcitabina (59% de aumento de sobrevida al año con gemcitabina-Nab Paclitaxel).

A los 2 años desde el inicio del ensayo, los porcentajes de pacientes que seguían vivos era del 9% en el grupo tratado con Nab - Paclitaxel + Gemcitabina comparado al 4% en el grupo tratado sola con Gemcitabina, por lo que se muestra el doble de la sobrevida a 2 años con Nab -Paclitaxel + Gemcitabina.



6.4.3. Efectos Adversos o colaterales con el tratamiento.

Dependiendo de cada Fármaco.

6.4.4 Signos de Alarma.

- Ictericia y síntomas relacionados
- Dolor abdominal o de espalda
- Pérdida de peso y falta de apetito sin razón.
- Nauseas y vómitos
- Agrandamiento de la vesícula biliar o del hígado
- Coagulos sanguíneos
- Distensión estomacal

6.4.5. Criterios de alta.

Pacientes hemodinamicamente estables, sin signos de sepsis, buena tolerancia oral, cuentas hematológicas y bioquímicas dentro de parámetros normales, funciones vitales normales.

6.4.6. Pronóstico.

Tasas de supervivencia para el cáncer de páncreas exocrino

- La tasa de supervivencia a 5 años para las personas con cáncer de páncreas en etapa IA es aproximadamente 14%. Para el cáncer en etapa IB, la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente 12%.
- Para el cáncer de páncreas en etapa IIA, la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente 7%. Para el cáncer en etapa IIB, la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente 5%.
- La tasa de supervivencia a 5 años para los cánceres de páncreas en etapa III es aproximadamente 3%.
- El cáncer de páncreas en etapa IV presenta una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 1%. Aun así, a menudo hay opciones de tratamiento para las personas con esta etapa del cáncer.

Tasas de supervivencia para los tumores neuroendocrinos pancreáticos (tratados con cirugía)

Para los tumores neuroendocrinos pancreáticos, las estadísticas de supervivencia según la etapa sólo están disponibles para pacientes tratados con cirugía. Estas cifras provienen de la Base de Datos Nacional sobre el Cáncer (*National Cancer Data Base*) y se basan en pacientes que fueron diagnosticados entre los años 1985 y 2004.



- La tasa de supervivencia a 5 años para las personas con tumores neuroendocrinos pancreáticos en etapa I es aproximadamente 61%.
- Para tumores neuroendocrinos pancreáticos en etapa II, la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente 52%.
- La tasa relativa de supervivencia a 5 años para tumores neuroendocrinos pancreáticos en etapa III es aproximadamente 41%.
- Los tumores neuroendocrinos pancreáticos en etapa IV presentan una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 16%. Aun así, a menudo hay opciones de tratamiento para las personas con estos cánceres.

En esta base de datos, la tasa de supervivencia a 5 años para las personas a quienes no se les pudo extraer los tumores mediante cirugía fue de 16%.

6.5. COMPLICACIONES.

- **Compresión biliar**
- **Obstrucción de la salida gástrica**
- **Dolor.**



6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.

La referencia y contra- referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018-MINSA / DGSP-V.01: "Norma Técnica del Sistema de Referencia y Contra-referencia de los Establecimientos de Salud".

REFERENCIA

Los pacientes con presunción diagnóstica deben ser referidos para tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.

CONTRA REFERENCIA.

El seguimiento cercano debe ser considerado al nuevo estándar en los pacientes con cáncer de páncreas, se ha demostrado hay mejoras en la sobrevida con la detección de temprana de las recaídas, sobre todos las que son locoregionales.

6.7. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER DE PÁNCREAS

TRATAMIENTOS EN MONOTERAPIA



Esquema de Burris:

- Gemcitabina 1.000 mg/m² semanal durante 7 semanas (días 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43). A continuación, se descansa 1 semana y se continúa el tratamiento con Gemcitabina días 1, 8 y 15 cada 28 días.

Esquema de Burris modificado:

- Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días.

Esquema de la Clínica Mayo:

- 5-FU bolus 425 mg/m² días 1-5 cada 28 días.

Capecitabina: 1.250 mg/m² cada 12 horas días 1-14 cada 21 días.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

FOLFIRINOX: El esquema se administra cada 2 semanas.

- Oxaliplatino 85 mg/m² día 1 en 2 horas.
- Leucovorín 400 mg/m² día 1 en 2 horas.
- Irinotecán 180 mg/m² día 1 en 90 minutos junto con el Leucovorín.
- 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2.400 mg/m² en i.c. de 46 horas.

Combinaciones con Gemcitabina:

- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + Nab Paclitaxel 125mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días
- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + Capecitabina 830 mg/m² cada 12 horas días 1-21 cada 28 días.
- Gemcitabina 1.000 mg/m² + Oxaliplatino 100 mg/m² días 1 y 15 cada 28 días.
- Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + Erlotinib 100 mg/ 24 h.
- Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días + nab-Paclitaxel 125 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días.



Otras combinaciones con Gemcitabina:

- FOLFOX6: El esquema se administra cada 2 semanas. o Oxaliplatino 85 mg/m² día 1 en 2 horas. o Leucovorín 400 mg/m² día 1 en 2 horas. o 5-FU 400 mg/m² bolus, seguido de 2400 mg/m² en i.c. de 46 horas.
- Oxaliplatino 85-130 mg/m² día1 + Capecitabina 1.000 mg/m² cada 12 horas días 1-14 cada 21 días.

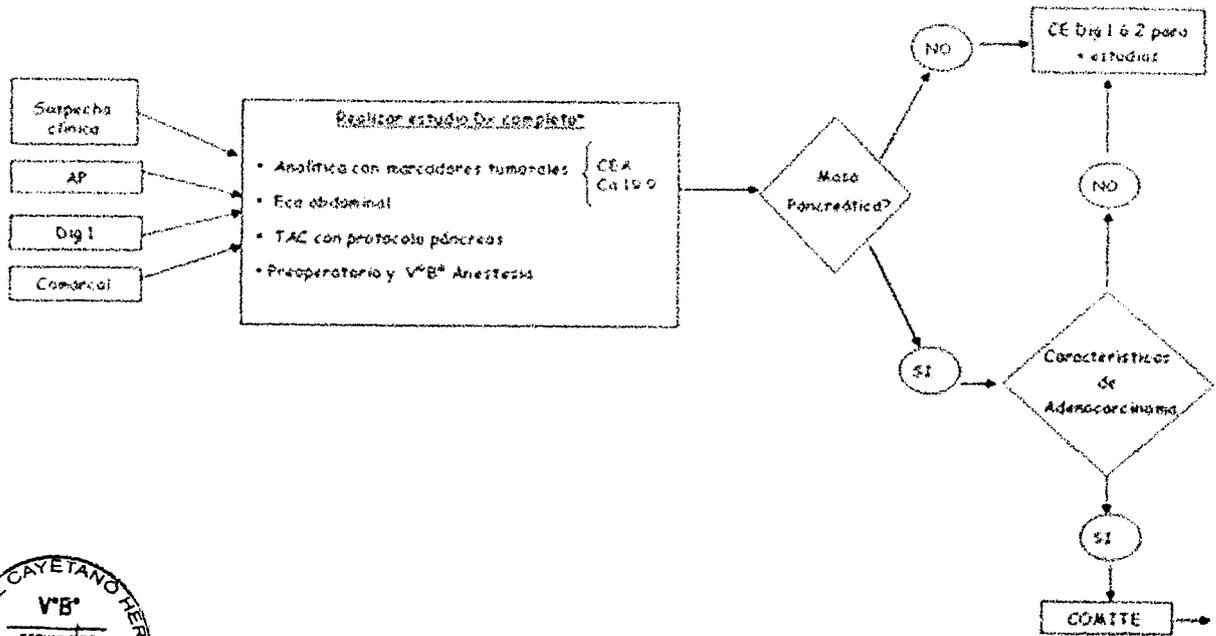


VII ANEXOS

ANEXO I: ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN UNA MASA PANCREÁTICA

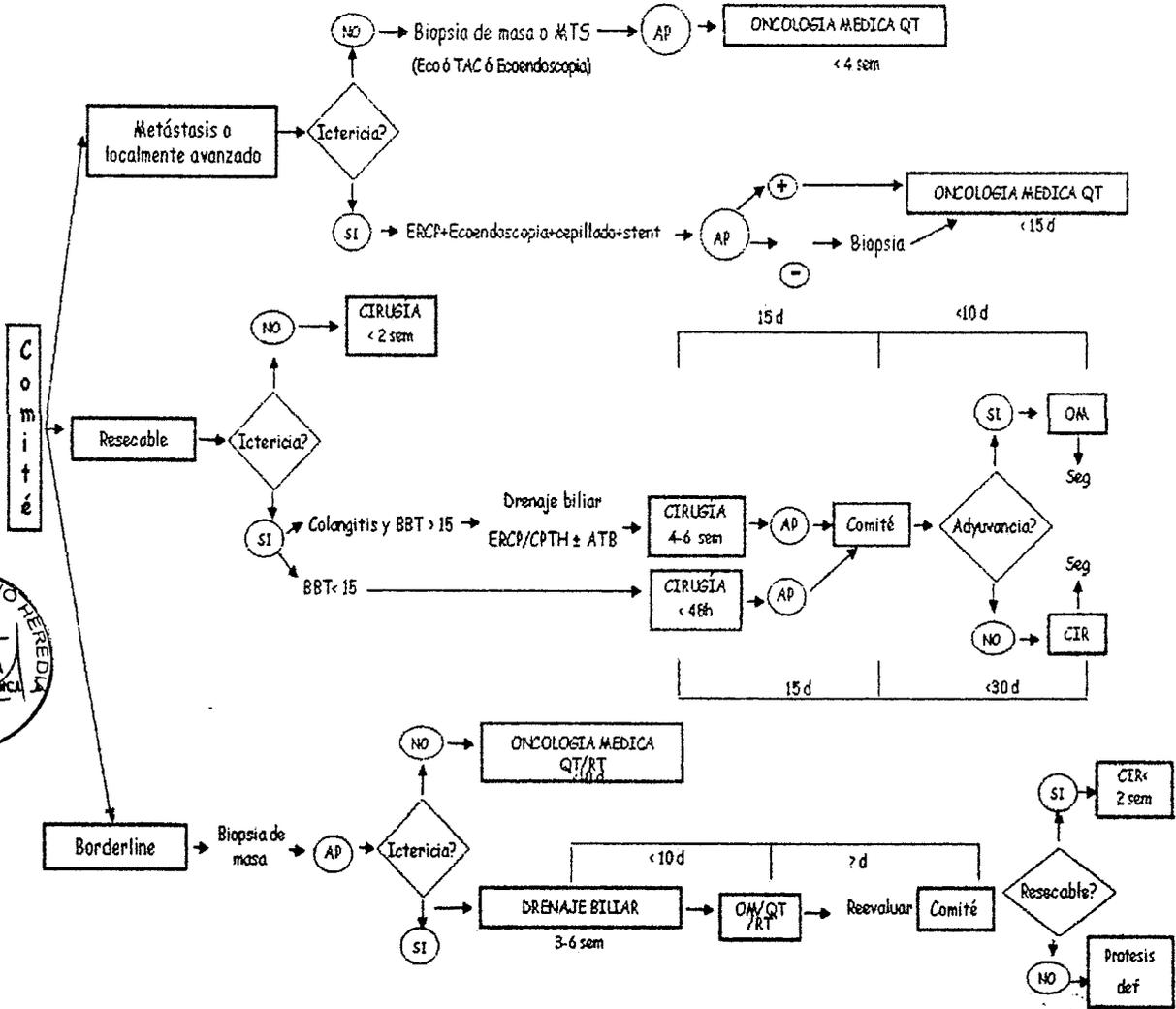


ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS



ANEXO II: ALGORITMO DE CANCER DE PANCREAS

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS



VIII REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

1. Vlad V. Simiann; Nicholas J. Zyromski; Attila Nakeeb; Keith D. Lillemoe. "Pancreatic cancer: progress made". *Acta Oncologica*, 2010; 49: 407 – 417.
2. Fernández del Castillo. "Clinical, diagnosis and surgical staging". Uptodate, September 2010.
3. Fernández del Castillo. "Surgery and pronogsis". Uptodate, September 2010.
4. Ryan DP. " Management of locally advanced and borderline resectable exocrine pancreatic cancer". Uptodate, September 2010.
5. Casanova, D.; Fernández – Cruz, L.; Pardo, F. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos: nº 12 : Cirugía biliopancreática. Lera Trinca, JM.; Pardo, F. " Cáncer de páncreas". Capítulo 11: 219 – 239.
6. Martin, RF.; Zuberi, KA. " The evidence for technical considerations in pancreatic resections for malignancy". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 265 – 285.
7. Christians, KK.; Lal, A.; Pappas, S.; Quebbeman, E.; Evans, DB. " Portal vein Resection". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 309 - 322.
8. Orr, RK. " Outcomes in Pancreatic Cancer Surgery". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 219 – 234.
9. Kruse, EJ. " Palliation in pancreatic Cancer". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 355 – 364.
10. Kinney, T. " Evidence-Based Imaging of Pancreatic malignancies". *Surg Clín N Am*, 90 (2010): 235 – 249.
11. Fernández-Cruz, L.; Sabater, L.; Fabregat,J.; Boggi,U. "Complicaciones después de una pancaeticoduodenotomía". *Cirugía Española*, 2012; 90(4): 222-232.
12. Katz, MHG.; Wang, H.; Fleming, JB.; et al. " Long-Term Survival after Multidisciplinary Management of resected pancreatic adenocarcinoma". *Ann Surg Oncol* (2009) 16: 836 – 847.
13. Callevy, MP.; Chang, KJ.; et al. " Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement". *Ann Surg Oncol* (2009) 16: 1727 – 1733.
14. Abrams, RA.; Lowy, AM.; et al. " Combined Modality Treatment of resectable and borderline rectable pancreas cancer: expert consensus statement". *Ann Surg Oncol* (2009) 16: 1751 – 1756.
15. Chun, YS.; Milestone, BW.; et al. " Defining Venous Involvement in Bordeline resectable pancreatic cancer". *Ann Surg Oncol* (2010) 17: 2832 – 2838.
16. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. "Pancreatic Adenocarcinoma". Version 17.2.2010.
17. 2.2010.
18. Vicent, A.; Herman, J.; Schulick, R.; Hruban, RH.; Goggins, M. " Pancreatic cancer". *The Lancet*, 2011, August 13, vol 378: 607 – 620.



19. Cascinu, S.; Falconi, M.; Valentini, V.; Jelic, S. " Pancreatic cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol 2010; 21 (supplement 5): v55 – v58.
20. Assifi, MM.; Lu, X.; Eibl, G.; Reber, HA.; Li, G.; Hines, OJ. " Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials". Surgery, 2011 Sep; 150 (3): 466 – 473.
21. Neoptlemos, JP. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. NEJM 2004; 350: 1200.
22. Stocken et al. Metaanálisis. BJC 2005; 92: 1372-91.
23. Butturini, G. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized trials. Arch Surg 2008; 143:75.
24. Oettle, H. Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:267.
25. Neuhaus, P. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (abstract). JCO 2008; 26: 1009s.
26. Neoptlemos, JP. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 1073.
27. Borderline resectable pancreatic cancer: The Importance of this emerging stage of disease. Katz et al. J Am Coll Surg 2008. 206 (5). 833-846
28. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2000; 82:1013.
29. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, 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; 15:2403.
30. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009; 27:3778.
31. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2607.
32. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3:CD002093.
33. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364:1817.



34. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513.
35. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3509.
36. Grubbs, SS, Grusenmeyer, PA, Petrelli, NJ, Gralla, RJ. Is it cost effective to add erlotinib to gemcitabine in advanced pancreatic cancer?. *J Clin Oncol* 2006; 24:313s.
37. Miksad RA, Schnipper L, Goldstein M. Does a statistically significant survival benefit of erlotinib plus gemcitabine for advanced pancreatic cancer translate into clinical significance and value? *J Clin Oncol* 2007; 25:4506.
38. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94:481.
39. Hosein, PJ, Pastorini, VH, Gomez, CM, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (NP) in patients with advanced pancreatic cancer (PC) who have progressed on gemcitabine-based therapy (abstract). Data presented at the 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando, FL, January 22-24, 2010
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on February 04,2011)
41. Surgical pathology of the gi tract, liver, biliary tract and pancreas. Robert Odze, John R. Golblum. 2nd edition 2009
42. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas, College of American Pathologist (updated 2011).
43. World's Health Organization, classification of tumors of the digestive system.2010.
44. Study Mpact Journal in breast páncreas, asociation gemcitabine more nab paclitaxel overall survivor. (2012)
45. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, Vilardell F, Wang Z, Keller JW, Banerjee P, Herman JM, Cameron JL, Yeo CJ, Halushka MK, Eshleman JR, Raben M, Klein AP, Hruban RH, Hidalgo M, Laheru D SO. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1806.
46. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, Peeters M, Polus M, Praet M, Mauer M, Collette L, Budach V, Lutz M, Van Cutsem E, Haustermans K SO. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/ GERCOR phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4450.



47. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalser M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW SO. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high
48. dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981;48(8):1705.
49. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J SO. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230(6):776.
50. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9293):1576.
51. Bakkevold KE, ArnesjøB, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):698.
52. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1372.
53. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008;143(1):75.
54. Jayme B. Stokes, Norris J. Nolan, Edward B. Stelow, Dustin M. Walters, Geoffrey R. Weiss, Eduard E. de Lange, Tyvin A. Rich, Reid B. Adams and Todd W. Bauer. Preoperative Capecitabine and Concurrent Radiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology* Volume 18, Number 3, 619-627
55. Rebecca J McClaine, Andrew M Lowy, Jeffrey J Sussman, Nathan Schmulewitz, David L Grisell, and Syed A Ahmad Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2010 February; 12(1): 73-79.

