



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**IMPACTO CLÍNICO DE LA RELACIÓN DE GANGLIOS
LINFÁTICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA
RESECCIÓN DE CARCINOMA PERIAMPULAR**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ARTURO GÓMEZ ÁLVAREZ

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

IMPACTO CLÍNICO DE LA RELACIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA RESECCIÓN DE CARCINOMA PERIAMPULAR

Dr. Alejandro Eduardo Padilla Rosciano

Director de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Miguel Arturo Gómez Álvarez

Médico Residente de Tercer Grado Cirugía Oncológica

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

AUTORES

TESISTA:

Dr. Miguel Arturo Gómez Álvarez

Médico Residente de Tercer Año

Subespecialidad en Cirugía Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Alejandro Eduardo Padilla Rosciano

Cirujano Oncólogo Adscrito al servicio de Gastrocirugía

Instituto Nacional de Cancerología

COLABORADORES:

Dr. Leonardo Saúl Lino Silva

Departamento de Patología

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Silvia Verónica Villavicencio

Subdirectora de Educación Médica

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Ángel Herrera Gómez

Director Médico adjunto

Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.

"A mis padres y hermanos,

...por su apoyo.

A mi esposa

... por su paciencia

"A mis maestros

...por su enseñanza.

"A mis compañeros

...por su fraternidad.

"A mis pacientes,

...por su confianza"

"EL QUE TRABAJA CON LAS MANOS ES UN ARTESANO

EL QUE TRABAJA CON LA MENTE ES UN CIENTÍFICO

EL QUE TRABAJA CON EL CORAZÓN ES UN ARTISTA

EL QUE TRABAJA CON LAS MANOS, LA MENTE Y EL CORAZÓN ES UN CIRUJANO

ÍNDICE

I.- Resumen	6
II.- Marco teórico.....	8
2.1.- Introducción	
2.2.- Antecedentes	
2.3.- Justificación	
III.- Hipótesis	22
IV.- Objetivos	23
4.1.- General y específico	
V.- Material y métodos	24
5.1.- Tipo de estudio	
5.2.- Diseño	
5.3.- Criterios de inclusión y exclusión	
5.4.- Variables	
5.5.- Cronograma	
VI.- Metodología	27
VII.- Consideraciones éticas	28
VI.- Resultados	29
VII.- Discusión	37
VIII.- Conclusión	39
IX.- Bibliografía	40

CAPÍTULO I

RESÚMEN

Antecedentes: El papel pronóstico de la relación de ganglios linfáticos en el carcinoma periampular todavía no está claro. Se encontró en la literatura estudios en donde se realizó la relación del número de ganglios positivos entre el número total de ganglios en pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía más linfadenectomía estándar investigando el impacto de ésta relación teniendo como factor pronóstico de importancia.

Material y sujetos: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron 108 pacientes que reunieron los criterios de inclusión como población del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de Enero del 2000 a Marzo del 2015,. El objetivo primario fue demostrar el impacto clínico de la relación de ganglios linfáticos como factor pronóstico en la resección de cáncer periampular.

Resultados: Se incluyeron 108 pacientes con una distribución por género de 54 (50%) mujeres y 54 (50%) hombres. La edad media fue de 55.8 años (32 a 79 años). Dentro de los factores de riesgo que tienen impacto como riesgo relativo en la evolución de la enfermedad se encontró que se asoció al tabaquismo en el 31.5% y alcoholismo en el 37 %. Un gran porcentaje de los pacientes 79% (86) tuvieron ictericia en el momento de presentación y al diagnóstico inicial.

En el análisis de los factores intraoperatorios se demostró un tiempo operatorio promedio de 7.058 horas (3 a 10,5 horas), una pérdida sanguínea estimada de 741 ml (100 ml- 2L). Se realizó transfusiones de manera intraoperatoria en el 51,9 % (56) que requirieron un concentrado de glóbulos rojos. Se realizaron pancreatoduodenectomía tipo Whipple en el 50% de los pacientes y Preservadora de píloro en el 50% de los pacientes. El tipo de anastomosis que se realizó fue

pancreatoyeyuno anastomosis en 92 (85.2%) y pancreatogastro anastomosis en 16 (14.8%). la resección quirúrgica se logro sin evidencia de lesión microscópica en el 94.4%. Las complicaciones postoperatorias que se identificaron fueron: infección de herida quirúrgica, fistula biliar, fistula intestinal. La fistula pancreática se identifico en 24 pacientes (22.2%) dentro los cuales solo el 9.3% requirió reintervención quirúrgica, el resto se manejó con tratamiento conservador. Con respecto a la estadificación TNM en base a la 7^a. Ed. de la AJCC (2010) fueron tumores T1 (13%), T2 (46 %), T3 (37%), T4 (1.9%). Se identificaron metástasis ganglionares en el 31.5%. La descripción patológica de la muestra definitiva demostró el grado histológico mas frecuente fue moderadamente diferenciado en 42.6%, invasión linfovascular en el 27.8%, invasión perineural en el 24.1%. Se manejo con tratamiento adyuvante a base de quimioterapia y radioterapia en 44 pacientes (40.7%) y en el 42% no recibió ningún tratamiento adyuvante. Se identificó el 24% de recurrencia locoregional.

De acuerdo al análisis univariado y multivariado relacionando todas las variables que se mencionaron previamente se identificó como factores pronósticos de importancia: las metástasis ganglionares, invasión linfovascular e invasión perineural y el índice de relación de ganglios linfáticos el cual presentó un impacto en la supervivencia global en pacientes con relación menor a 0.1 con una supervivencia de 46 meses con contra de 33 con relación a mayor de 0.1

Conclusiones: Este estudio ha confirmado que un índice de relación de ganglios > 0,1 junto con invasión linfovascular y perineural son factores pronósticos independientes para determinar la supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a resección de tumores periampulares. El índice de relación de ganglios linfáticos fue la variable de pronóstico más importante para la supervivencia y debe ser calculado para cada paciente .

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de periampular (CP) sigue representando un desafío clínico. En los últimos 10 años se han producido avances importantes en los conocimientos sobre alteraciones genéticas, biología tumoral así como en el abordaje diagnóstico y tratamiento. Si bien estos conocimientos no han tenido un impacto significativo sobre el manejo clínico de los pacientes por lo que se recomienda un enfoque multidisciplinario. El CP es la 4ta causa de mortalidad. El único tratamiento curativo es la resección quirúrgica, sin embargo solamente el 20% de los pacientes son candidatos al momento del diagnóstico con supervivencias bastante pobres aún con terapias adyuvantes. La afección ganglionar se desarrolla en el 60% con CP y ha sido descrito como uno de los factores pronósticos, sin embargo el factor más determinante son los márgenes de la resección.

A pesar de los recientes avances en las técnicas quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia, el pronóstico de los pacientes con ganglios linfáticos positivos sigue siendo insatisfactoria. Debido a estas circunstancias el CP es todo un reto para el Cirujano Oncólogo. El Instituto Nacional de Cancerología de México como entidad líder y de vanguardia en el tratamiento de los tumores pancreáticos incrementando esfuerzos con el fin de contar con un equipo multidisciplinario capaz de tomar las mejores decisiones y selección adecuada del paciente que se beneficiará para prolongar los porcentajes de supervivencia. El resultado de la implementación de estos esfuerzos ha incrementado el número de pacientes llevados a resección por lo que decidimos conocer Cuál es el impacto clínico de la relación de ganglios linfáticos como factor pronóstico en la resección de carcinoma periampular.

2.2 ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA.- En Estados Unidos, aproximadamente 53.070 pacientes son diagnosticados con CP cada año. El CP es la cuarta causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. A nivel mundial es la octava causa de muerte en hombres (138.100 muertes al año) y el noveno en mujeres (127.900 muertes al año). La mayor incidencia se informó entre los maoríes de Nueva Zelanda, los nativos de Hawái y la raza negra. La enfermedad es poco frecuente antes de los 45 años pero la incidencia aumenta bruscamente a mayor edad. Es mayor en hombres que en las mujeres (relación hombre mujer 1,3: 1). ⁽¹⁾ En México se estima ocurren más de 5 000 casos de CP cada año; en cuanto a la mortalidad, se notifican más de 3 100 defunciones anuales lo que representa una tasa de 4.8 por cada 100 000 personas, se encuentra en el lugar 34 por incidencia, pero en el 7 como causa de mortalidad. ⁽¹⁾

FACTORES DE RIESGO NO HEREDITARIOS

Los factores de riesgo para CP son edad, tabaquismo, alcohol, dieta, obesidad, diabetes mellitus, pancreatitis crónica. La incidencia de CP aumenta con la edad con una edad media de 60 años al diagnóstico. El factor de riesgo más común es el tabaquismo. Los análisis de 12 estudios de mostraron que los fumadores tienen un riesgo de 2,2 de CP en comparación con los no fumadores. Aproximadamente 25% de los CP son atribuibles al consumo de cigarrillos. Existen más de 60 productos químicos identificados como carcinógenos de estos componentes rápidamente absorbidos en el tracto digestivo superior lo que predispone al CP a través de causar mutaciones genéticas en las células pancreáticas. ⁽²⁾ Otro factor de importancia es el alcoholismo teniendo una mayor incidencia de CP predisponiendo a pancreatitis crónica. Se ha demostrado que el acetaldehído es un químico que juega un papel importante en la carcinogénesis, sin embargo el mecanismo exacto que

vincula el consumo de alcohol y CP no ha sido completamente definido. El consumo excesivo de alcohol (6 bebidas por día) se ha asociado con un mayor riesgo de CP con un riesgo de 1,46 en comparación con el consumo muy bajo (menos de 1 bebida por día). ⁽³⁾

Los hábitos alimentarios, en particular las dietas altas en grasa dieron como resultado un aumento significativo de la colecistoquinina la cual se asocia frecuentemente con el desarrollo de émbolos tumorales intravasculares que se correlaciona con un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A). ⁽⁴⁾ La diabetes mellitus 2 se asocia con un mayor riesgo de CP, en los pacientes con diabetes tipo 2 de mas de 10 años de evolución tienen un riesgo de 1,51 aumentó el riesgo de CP en comparación con no diabéticos. Además la diabetes puede ser el primer síntoma de CP ya que hasta el 1% de diabéticos son diagnosticados con CP dentro de los 3 primeros años lo que sugiere que la diabetes de nueva aparición podría ser un indicio de diagnóstico temprano de CP. ⁽⁵⁾ La pancreatitis crónica eleva el riesgo de CP. Un análisis de 10 estudios demostró que los individuos con antecedentes de pancreatitis crónica tienen un riesgo de 2,71 mayor riesgo de CP. ⁽⁶⁾

FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS

Los factores de riesgo hereditarios se atribuyen del 5 al 10 % de los pacientes con CP. El riesgo de desarrollar CP con historial familiar es entre 1.5 y 13 de riesgo. Los estudios sugieren que entre el 3 y el 16 % de los pacientes tienen un síndrome genético conocido. Las familias con síndromes hereditarios de cáncer de páncreas se consideran de alto riesgo. Existen condiciones hereditarias que aumentan el riesgo de padecer CP como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), cáncer de colon hereditario sin poliposis (síndrome de Lynch), síndrome de Von Hippel Lindau, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome hereditario mama/ ovario y síndrome de melanoma familiar. A continuación se mencionan los que tienen mayor riesgo relativo para desarrollar CP. ⁽⁷⁾

1.- Pancreatitis Hereditaria: Es un trastorno autosómico dominante que representa una pequeña fracción de los casos de pancreatitis crónica. El riesgo acumulado en los miembros de la familia afectados fue de 10, 19, y 54% a 50, 60 y 75 años, respectivamente. Se asocia con mutaciones del gen de la serina proteasa 1 (PRSS1) en el cromosoma 7q35. El riesgo de desarrollar CP fue de 18 veces mayor cuando se vieron afectados dos o más familiares de primer grado y 57 veces mayor con tres o más afectados miembros de la familia. ⁽⁸⁾

2.- Cáncer de mama hereditario: Se caracteriza por la presencia de mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados con un mayor riesgo de CP. Las mutaciones en BRCA2 se encuentran alrededor del 12 al 17% de los pacientes. ⁽⁹⁾

3.- Síndrome de Peutz-Jeghers: La mutación en el gen STK11 se ha asociado con un riesgo de CP del 36%. ⁽¹⁰⁾

PATOLOGÍA- Existen múltiples neoplasias originadas del páncreas. Las neoplasias pueden dividirse en tumores sólidos y quísticos. El adenocarcinoma ductal de páncreas representa el 85% de todos los tumores pancreáticos. Son generalmente sólidos y producen afección de los nervios y extensión a los espacios perineurales con tendencia a invadir los espacios linfáticos y vasculares generando mayor afección a ganglionar regional. Como resultado de esto, en el momento del diagnóstico ya se han extendido más allá de la glándula y no son susceptibles de resección quirúrgica. Otra característica histológica importante de los adenocarcinomas ductal es que provocan una intensa reacción desmoplásica la cual se compone de fibroblastos, células inflamatorias, células endoteliales y una matriz extracelular compleja. De los subtipos de adenocarcinoma ductal la mayoría comparten un mal pronóstico con excepción de los carcinomas de coloides que tienen un mejor pronóstico. ⁽¹¹⁾

El desarrollo del CP es una progresión del cambio del epitelio que implica la activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores y la desregulación del ciclo celular. Existen lesiones preinvasivas de las neoplasias pancreática. Estas son: neoplasia intraductal papilar mucinosa que se compone de células neoplásicas productoras de mucina que crecen en el conducto pancreático principal o en una de sus ramas principales. La neoplasia quística mucinosa la cual se caracteriza por que no se conecta al sistema ductal pancreático y se puede clasificar en tres categorías (benigno, borderline y malignos). La neoplasia intraepitelial pancreáticas (PanIN) es el precursor más común de CP propuesto por Klimstra y Longnecker como un "estándar de oro" para la descripción de las lesiones no invasivas. El PanINs son lesiones microscópicas que inician en los conductos pancreáticos de pequeño calibre (<5mm) y se clasifica en 4 etapas acompañadas de alteraciones genéticas. Los PanIN de bajo grado (PanIN-1A / PanIN-B) son lesiones epiteliales planas o papilares, que se caracterizan por las células epiteliales con forma columnar y núcleos uniformes orientadas basalmente, la activación de mutaciones de KRAS ocurren en primer lugar (en PanIN-1 lesiones). El KRAS se asocia con adenocarcinoma invasivo a través de la regulación de la división, diferenciación y apoptosis de las células pancreáticas. La alteración de guanosina trifosfatasa (GTPase) muestra un aumento de la actividad de Ras GTP. La activación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) / Akt aumenta la proliferación celular, supervivencia, y síntesis de proteínas en CP. En comparación con PanIN-1, el PanIN 2 son lesiones presentan mayor atipia nuclear, incluyendo la pérdida de la polaridad nuclear. La inactivación del gen / CDKN2A p16INK4A se produce por lo general en PanIN-2. Este gen supresor de tumores p16 codifica la proteína que se une a la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (Cdk4 / 6) y el ciclo celular en la fase G1. La pérdida del inhibidor de quinasa detiene la apoptosis. PanIN-3 son lesiones de pequeños grupos de células epiteliales con pleomorfismo nuclear y alto índice mitótico. La lesión es una forma no invasiva,

conocida como "carcinoma in situ" de adenocarcinoma ductal. En la progresión de PanIN- 3 al adenocarcinoma, se detecta acumulación de alteraciones genéticas, como la mutación de TP53, DPC4, y BRCA2. Otros genes supresores de tumores son DPC4 y Tp53. Las mutaciones en BRCA2 causan un mayor riesgo de CP. El CP puede presentar metástasis tempranas extendiéndose hacia los ganglios linfáticos regionales seguidos por el hígado y cavidad peritoneal. Las Metástasis a los pulmones, huesos y cerebro es inusual. ⁽¹²⁾

CUADRO CLÍNICO

Desafortunadamente la mayoría de CP no presenta síntomas tempranos. La aparición de manifestaciones clínicas por lo general indican una etapa avanzada. Los síntomas más frecuentes son: pérdida de peso, dolor abdominal e ictericia. Estos síntomas no son específicos de CP y varía por la localización del tumor. El tumor en la cabeza páncreas (75%) produce síntomas como pérdida de peso, ictericia sin dolor. Si el cáncer se encuentra en el cuerpo / cola del páncreas generalmente presentan dolor abdominal. Se pueden producir síndromes para neoplásicos como el síndrome de Trousseau el cual es secundario a la producción de productos químicos que alteran la coagulación formando trombos en los vasos sanguíneos. ⁽¹³⁾

DIAGNÓSTICO

Marcadores tumorales. El más utilizado es el CA 19-9 el cual es un antígeno de Lewis. Puede ser útil en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia, detección temprana de recurrencia e incluso en el pronóstico. El papel de CA19-9 en el diagnóstico CP no es concluyente a pesar de que es el más utilizado y adoptado habitualmente ya que valores elevados de CA19-9 se han encontrado en otros tumores gastrointestinales y de ovario, así como enfermedades no malignas. La inflamación crónica puede inducir elevación de CA 19-9 a través de la fibrosis

patológica, ésta puede ser la razón por la cual es elevado el CA19-9 en otras patologías. Además, no puede ser elevado en 10% de los caucásicos incluso ya que son Lewis-negativo. Otro marcador utilizado es el antígeno carcinoembrionario (ACE). Un aumento del nivel de ACE se asocia con adenocarcinoma, incluyendo el cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de estómago. La sensibilidad y especificidad de ACE en CP es de 83 % y 69%. El nivel de ACE tiene correlación significativa con el tamaño del tumor, la diferenciación del tumor y metástasis de hepáticas. El marcador osteopontin (OPN) es uno de las más recientes biomarcadores que han demostrado potencial para CP. Es un sialoproteína altamente fosforilada. Las citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α , IL-1 β , y la angiotensina II) regulan al alza la expresión de OPN. Se han encontrado niveles elevados de OPN en una variedad de cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de estómago y CP. Otro marcador es el MIC-1 miembro de la familia de TNF- β . En comparación con el CA 19-9, MIC-1 parece tener una mejor sensibilidad; sin embargo, tiene menor especificidad para diferenciar la pancreatitis de CP. En el futuro, se investigarán mayor número de marcadores tumorales que presenten mayor eficacia y ayudar en el diagnóstico temprano. ⁽¹⁴⁾

Imagen. El diagnóstico radiológico del CP ha mejorado significativamente con las técnicas de imagen como la ecografía transabdominal (US), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET) CT, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y EUS. Las lesiones pancreáticas menores de 3 cm presenta una sensibilidad (67%) y especificidad (40%). Los nuevos métodos en el desarrollo de la TC, incluyendo multidetectores, contraste intravenoso han demostrado ser prometedores en la detección y estadificación del CP. La TC helicoidal puede detectar masas superiores a 2 cm con una sensibilidad de 78- 100%. A pesar de algunas desventajas de la TC como una considerable exposición a la

radiación y el potencial de nefropatía inducida por contraste, sigue siendo el Gold estándar para el diagnóstico y la estadificación. La RM se considera superior a la TC en detección de pequeños tumores de cabeza del páncreas, además la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) puede delinear el sistema ductal pancreático de forma no invasiva utilizándose como una herramienta de diagnóstico para pacientes con enfermedad biliar pancreática sospechosa. El PET-CT con flúor-18 fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) se ha utilizado para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de cáncer después del tratamiento. Se puede detectar la actividad metabólica y evaluar la respuesta a la radioterapia. Otra técnica importante en el diagnóstico es la CPRE. Proporciona visualización directa del sistema de conducto pancreático y la bilis con alteraciones morfológicas, como la estenosis y dilatación. La sensibilidad de la CPRE con respecto al diagnóstico de CP es del 70% y su especificidad del 94%. Por otra parte, durante la CPRE, podemos evaluar células para el examen patológico.. Las tasas de precisión de biopsias por aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica (FNA) son de más del 80%. Por otra parte, la USE es crítica para la estadificación preoperatoria del tumor de la cabeza del páncreas en virtud de la determinación de las inmediaciones de los vasos sanguíneos y los ganglios linfáticos. ⁽¹⁵⁾

ESTADIFICACIÓN

Una vez establecido el diagnóstico de CP, el siguiente paso es establecer la etapa clínica para determinar el tratamiento. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) sistema de clasificación que incluye la clasificación TNM, es el más utilizado para estadificar el CP. Los pacientes con PC se pueden dividir en "resecable", "límitrofes," y "no resecables. Las etapas resecables son las etapas I y II. El diagnóstico diferencial se centra en la definición de la relación del tumor con los grandes vasos y en la identificación de enfermedad metastásica y extra regional. En ausencia de enfermedad metastásica, la relación del tumor a las estructuras vasculares mayores

adyacentes define la resecabilidad. Estos criterios incluyen la arteria mesentérica superior (SMA), el tronco celíaco, la mesentérica superior y la vena porta (SMV PV). Los pacientes que no tienen afectación de los vasos o que sólo tienen participación focal de la confluencia SMV-PV se considera resecable, mientras que los pacientes cuyos cánceres afectan arterias o tienen una participación más amplia de la confluencia SMV-PV se clasifican como estadio clínico III. En los últimos años, se ha llegado a un acuerdo en que los pacientes sin metástasis a distancia pero con afección de los vasos ($> 180^\circ$ de la vena mesentérica superior vena / portal, $<180^\circ$ de la arteria mesentérica superior, la oclusión o deformación de un segmento corto) se consideran como el grupo "límite". Aunque la resección de tumores borderline es probable que sea técnicamente posible, la probabilidad de un margen positivo es alto y se recomienda la terapia neoadyuvante para este grupo de pacientes con la intención de esterilizar el margen de las células cancerosas viables. La afección mayor de 180 grados de cualquiera de estas arterias se define como encasillamiento y se considera localmente avanzado no resecable. La resección de estos tipos de cáncer no es posible o resultaría en una resección R2. ⁽¹⁶⁾

TRATAMIENTO

El CP es una enfermedad compleja y los pacientes se tratan mejor por un equipo multidisciplinario. Los pacientes en estadio I / II deben ser sometidos a resección quirúrgica seguida de terapia adyuvante. Los pacientes en estadio III límite se deberán someter a terapia neoadyuvante antes de la resección. Los pacientes con estadio III con enfermedad localmente avanzada deben ser tratados con quimioterapia y / o quimio radioterapia. Los pacientes en estadio IV con buen estado general pueden recibir terapia sistémica y aquellos en malas condiciones generales se debe ofrecer mejor soporte médico. ⁽¹⁷⁾

La mejor oportunidad de supervivencia a largo plazo para los pacientes con CP localizado es la resección completa. Debido a que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad localmente invasiva y micro metástasis en el momento de la cirugía, el riesgo de recurrencia, tanto local como sistémica después de una resección es alta. La resección pancreática se asocia con una morbilidad del 40% y mortalidad del 2%. La mediana de supervivencia para reseccionados es de 17 a 27 meses y la supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 20%.⁽¹⁸⁾

Cirugía: La operación requerida para un paciente depende de la localización del tumor. Tumores que se localizan en la cabeza del páncreas requieren un pancreaticoduodenectomía, mientras que los localizados en la cola requieren una pancreatectomía distal. Las lesiones localizadas en el cuello y el cuerpo pueden requerir un pancreaticoduodenectomía, pancreatectomía distal o, en raras ocasiones, pancreatectomía total. La pancreaticoduodenectomía tiene 3 fases generales: 1) la exploración para evaluar la propagación oculta no identificada en las imágenes preoperatorias; 2) la resección del tumor y 3) la reconstrucción. La cirugía inicia con una inspección cuidadosa de la superficie peritoneal para valorar implantes. El hígado es inspeccionado visualmente para las lesiones superficiales y profundas. La ecografía intraoperatoria se puede usar para evaluar el parénquima hepático. Los pacientes con alto riesgo de diseminación peritoneal basado en hallazgos de la TC o CA19-9 elevado deben ser sometidos a laparoscopia inicial. La segunda fase es la resección de la cabeza del páncreas, el duodeno, el colédoco distal y la vesícula biliar. En una pancreatoduodenectomía estándar el estómago se divide proximal al antro y en una pancreatoduodenectomía preservadora de píloro la primera porción del duodeno se secciona distal al píloro. En la tercera fase basada en la reconstrucción, restableciendo la continuidad con 3 anastomosis con: pancreatoyeyunostomía, hepatoyeyunostomía, y gastroyeyunostomía.⁽¹⁹⁾

Complicaciones quirúrgicas: A través de la década de 1970, la tasa de mortalidad asociada a una pancreatoduodenectomía era del 30%. Esto se ha reducido a menos de 2% en los siguientes 3 décadas. Estos resultados se ha demostrado ser significativamente mejores en centros de alto volumen, sin embargo la tasa de morbilidad se ha mantenido entre 30% y 45%. La complicación más común postoperatorio es el retraso en el vaciamiento gástrico que ocurre en 15% de los pacientes, seguido de infección de la herida (8%), fístula pancreática (5%), absceso abdominal (4%), colangitis (2%), sepsis (2%), fuga de bilis (2%) y otras complicaciones que se producen en menos de 2%. ⁽¹⁹⁾

Resultados de la cirugía: En una de las series más grande de pancreatoduodenectomía, la mediana de supervivencia fue de 18 meses y la supervivencia a los 5 años fue del 18%. Los factores que afectaron negativamente a la supervivencia fueron el tamaño del tumor más de 3 cm (HR 51,6; p <.001), el margen de resección positivo (HR 51.6; p <0,001), el grado histológico (HR 51.6; P < .001) y metástasis ganglionares (HR 51.3; P5.05). ⁽²⁰⁾

Terapia adyuvante: Aunque la cirugía ofrece la única posibilidad de curación, la mayoría de los pacientes sometidos a resección tienen alta posibilidad de recurrencia locoregional o sistémica por lo que la terapia adyuvante se indica para disminuir el riesgo. Se inicia 1 o 2 meses después de la cirugía para permitir la recuperación total del paciente. A pesar de que ningún régimen ha demostrado ser más eficaz que otros. El beneficio de la quimioterapia adyuvante sistémica se evaluó en los ensayos CONKO y ESPAC estableciendo tanto 5-FU y gemcitabina como opciones eficaces para quimioterapia adyuvante. Otra opción de tratamiento adyuvante es la Quimiorradioterapia con dosis de 45Gy dirigida al lecho quirúrgico, anastomosis y ganglios regionales adicionando un boost

de 5 a 15 Gy durante el período de 6 meses la cual está indicada en pacientes con resecciones R1 (microscópicamente positivos).⁽²¹⁾

Factores pronósticos: Existen varios factores pronósticos se han demostrado para la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con CP como el tamaño del tumor, grado histológico, los márgenes de resección, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Estudios recientes han demostrado la importancia pronóstica del recuento total de los ganglios linfáticos, el número total de ganglios linfáticos positivos y la relación de los ganglios linfáticos (la relación entre el número de ganglios linfáticos positivos en el número total de ganglios linfáticos examinados). Además, algunos autores han informado de que la LNR es un mejor predictor de supervivencia que linfático estado de los ganglios solos.⁽²²⁾

CARCINOMA DE ÁMPULA DE VÁTER

El Carcinoma de la ampulla de Vater (CAV) se define como una neoplasia maligna que implica la papila de Vater, una región compleja compuesta de 3 estructuras anatómicas distintas: el conducto biliar común, el conducto pancreático, y el duodeno. Es una neoplasia relativamente poco frecuente, la incidencia es de 4 a 4.8 casos por millón de habitantes o del 0,2% entre todos los carcinomas gastrointestinales El carcinoma de la ampulla de Vater es uno de los tumores malignos más comunes periampulares para el cual los pacientes reciben resección quirúrgica con pancreaticoduodenectomía y disección ganglionar.⁽²³⁾

En comparación con los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, los pacientes con CAV tienen un mejor resultado que puede contribuir a una aparición más temprana de los síntomas obstructivos y el comportamiento del tumor más favorable. Muchos estudios han propuesto diversos factores pronósticos después de la cirugía, pero la mayoría de estos estudios tiene un número

relativamente pequeño de pacientes y se realiza en un solo instituto. De los cuáles se han documentado como: márgenes de resección positivos, tamaño del tumor, afectación ganglionar, diferenciación histológica, invasión perineural y linfática. ⁽²⁴⁾

Recientemente, el número de ganglios linfáticos metastásicos y la relación de los ganglios linfáticos en el CAV también ha sido investigado. Huytuk et al fueron los primeros en observar que un índice de relación de ganglios se asoció significativamente con un mal pronóstico en 75 pacientes con CAV llevados a resección. ⁽²⁵⁾ Sin embargo, otros estudios han informado resultados insignificantes en el análisis multivariado sin impacto en la supervivencia global.

2.3 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con carcinoma periampular presentan mal pronóstico con una supervivencia a 5 años de aproximadamente 10 a 20%, incluso posterior a la resección quirúrgica. El advenimiento de nuevas técnicas en cirugía, radioterapia así como quimioterapia han logrado presentar un ligero aumento en la supervivencia global.

En el Instituto Nacional de Cancerología de México, la mayoría de pacientes se presenta en estadios clínicos localmente avanzados o metastásicos, lo cual se hace el esfuerzo multidisciplinario para ofrecer la mejor opción de tratamiento para el paciente.

La identificación de indicadores pronósticos de progresión en cáncer forma una parte significativa de investigación; esto ha permitido estratificar y subsecuentemente mejorar la selección de pacientes para resecciones potencialmente curativas. En pacientes con otros tipos de cáncer gastrointestinal, el número de ganglios cosechados, el número de ganglios metastásicos y la relación de ganglios examinados, ha demostrado tener un impacto clínico en términos de supervivencia global y periodo libre de enfermedad por ser factores pronósticos importantes por lo que nos propusimos en el presente estudio evaluar en la población del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de cáncer de páncreas que fueron llevados a procedimiento quirúrgico conocer el impacto clínico de la relación de ganglios linfáticos como factor pronóstico en la resección de carcinoma periampular

CAPÍTULO III

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

“¿Cuál es el impacto clínico de la relación de ganglios linfáticos como factor pronóstico en la resección de carcinoma periampular?”

3.1 HIPÓTESIS VERDADERA

La relación de ganglios mayor a 0.1 presenta peor pronóstico y menor supervivencia global

3.2 HIPÓTESIS NULA

La relación de ganglios mayor a 0.1 no presenta peor pronóstico y no impacta en la supervivencia global

CAPÍTULO IV

4.1 OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la relación de ganglios (totales/positivos) como factor pronóstico en los pacientes con carcinoma periampular que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características demográficas en pacientes con carcinoma periampular manejado con cirugía en el instituto nacional de cancerología.
2. Describir la experiencia en el tratamiento del cáncer periampular con pancreatoduodenectomía con propósito curativo en el periodo comprendido del 1º. De enero de 2000 al 01 de Marzo de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología, México.
3. Valorar morbilidad perioperatoria y complicaciones postoperatorias
4. Identificar factores patológicos que impactan como factor pronostico en la supervivencia global

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODO:

5.1 TIPO DE ESTUDIO: Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, analítico.

5.2 DISEÑO

Lugar: Instituto Nacional de Cancerología de México.

Período: Enero del año 2000 a Marzo del año 2015.

Universo: Se realizó una revisión de expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico de carcinoma periampular del periodo del 01 de Enero del 2000 al 1 de marzo del 2015 que fueron sometidos a tratamiento quirúrgicos con intenciones curativas.

5.3 MUESTRA: Se incluyeron 108 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 años en adelante
- Pacientes de cualquier sexo
- Cáncer de ampulla de vater
- Tratados en el Instituto Nacional de cancerología con seguimiento

Criterios de exclusión:

- • Pacientes con estado funcional bajo.
- • Pacientes paliativos
- • Pacientes con segundos primarios

Criterios de eliminación

- Expedientes incompletos
- Abandono de seguimiento

5.4 VARIABLES

Variables	
Sexo	Invasión del tumor (pT) In situ T1, T2, T3, T4
Tabaquismo	Metástasis ganglionares
Alcoholismo	Grado histológico Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado In situ
Ictericia	Invasión linfovascular
Tipo de cirugía Whipple clásico Preservadora de píloro	Invasión vascular venosa
Tipo de anastomosis Pancreatoyeyuno pancreatogastro	Invasión perineural
Transfusión	Invasión perineural
Infección herida qx	Resección R0 R1
Fístula pancreática	Recurrencia
Fístula intestinal	Vivo sin enfermedad Muerto con enfermedad Vivo sin enfermedad Muerto sin enfermedad
Fístula biliar	Adyuvancia
Reoperación	Recurrencia

5.5 CRONOGRAMA

Actividad	Enero 2016	Febrero 2016	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016
Identificación del problema							
Consulta Bibliográfica	X						
Construcción del marco teórico							
Protocolo terminado		X					
Aprobación del protocolo			X				
Recolección de datos, procesamiento de los mismos y análisis final			X	X	X	X	
Presentación del estudio e informe final							X

CAPÍTULO VI

METODOLOGÍA

Se realizó una recopilación de expedientes correspondientes al período del 1 de enero del 2000 al 1 de marzo del 2015 de todos los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico de carcinoma periampular que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico.

Se realizó un análisis basado en estadística descriptiva utilizando el programa SPSS-IBM versión número 21 para las variables cuantitativas empleando medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes. Se determinó la muestra por conveniencia.

Se realizó regresión logística múltiple para verificar la relación de ganglios totales entre ganglios positivos. Se utilizó Kaplan-Meier para supervivencia global.

Procesamiento: Programa SPSS-IBM versión número 21 para la elaboración de base de datos, tablas de frecuencia y cruce de variables.

Análisis: Los resultados se expresaron en porcentajes. Se elaboraron tablas de frecuencia y correlación de variables. Obteniendo de esta forma valor de Chi cuadrado y valor de $p < 0.05$ para considerar significancia estadística a través del programa estadístico SPSS y programa ETI-INFO 7.1.2. Se utilizaron medidas de tendencia central como la Moda, Media y la mediana y medidas de dispersión como Mínimo y Máximo.

CAPÍTULO VI

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio es descriptivo, se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en Octubre de 2000.

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgos para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y por ser un estudio retrospectivo descriptivo, se considera un estudio sin riesgos para los pacientes,

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Se realizó una base de datos durante el periodo establecido de 147 pacientes de los cuales se realizó una eliminación de 39 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 108 pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma periampular tratados con pancreatoduodenectomía con un número de ganglios disecados igual o mayor a 12 en el periodo del estudio.

De esta cohorte presenta una distribución por género de 54 (50%) mujeres y 54 (50%) hombres. La edad media fue de 55.8 años con un rango de 32 a 79 años. Dentro de los factores de riesgo que tienen impacto como riesgo relativo en la evolución de la enfermedad se encontró que se asoció al tabaquismo en el 31.5% y a alcoholismo en el 37 %. Un gran porcentaje de los pacientes 79% (86) presentaron ictericia al momento del diagnóstico inicial. (Tabla1)

Variable	Frecuencias, n (%)
Sexo	
Masculino	54 (50)
Femenino	54 (50)
Tabaquismo	
No	74 (68.5)
Si	34 (31.5)
Alcoholismo	
No	68 (63)
si	40 (37)
Ictericia	
No	22 (20.4)
Si	86 (79.6)

En el análisis de los factores intraoperatorios demostró un tiempo operatorio promedio de 7.058 horas con un intervalo de 3 a 10,5 h, una pérdida de sangre estimada de 741 ml (intervalo de 100 ml- 2L). Se realizó transfusiones de manera intraoperatoria en el 51,9 % (56) que requirieron un concentrado de glóbulos rojos. Se realizaron pancreatoduodenectomía tipo Whipple en el 50% de

los pacientes y Preservadora de píloro en el 50% de los pacientes. El tipo de anastomosis que se realizó fue pancreatoyeyuno anastomosis en 92 (85.2%) y pancreatogastro anastomosis en 16 (14.8%). la resección quirúrgica se logro sin evidencia de lesión microscópica en el 94.4%. Las complicaciones postoperatorias que se identificaron fueron: infección de herida quirúrgica, fistula biliar, fistula intestinal. La fistula pancreática se identifico en 24 pacientes (22.2%) dentro los cuales solo el 9.3% requirió reintervención quirúrgica, el resto se manejó con tratamiento conservador.

(Tabla 2)

Tipo de cirugía	
Whipple clásico	54 (50)
Preservadora de píloro	54 (50)
Tipo de anastomosis	
Pancreatoyeyuno	92 (85.2)
pancreatogastro	16 (14.8)
Transfusión	
No	52 (48.1)
Si	56 (51.9)
Infección herida qx	
No	94 (87)
Si	14 (13)
Fistula pancreática	
No	84 (77.8)
Si	24 (22.2)
Fistula intestinal	
No	98 (87)
Si	14 (13)
Fistula biliar	
No	94 (87)
Si	14 (13)
Reoperación	
No	98 (90.7)
Si	10 (9.3)
Resección	
R0	102 (94.4)
R1	6 (5.6)

Con respecto a la estadificación TNM en base a la 7^a. Ed. de la AJCC (2010), fueron tumores T1 (13%), T2 (46 %), T3 (37%), T4 (1.9%). Se identificaron metástasis ganglionares en el 31.5%. La descripción patológica de la muestra definitiva demostró el grado histológico más

frecuente fue moderadamente diferenciado en 42.6%, invasión linfovascular en el 27.8%, invasión perineural en el 24.1%. (Tabla 3)

Invasión del tumor (pT)	
In situ	2 (1.9)
T1	14 (13)
T2	40 (46.3)
T3	40 (37)
T4	2 (1.9)
Metástasis ganglionares	
No	74 (68.5)
Si	34 (31.5)
Grado histológico	
Bien diferenciado	34 (31.5)
Moderadamente diferenciado	46 (42.6)
Poco diferenciado	26 (24.1)
In situ	2 (1.9)
Invasión linfovascular	
No	78 (72.2)
Si	30 (27.8)
Invasión vascular venosa	
No	102 (94.4)
Si	6 (5.6)
Invasión perineural	
No	82 (75.9)
Si	26 (24.1)

Se manejó con tratamiento adyuvante a base de quimioterapia y radioterapia en 44 pacientes (40.7%) y en el 42% no recibió ningún tratamiento adyuvante. Se identificó el 24% de recurrencia locoregional. (Tabla 4)

Adyuvancia	
No	46 (42.6)
QT	4 (3.7)
QTRT	44 (40.7)
RT	14 (13)
Recurrencia	
No	82 (75.9)
Si	16 (24.1)
Vivo sin enfermedad	70 (64.8)
Muerto con enfermedad	16 (14.8)
Vivo con enfermedad	18 (16.7)
Muerto sin enfermedad	4 (3.7)

Se realizó un análisis estadístico basado en estadística descriptiva con presencia de una supervivencia global con una media de 42.28 con una desviación estándar de 46.9. (tabla 5)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (años)	108	32	79	55.89	12.009
Supervivencia (Meses)	108	2	221	42.28	46.996
Tiempo quirúrgico (horas)	108	3.0	10.5	7.058	1.5886
Sangrado (ml)	108	100	2300	741.67	477.606
Estancia En UCI (días)	108	0	800	17.39	108.077
Estancia hosp (días)	108	0	60	18.37	11.864
Tamaño (cm)	108	.0	6.0	2.828	1.3769
Ganglios linfáticos examinados	108	0	41	15.31	9.056
Ganglios linfáticos positivos	108	0	16	1.20	2.661
LNI	108	.00	1.00	.0905	.21113
N válido (por lista)	108				

Al realizar una curva ROC el área bajo la curva fue 0.855, con un error estándar de 0.055 ($p < 0.001$, IC95% de 0.746 a 0.963), tomando como punto de corte 0.1 de relación ganglios +/-ganglios examinados la sensibilidad para la discriminación entre muerte y no muerte es de 87.5% con una especificidad de 87%. Por eso usamos este punto de corte de 0.1. Ahora, al dividir el grupo de estudio en dos grupos, con índice menor de 0.1 y mayor de 0.1 se representa en la siguiente tabla 6:

		INDICE GL				p
		MENOR A 0.1		MAYOR A 0.1		
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	
Sexo	Masculino	36	43.9%	18	69.2%	0.024
	Femenino	46	56.1%	8	30.8%	
Sobrevida	Vivo sin enfermedad	62	75.6%	8	30.8%	<0.001
	Muerto con enfermedad	2	2.4%	14	53.8%	
	Vivo con enfermedad	14	17.1%	4	15.4%	
	Muerto sin enfermedad	0	0.0%	0	0.0%	
	4	4	4.9%	0	0.0%	
Tabaquismo	No	54	65.9%	20	76.9%	0.290
	Si	28	34.1%	6	23.1%	
Alcoholismo	No	50	61.0%	18	69.2%	0.448
	Si	32	39.0%	8	30.8%	
Ictericia	No	18	22.0%	4	15.4%	0.469
	Si	64	78.0%	22	84.6%	
Tipo de cirugia	Whipple	42	51.2%	12	46.2%	0.653
	Preservador de piloro	40	48.8%	14	53.8%	
Tipo de anastomosis	Pancreato-yeyuno	70	85.4%	22	84.6%	0.925
	Pancreato-gastro	12	14.6%	4	15.4%	
Infeccion hqx	No	72	87.8%	22	84.6%	0.673
	So	10	12.2%	4	15.4%	
Fistula panceratica	No	58	70.7%	26	100.0%	0.002
	Si	24	29.3%	0	0.0%	
Fistula intestinal	No	72	87.8%	26	100.0%	0.062
	Si	10	12.2%	0	0.0%	
Fistula biliar	No	68	82.9%	26	100.0%	0.024
	Si	14	17.1%	0	0.0%	
Reoperacion	No	74	90.2%	24	92.3%	0.752

Terapia adyuvante	Si	8	9.8%	2	7.7%	<0.001
	No	42	51.2%	4	15.4%	
	QT	0	0.0%	4	15.4%	
	QTRT	28	34.1%	16	61.5%	
Recurrencia	RT	12	14.6%	2	7.7%	0.049
	No	66	80.5%	16	61.5%	
	Si	16	19.5%	10	38.5%	
Pt	0	2	2.4%	0	0.0%	0.001
	Pt1	14	17.1%	0	0.0%	
	Pt2	42	51.2%	8	30.8%	
	Pt3	24	29.3%	16	61.5%	
	Pt4	0	0.0%	2	7.7%	
Pn	Pn0	72	87.8%	2	7.7%	<0.001
	Pn1	10	12.2%	24	92.3%	
Grado histológico	G1	32	40.0%	2	7.7%	0.001
	G2	34	42.5%	12	46.2%	
	G3	14	17.5%	12	46.2%	
ILV	No	68	82.9%	10	38.5%	<0.001
	Si	14	17.1%	16	61.5%	
IV	No	82	100.0%	20	76.9%	<0.001
	Si	0	0.0%	6	23.1%	
IPN	No	66	80.5%	16	61.5%	0.049
	Si	16	19.5%	10	38.5%	
Resección	R1	2	2.4%	4	15.4%	0.012
	R0	80	97.6%	22	84.6%	

Se identificó que en los pacientes que presentaron índice de relación de ganglios menor a 0.1 representan el 75.6 % de vivos sin enfermedad, Los pacientes con índice de relacion de ganglio mayor a 0.1 representan diferencia significativa con una P <0.001 en los factores como: pacientes muertos por enfermedad en un 53.8%, en la estadificación se presentan con T3 en el 61.5%, en los factores patológicos se observó con grado de diferenciación 2 y 3, permeacion linfovascular en el 61.5% e invasion perineural en el 38.5%. además se presentó resección R1 en el 15.4% y en el tratamiento adyuvante estos pacientes recibieron QT/RT en el 61.5% y QT 15.4%. (tabla 7)

	INDICE GL							
	MENOR A 0.1				MAYOR A 0.1			
	Media	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	Media	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
Edad	56	79	32	12	54	76	32	13
Supervivencia (Mes)	46	221	2	52	31	95	9	26
Tiempo quirúrgico	7.2	10.5	3.0	1.6	6.5	9.0	4.6	1.4
Sangrado ML	754	2300	100	494	704	1800	200	428
Estancia (días)	20	60	0	13	13	26	8	5
Tamaño	2.6	6.0	.0	1.3	3.5	6.0	1.2	1.3
Ganglios linfáticos examinados	15	41	0	9	16	31	3	8
Ganglios linfáticos positivos	0	2	0	1	4	16	1	4

Usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariante , se analizaron los datos demográficos del paciente, los síntomas preoperatorios, factores operatorios, factores patológicos, índice de ganglios linfáticos y complicaciones postoperatorias de forma individual para determinar la asociación entre estos factores y la supervivencia. (tabla 8)

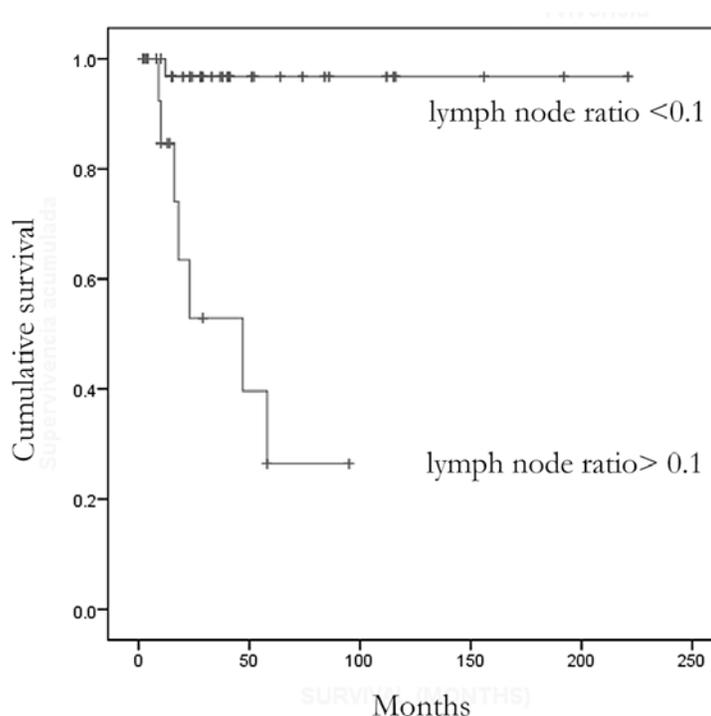
Analisis Univariado

Variable	Chi ²	Significancia	Intervalo de confianza al 95%
Índice de ganglio linfático	46.493	<0.001	31.634-61.351
Profundidad de invasión	3.245	0.256	0.268-3.987
Metastasis ganglionares	48.123	<0.001	33.378-62.868
Grado histológico	5.597	0.061	0.689-6.896
Invasión linfovascular	29.437	<0.001	14.598-32.698
Invasión perineural	13.482	<0.001	11.543-17.696
Recurrencia	33.295	<0.001	29.319-35.472
Margen positivo	0.735	0.391	0.689-3.269

Analisis Multivariado

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
LNIDIC	2.891	2.922	.980	1	.322	18.020	.059	5528.176
pN	-.658	2.945	.050	1	.823	.518	.002	166.460
Grado	-.180	.659	.075	1	.784	.835	.230	3.038
ILV	1.088	.837	1.688	1	.194	2.968	.575	15.317
IPN	3.327	1.109	9.006	1	.003	27.868	3.172	244.861
Resección	1.113	1.737	.410	1	.522	3.042	.101	91.569
Recurrencia	3.490	1.058	10.881	1	.001	32.790	4.122	260.815

De acuerdo al análisis univariado y multivariado relacionando todas las variables que se mencionaron previamente se identificó como factores pronósticos de importancia: las metástasis ganglionares, invasión linfocascular e invasión perineural y el índice de relación de ganglios linfáticos el cual presentó un impacto en la supervivencia global en pacientes con relación menor a 0.1 con una supervivencia de 46 meses con contra de 33 con relación a mayor de 0.1 (gráfica 1)



CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

En este estudio, se presentó una serie de 108 casos de CP que recibieron tratamiento quirúrgico en una sola institución y se reportaron los resultados del seguimiento a largo plazo (2000-2015) con una tasa de SG de 75.6%.

En numerosos estudios retrospectivos han informado sobre las variables clínicas y patológicas como factores pronóstico que impactan en la supervivencia global. Los factores identificados por estos análisis incluyen: tamaño del tumor, grado de diferenciación, los márgenes de resección, el índice de relación de ganglios linfático. Las metástasis ganglionares se ha considerado como uno de los factores pronósticos más importantes después de los márgenes de resección. A pesar de una considerable cantidad de estudios evaluando el pronóstico del estado ganglionar, el número de ganglios examinados, número de ganglios positivos e índice de relación de ganglios sigue siendo controversial. Como consecuencia, no está claro que parámetro utilizar en la práctica clínica para establecer un pronóstico o para evaluar tratamientos adyuvantes específicos. Las razones de este fenómeno son múltiples. En primer lugar, los parámetros relacionados con la disección ganglionar están influenciados por el número de los ganglios resecados y en segundo lugar por el número de ganglios identificados patológicamente.

No hay consenso establecido en el corte de la relación de ganglios pero en la revisión de la literatura se presentan rangos de 0,1 a 0.4. La mayoría de estos estudios no explican cómo se determinó el valor de corte óptimo. En nuestra estudio se utilizó el análisis con el modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar subgrupos pronósticos y se determinó el punto de corte menor de 0,1 fue más predictivo para recurrencia y supervivencia.

En primer lugar, hemos evaluado el valor pronóstico de las variables relacionadas con la disección ganglionar y se encontró que la relación de los ganglios linfáticos presentó un impacto en la supervivencia, a medida que la relación de ganglios linfáticos aumentó (mayor a 0.1), la supervivencia global disminuyó. Berger et al, en 2003, fueron los primeros en demostrar la importancia pronóstica de la relación de los ganglios linfáticos en el cáncer de periampular ⁽²⁵⁾ Pawlik et al. en su estudio de 906 pacientes analizados con reporte de resultados de mediana de supervivencia de los pacientes con un índice de relación de ganglios de $< 0,2$ fue de 33 meses que fue significativamente mayor que los 18 meses en los que tienen un $> 0,2$. ⁽²⁶⁾ Por otra parte con los hallazgos de Bhatti et al, demostraron que el índice de relación de ganglios es un marcador válido para la predicción de factores adversos tales como invasión vascular e invasión perineural. ⁽²⁷⁾

Se han reportado varias características patológicas, incluyendo diferenciación histológica, invasión vascular, linfática y perineural pueden estar asociadas con el pronóstico de CP. Sin embargo, sólo unas pocas series han discutido la invasión perineural como factor pronóstico del CP. Duffy et al informaron de una serie de 55 pacientes con un 21% de los pacientes con invasión perineural. Encontraron que la invasión perineural fue un factor pronóstico significativamente peor en comparación con el estado de los ganglios linfáticos (HR $\frac{1}{2}$ 20.151 vs HR $\frac{1}{4}$ 0.971; $P < 0,001$ frente a $P \frac{1}{4}$ 0.98). ⁽²⁸⁾

Nakai et al estudiaron una serie de 25 pacientes y encontraron invasión perineural en los especímenes resecados. En el análisis multivariado, se encontró que la invasión perineural fue el factor pronóstico más importante. ⁽²⁹⁾ Nuestro estudio reveló que la invasión linfovascular en el 61.5% e invasión perineural en el 38.5% era un factor de mal pronóstico pero su impacto fue menor que el índice de relación de ganglios linfáticos.

CAPÍTULO X

CONCLUSIONES

Este estudio ha confirmado que un índice de relación de ganglios $> 0,1$ junto con invasión linfovascular y perineural son factores pronósticos independientes para determinar la supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a resección de tumores periampulares.

El índice de relación de ganglios linfáticos fue la variable de pronóstico más importante para la supervivencia y debe ser calculado para cada paciente .

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:11-30.
- 2.- Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol.* 2012;23: 1880-1888.
- 3.- Lucenteforte E, La Vecchia C, Silvermand, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23: 374-382.
- 4.- Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis.* 2010;28:645-656
5. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92:2076-2083
- 6.- Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23:2964-2970.
- 7.- Evidence for a major gene influencing risk of pancreatic cancer. Klein AP, Beaty TH, Bailey-Wilson JE, Brune KA, Hruban RH, Petersen GM *Genet Epidemiol.* 2002;23(2):133.
- 8.- Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(6):442.
- 9.- L. Huang, C. Wu, D. Yu et al., "Identification of common variants in BRCA2 and MAP2K4 for susceptibility to sporadic pancreatic cancer," *Carcinogenesis*, vol. 34, no. 5, pp. 1001–1005, 2013.
- 10.- Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE *Am J Pathol.* 1999;154(6):1835.
- 11.- Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012; 21:418-429.
- 12.- T. Muniraj, P. A. Jamidar, and H. R. Aslanian, "Pancreatic cancer: a comprehensive review and update," *Disease-a-Month*, vol. 59, no. 11, pp. 368–402, 2013.

13.- Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. In: AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series, Fascicle 6. Washington, DC: American Registry of Pathology/Armed Forces Institute of Pathology; 2007.

14.- M. Tobi, M. Kim, D. H. Weinstein et al., "Prospective markers for early diagnosis and prognosis of sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 58, no. 3, pp. 744–750, 2013

15.- H. E. Adamek, J. Albert, H. Breer, M. Weitz, D. Schilling, and J. F. Riemann, "Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study," *The Lancet*, vol. 356, no. 9225, pp. 190–193, 2000.

16.- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York NY: Springer; 2010.

17.- Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, versión 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Comp Cancer Netw*. 2012;10:703-713.

18.- Hsu CC, Wolfgang CL, Laheru DA, et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:753-761.

19.- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1199-1210.

20.- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1073-1081.

21.- Shah AP, Strauss JB, Abrams RA. Review and commentary on the role of radiation therapy in the adjuvant management of pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:101-106.

22.- Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, et al. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol*. 2009;100:598–605doi: 10.1002/jso.21374.

23.- Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery*. 1995;117:247–253.

24.- Hurtuk MG, Hughes C, Shoup M, et al. Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies? *Am J Surg*. 2009;197:348–352doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.010.

25.- Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/ examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Amer Surg* 2004; 70(3): 235–240

26.- Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, Wolfgang C, Hruban RH, Schulick RD, Yeo CJ, Choti MA. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007; 141(5):610–618.

27.- Bhatti I, Peacock O, Awan AK, Semeraro D, Larvin M, Hall RI. Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 2010; 34(4):768–775

28.- Duffy JP, Hines OJ, Liu JH, et al. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *Arch Surg.* 2003;138:941–948 discussion 948–950. doi:10.1001/archsurg.138.9.941.

29.- Nakai T, Koh K, Kawabe T, et al. Importance of microperineural invasion as a prognostic factor in ampullary carcinoma. *Br J Surg.* 1997doi: 10.1111/j.1365-2168.1997.02791.x.