

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Oncología



“FACTORES PRONOSTICOS CLINICOPATOLOGICOS DE PACIENTES CON CANCER DE PANCREAS ETAPA III IRRESECABLE Y ETAPA IV EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL 2005 AL 2010. COHORTE HISTORICA”

**TESIS:
PARA RECIBIR TITULO DE ONCÓLOGO MEDICO**

Presentado por:

Dr. Roberto Mejía San Martín

Residente de 3er año de Oncología Médica CMN siglo XXI

Tel. 55193157

Correo: mejiasm78@hotmail.com

Asesor clínico.

Dr. Miguel Quintana Quintana

Adscrito al servicio de Oncología Médica.

Tel. 551421-6181

Correo: qquintanam@gmail.com

Asesor mitológico:

Dra. Yolanda Lizbeth Bautista Aragón

Adscrito al servicio de Oncología Médica

Tel. 5532338721

Correo: yolabau@hotmail.com



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Prólogo

El cáncer de páncreas sigue siendo una neoplasia con una alta tasa de mortalidad independientemente de su etapa clínica, en la actualidad aun no sea desarrollado un tratamiento que incremente el tiempo de supervivencia global. Sin embargo los esfuerzos colectivos para lograr disminuir su mortalidad no han tenido éxito. Datos más recientes sugieren que los resultados pueden mejorar con el tiempo, posiblemente relacionados con una mayor proporción de pacientes sometidos a cirugía en los hospitales de enseñanza y / o un mayor uso de la terapia adyuvante.

Alumno:

Dr. Roberto Mejía San Martín
Residente de 3er año de Oncología Médica CMN siglo XXI

Tutor:

Dr. Miguel Quintana Quintana
Adscrito al Servicio de Oncología Médica CMN SXXI

Profesor titular:

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe de servicio de Oncología Médica CMN SXXI

Dr. Gabriel González Avila
Director de educación e investigación en salud

ÍNDICE GENERAL

I. Resumen.....	IV
1. Introducción.....	5
2. Antecedentes.....	7
3. Planteamiento del problema.....	14
4. Justificación.....	15
5. Hipótesis.....	16
6. Pacientes y Métodos.....	16
o Diseño.....	17
o Variables.....	17
o Objetivos.....	18
o General y Específicos.....	18
o Muestra.....	19
o Características de la población en estudio.....	19
o Criterios de inclusión.....	20
o Criterios de exclusión.....	20
o Aspectos éticos.....	20
o Recursos.....	20
7. Resultados.....	21
8. Análisis e interpretación de resultados.....	22
9. Conclusión.....	26
10. Discusión.....	28
11. Aspectos éticos.....	29
12. Cronograma de actividades.....	29
13. Bibliografía.....	30
14. Anexos.....	33

Resumen:

El cáncer de páncreas exocrino es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos y sólo es superado por el cáncer de colon como causa de muerte relacionada con el cáncer digestivo. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. Desafortunadamente, debido a la presentación tardía de la enfermedad, sólo el 15 al 20 por ciento de los pacientes son candidatos a la pancreatectomía. El pronóstico del cáncer de páncreas es deficiente, incluso en aquellos con enfermedad potencialmente resecable.

Es imperativo conocer la incidencia y mortalidad en nuestra población del hospital de oncología centro médico nacional siglo XXI por ausencia de datos epidemiológicos de esta neoplasia ya que cada vez se presenta con mayor frecuencia y con una alta tasa de mortalidad. Su diagnóstico temprano incrementara la supervivencia global ya que en etapa avanzada su pronóstico es muy pobre. Este estudio ayudara a determinar sobrevida global en nuestra población derechohabiente y conocer que quienes recibieron quimioterapia tienen mayor sobrevida como lo reporta la literatura mundial.

Objetivos. Determinar cuáles son los factores pronósticos más frecuentes en pacientes con cáncer de páncreas etapa III irresecable y etapa IV, en la población del hospital de Oncología Centro Médico Nacional SXXI atendida en el 2005 al 2010

Como objetivo secundario determinar la media de sobrevida alcanzada en nuestra población de estudio y la correlación de la sobrevida a 12 meses de acuerdo a nuestras variables de estudio.

Material y Métodos. Es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, en el cual se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas desde enero de 2005 a noviembre de 2010 en Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de Alta Especialidad. El análisis incluyó fecha de diagnóstico, edad, estadio clínico, tratamiento y mortalidad, utilizándose para éste, el paquete estadístico computarizado SPSS 15.

Resultados. Se incluyeron 417 pacientes, 171 en estadio III irresecable y 246 en estadio clínico IV los cuales se distribuyeron por sexo, edad, ECOG, DHL, albumina, niveles séricos de Ca 19-9 y por etapa clínica y se analizaron.

La media de sobrevida para nuestra población fue de 11.5 meses y la sobrevida a 12 meses en etapa III irresecable fue 45% y 12.5% para la etapa IV. La sobrevida a 12 meses de acuerdo a valores menores a 3.5 g/dl de albumina fue 15% vs 48% para los valores mayores a 3.5 g/dl. En cuanto a la deshidrogena láctica la sobrevida a 12 meses con valores normales fue de 49% vs 32% para los valores 3 veces mayor al valor normal y 12% para los valores 7 veces arriba del valor normal.

En el análisis del Ca 19-9 la supervivencia a 12 meses cuando los pacientes presentaron niveles normales de Ca 19-9 fue de un 70%, con 3 veces mayor al valor normal (35%), 5 veces superior al valor normal (15%) y 7 veces superior al valor normal (10%).

Conclusión. Los niveles bajos de albumina incrementaron en 30% la mortalidad en relación a los niveles normales. Los niveles de DHL 7 veces mayor al valor normal incrementaron la mortalidad en un 62%. Los niveles de Ca 19-9 de 5 y 7 veces al valor normal incrementaron la mortalidad en un 71%. La etapa clínica y el ECOG incrementaron en un 30% la mortalidad en relación a la etapa III.

Introducción.

El cáncer de páncreas representa el 2% de las causas de cáncer a nivel mundial. En E.U. es la cuarta causa de muerte por cáncer, su incidencia es de 44,030 casos diagnosticados al año y su mortalidad de 37,660. En México de acuerdo al RHM se encuentra en el quinto lugar en hombres y séptimo lugar en las mujeres como causa de cáncer. En la literatura mundial se reporta que su mayor incidencia lo ocupa la séptima y octava década de la vida, siendo más frecuentes en hombres (H: M 1.2:1) ^[7]. Aunque varios factores de riesgo para el cáncer de páncreas han sido identificados, como el tabaquismo, edad, los antecedentes familiares, y la diabetes, este conocimiento no ha dado lugar a importantes mejoras en la detección precoz o la supervivencia global en el cáncer de páncreas. Los tumores de páncreas se clasifican según su tipo de células de origen, la estructura y comportamiento. El páncreas es un órgano multifuncional que consiste en una variedad de tipos celulares. El páncreas exocrino está compuesto por células de los conductos y células acinares que producen una combinación de enzimas necesarias para la digestión a nivel gástrico. Por el contrario, el sistema endocrino del páncreas contiene diferentes tipos de células endocrinas que producen hormonas, incluyendo la insulina, el glucagón, y péptido VIP, que se dispersan en todo el cuerpo y que se requieren para el metabolismo de la glucosa. La mayoría de los cánceres de páncreas exocrino son adenocarcinomas. Estos tumores se originan en las células epiteliales que recubren el conducto pancreático, forman estructuras como la glándula, y son el tipo histológico más común en un 90% de todos los cánceres de páncreas. Los tumores mucinosos, es otro tipo de cáncer de páncreas exocrino, y es el segundo tipo histológico de cáncer de páncreas, lo que representa menos del 10% de los tumores ^[7].

Los cánceres del páncreas endocrino son menos comunes, ocurren alrededor de cinco por cada millón de personas/año, y ocupan menos 5% de todos los cánceres de páncreas [2]. Estos tumores se originan en las células de los islotes pancreáticos y las células H y a menudo producen hormonas pancreáticas en niveles altos sin tener carácter maligno. Los tumores de este tipo incluyen insulinomas y gastrinomas y se detecta por los síntomas causados por el exceso de niveles de la hormona.

A pesar de las disparidades en el tiempo de supervivencia entre tumores endocrinos y exocrinos del páncreas se han observado clínicamente, diferencias que no han sido cuantificadas. Por otra parte, las diferencias de supervivencia entre los subtipos exocrinos (adenocarcinomas y los tumores mucinosos) no han sido determinadas. Los pocos estudios que han evaluado la supervivencia del cáncer de páncreas según el tipo histológico se ha basado en la población y se limita a los casos de cáncer de páncreas que fueron sometidos a la cirugía en etapas tempranas lo que limita su generalización.

El propósito de este estudio es determinar la sobrevida global de los casos diagnosticados como adenocarcinomas en etapa localmente avanzados y etapa IV a partir de datos basados en la población del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, busca responder la pregunta sobre magnitud del problema en la población derechohabiente con respecto a su supervivencia global. Para lo cual se llevara a cabo la recolección y análisis de datos desde el año 2005 al 2010.

Antecedentes.

EPIDEMIOLOGIA.

El cáncer de páncreas exocrino es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos y sólo es superado por el cáncer de colon como causa de muerte relacionada con el cáncer digestivo. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. Desafortunadamente, debido a la presentación tardía de la enfermedad, sólo el 15 al 20 por ciento de los pacientes son candidatos a la pancreatoclectomía. El pronóstico del cáncer de páncreas es deficiente, incluso en aquellos con enfermedad potencialmente resecable. La supervivencia a los cinco años siguientes a pancreatoduodenectomía es sólo de 25 a 30 por ciento para el nodo-negativos y 10 por ciento de los tumores con ganglios positivos ^[2]. Datos más recientes sugieren que los resultados pueden mejorar con el tiempo, posiblemente relacionado con una mayor proporción de pacientes sometidos a cirugía en los hospitales de enseñanza y / o un mayor uso de la terapia adyuvante.

En los Estados Unidos, la incidencia de cáncer de páncreas ha ido en aumento desde la década de 1930, pero se ha mantenido relativamente estable desde la década de 1970. Aproximadamente 33 730 nuevos casos se preveían en 2006, con 32.300 muertes esperadas, los reportes más recientes en EU son 44,030 casos diagnosticados en el 2011 con una mortalidad de 37,660 casos. ^[3] Las tasas de mortalidad siguen de cerca las tasas de incidencia debido al mal pronóstico. El cáncer de páncreas es poco frecuente antes de los 45 años, pero la incidencia aumenta considerablemente a partir de esta edad.

Un estudio de la base de datos en los Estados Unidos estima que las tasas de incidencia ajustadas por edad fueron de aproximadamente 30 por ciento mayor en los

hombres y el 50 por ciento más altas en la raza negra en comparación con los blancos y personas de otras razas^[4]. Durante el período comprendido entre 2008 al 2011, la proporción de pacientes con enfermedad localizada se redujo de 12 a 7 por ciento, y la proporción de las personas con enfermedad regional aumentó del 19 al 26 por ciento, mientras que la proporción de pacientes con enfermedad metastásica se mantuvo constante (alrededor del 60 por ciento)^[4].

FACTORES DE RIESGO.

Entre los factores de riesgo se incluye el papel de agregación familiar y / o factores genéticos, es sugerido que por el hecho de que el 5 al 10 por ciento de los pacientes con cáncer de páncreas tienen un pariente de primer grado con la enfermedad^[9]. En múltiples casos y controles y estudios de cohortes de los linajes con agregaciones familiares, la relación de probabilidades de desarrollar cáncer de páncreas varía desde 1.5 hasta 5.25. Los pacientes de las familias afectadas se encuentren en una edad más temprana que aquellos con enfermedad no heredada, y el tabaquismo parece contribuir al riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en las familias afectadas^[10].

Pancreatitis hereditaria crónica; una fracción muy pequeña de casos de cáncer de páncreas es causada por una mutación en el gen del tripsinógeno catiónico que se transmite como un rasgo autosómico dominante con alta penetrancia. Los ataques agudos de dolor abdominal comienzan temprano en la vida y la enfermedad a menudo progresa a la pancreatitis crónica. El riesgo acumulativo de cáncer de páncreas en miembros de la familia afectada por la edad de 50, 60 y 75 años fue de 10, 19 y 54%, respectivamente, en una serie francesa de 78 familias con la enfermedad. El riesgo fue mayor en los fumadores y en aquellos con diabetes mellitus^[11].

Múltiples mutaciones germinales como el de los genes BRCA1 y BRCA2 en particular, están presentes en pacientes con cáncer pancreático familiar en un 15 a 17 por ciento. Además, un estimado de 1.7 a 10 por ciento de los pacientes de origen judía Askenazi. Se refieren otras mutaciones germinales en los genes, tales como PRSS1 y STK11, también se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de páncreas^[14].

En la cohorte de múltiples estudios de casos y controles, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de páncreas entre los fumadores fue de al menos 1.5^[13]. El riesgo

aumenta con la cantidad de cigarrillos consumidos y puede ser particularmente alta en los fumadores obesos que también tienen deleciones homocigóticas del gen cancerígeno para la metabolización de las enzimas glutatión S-transferasa T1 (GSTT1). El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas con un riesgo relativo de 2.5, pero el dejar de fumar el riesgo cae al nivel de los no fumadores^[14].

La obesidad y actividad física; Varios estudios sugieren un vínculo entre la masa corporal elevado, la falta de actividad física y riesgo de cáncer de páncreas. Estas relaciones pueden ser ilustradas por el resultado de un estudio de cohorte representativa que se basó en datos de seguimiento de los Profesionales de la Salud Estudio de Seguimiento y el Nurses 'Health Study^[10]. Un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30 kg / m² se asoció con un riesgo significativamente mayor de cáncer de páncreas en comparación con un IMC inferior a 23 kg / m² (riesgo relativo 1.72, IC 95% 1.19 a 2.48). Altura también se asoció con un mayor riesgo (riesgo relativo 1.81, IC 95% 1.31-2.52). Una relación inversa se observó también para la actividad física moderada al comparar el más alto en comparación con las categorías más bajas (riesgo relativo 0.45, IC 95% 0,29-0.70), especialmente entre aquellos con un IMC de al menos 25 kg / m².

Respecto a la dieta los estudios que evalúan la relación entre la dieta y el cáncer pancreático no son concluyentes. Un patrón "occidental" de la dieta (alto consumo de grasa y / o carne, especialmente carnes ahumados o procesados) se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de páncreas en muchos, pero no en todos los estudios de casos y controles indican un efecto protector del consumo de frutas y hortalizas frescas, y los estudios prospectivos no han observado esta asociación^[17]. En el entorno experimental, grasas y proteínas actúan como promotores de la carcinogénesis pancreática. En un modelo de hámster, la ingestión de por vida de la metformina previno el desarrollo de tumores inducidos por carcinógenos en hámsteres alimentados con una dieta alta en grasa. La posible aplicación clínica de esta observación queda por determinar.

El café y el consumo de alcohol; Los datos sobre el impacto de café y la ingesta de alcohol sobre el riesgo de cáncer de páncreas son contradictorios. Para ambos de estos factores, algunos estudios han sugerido un mayor riesgo, pero la mayoría de

series publicadas en los últimos 15 años no han podido demostrar de manera convincente una relación.

PRESENTACION CLINICA.

Un diagnóstico de cáncer de páncreas a menudo se sospecha sobre la base de la historia clínica, hay pocos signos físicos de confirmación, con la excepción de la ictericia. Historia clínica; La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas inician síntomas no específicos como: dolor abdominal, pérdida de peso, o ictericia. El dolor está presente en 80 a 85 por ciento de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, el dolor se siente generalmente en la parte superior del abdomen como un dolor sordo que se irradia directamente a través de la parte posterior. Puede ser intermitente y se agrava al comer. La pérdida de peso puede ser significativa, ya que puede estar asociada con la anorexia, saciedad precoz, diarrea o esteatorrea. La ictericia es a menudo acompañada de prurito, acolia heces y orina oscura. La Ictericia está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad localmente no resecable^[5]. La presentación inicial varía según la localización del tumor. Los tumores en el cuerpo o la cola del páncreas generalmente se presentan con dolor y pérdida de peso, mientras que en la cabeza de la glándula típicamente se presentan con esteatorrea, pérdida de peso e ictericia. La reciente aparición de la diabetes mellitus atípica, antecedentes de tromboflebitis reciente, pero sin explicación [7], o un ataque previo de la pancreatitis se observan en muy pocas veces.

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes tienen enfermedad no resecable en el momento en los síntomas asociados a la enfermedad o al diagnóstico. Varios estudios han abordado si la detección temprana de signos no específicos de la evolución de una neoplasia de páncreas podría mejorar los resultados de resecabilidad. La mayoría de los signos y síntomas se produjo dentro de los tres años anteriores al diagnóstico. En un análisis multivariado, los síntomas y signos que fueron significativamente más propensos a ser informados por los individuos que portan el

cáncer de páncreas incluyen dolor abdominal, pérdida de apetito, ictericia, heces de color pálido, eructos inusuales, pérdida de peso e hinchazón inusual. Como se señaló anteriormente diabetes mellitus atípica precede al diagnóstico de cáncer de páncreas en un número considerable de casos^[8]. En otro estudio basado en la población de la Clínica Mayo, los adultos con diabetes de nueva aparición se mostraron ocho veces más propensos a ser diagnosticados con cáncer de páncreas en los tres años que la población general^[9].

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACION.

Al menos tres estudios han abordado la utilidad de una prueba con (tomografía computada) TC para la detección precoz del cáncer de páncreas en los adultos con diabetes de nueva aparición. Dos encontraron principalmente tumores no resecables, pero los pacientes seleccionados para la investigación basada en la presencia de síntomas relacionados con el cáncer, no se encontró beneficio en supervivencia global. Una tercera serie de la Clínica Mayo sugiere que la TC realizada en el momento de la diabetes de nuevo diagnóstico en pacientes asintomáticos eran al contrario más propensos a mostrar tumores potencialmente resecables que las exploraciones realizadas seis meses después^[23]. Sin embargo, una TC de todos los sujetos de mayor edad con diabetes de nueva aparición con el fin de descubrir un pequeño número de cánceres de páncreas no es factible. Identificación de las características que diferencian a la diabetes asociada a cáncer de páncreas de otros casos de diabetes de nueva aparición ayudaría a los esfuerzos directos para el subgrupo de individuos que se beneficiarían más de TC de selección, pero estos factores no han sido aún establecidos. Por lo tanto, la TC no ha demostrado beneficio en incremento en supervivencia, solo para diagnóstico, y estadificación, y predicción de resecabilidad.

Una variedad de estudios de diagnóstico están disponibles para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas, con diferentes sensibilidad y especificidad. Las pruebas de rutina de laboratorio pueden revelar un aumento en la concentración de bilirrubina sérica y actividad de la fosfatasa alcalina y la presencia de anemia leve. El diagnóstico de cáncer de páncreas, sin embargo, se hace típicamente radiográficamente e histológicamente. El diagnóstico diferencial incluye la pancreatitis crónica, tumores endocrinos pancreáticos, la pancreatitis autoinmune, linfoma, y una

variedad de otras condiciones raras. El diagnóstico de cáncer de páncreas generalmente se basa en los resultados de uno o más de los siguientes estudios de imagen: ecografía transcutánea o endoscópica, tomografía computarizada (TC), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la resonancia magnética (RM), y MR colangiopancreatografía (CPRM). Muchos de estos estudios son también útiles para la puesta en escena para determinar la operabilidad del tumor.

Ultrasonido (US); es el estudio inicial en pacientes que presentan ictericia suele ser abdominal. Dilatación de los conductos biliares o la presencia de una masa en la cabeza del páncreas sugieren la presencia de un tumor pancreático. La sensibilidad y especificidad de los US en el diagnóstico de cáncer de páncreas es de 75 a 89 y 90 a 99 por ciento, respectivamente, sin embargo, estas cifras dependen de la experiencia del ecografista, la presencia o ausencia de obstrucción del conducto biliar, y la extensión tumoral[12]. TC y la angio-TC; TC tiene una sensibilidad superior y especificidad similar US (85 a 90 y 90 a 95 por ciento, respectivamente) para la detección de cáncer de páncreas^[14]. Puede ser particularmente útil en pacientes que no presentan ictericia y para aquellos en los que el gas intestinal interfiere con US. TC puede revelar la dilatación del conducto biliar y pancreático, una masa en el páncreas, y la evidencia de propagación extra pancreática incluyendo metástasis en los ganglios linfáticos o el hígado y la ascitis.

La CPRE; es ampliamente utilizada como una herramienta de diagnóstico para el cáncer de páncreas, tiene una sensibilidad y una especificidad del 90 al 95%. Es muy útil si el TC o US no revela una lesión de masa, o si la pancreatitis crónica es en el diagnóstico diferencial. Los hallazgos sugestivos de un tumor maligno son superponibles la estenosis u obstrucción del colédoco y conductos pancreáticos (el signo de "tubo doble"), una estenosis del conducto pancreático de más de 1 cm de longitud, la obstrucción del conducto pancreático, y la ausencia de cambios sugestivos de La pancreatitis crónica. Las muestras de tejido (biopsia con fórceps, aspiración con aguja fina [BAAF y / o la citología por cepillado) se pueden recoger en el momento de la CPRE, pero la sensibilidad para la detección de malignidad es probablemente menor que el de la biopsia guiada por ultrasonido endoscópico (USE) ^[27,28]. Algunas de las limitaciones de la CPRE es que las anomalías del parénquima sólo

pueden ser detectados por inferencia, que los tumores se pueden perder en el proceso uncinado, el conducto accesorio, y la cola, y la necesidad de la administración de contraste intraductal. Una terapéutica y no de diagnóstico es una de las indicaciones de la CPRE; está para pacientes que presentan colangitis o para aquellos que requieren alivio de la obstrucción biliar como paliativo [29].

La estadificación del cáncer de páncreas es de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging of Pancreatic Cancer (2010) con sus siglas en inglés (ver anexos).

FACTORES PRONÓSTICOS:

Se decide evaluar los factores pronósticos en cáncer de páncreas localmente avanzado previo a recibir una primera línea de quimioterapia, por la diferencia entre la supervivencia entre algunos pacientes y otros, a pesar de que tienen la misma histología adenocarcinoma ductal se ha observado que algunos pacientes tuvieron un tiempo más largo de sobrevida libre de progresión. Se sabe que hay factores moleculares que influyen en el pronóstico de la enfermedad, pero también factores pronósticos clinicopatológicos como es la edad, sexo, estado funcional (ECOG) y bioquímicos como los niveles séricos de DHL, albumina, niveles séricos del marcador tumoral Ca 19.9 medidos al diagnóstico que influyen en un tiempo más prolongado libre de progresión.

Es por esta razón se quiere evaluar factores pronósticos y analizar cuáles son los factores más importantes para una mejor sobrevida y decidir si un paciente sería candidato a recibir quimioterapia o solamente sería candidato a recibir tratamiento de soporte.

El estudio se realizara por medio de la recolección de datos de expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer en estadios III localmente avanzados irresecables y estadio IV, solo se incluirán a los pacientes con expedientes completos de acuerdo a los criterios de inclusión.

Planteamiento del Problema

El cáncer de páncreas exocrino es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos y sólo es superado por el cáncer de colon como causa de muerte relacionada con el cáncer digestivo [2]. Siendo este un problema de países desarrollados, así como países en vías de desarrollo como el nuestro, en la actualidad en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, no existe un estudio que analice la situación del cáncer de páncreas. Es necesario conocer la supervivencia global y factores clinicopatológicos de mal pronóstico de esta neoplasia, ya que es sin duda; es uno de los tipos de cáncer más agresivos.

El Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI es en la actualidad el centro de mayor referencia y concentración de población derechohabiente con cáncer de páncreas, por lo que es necesario el análisis de factores clinicopatológicos de mal pronóstico que contribuyen a la pobre supervivencia de este tipo de neoplasia como una de las principales causas de muerte en México.

Desconocemos la supervivencia global y la correlación de la misma y de la supervivencia libre de progresión con los factores clínicos determinados normalmente para este grupo de pacientes.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores pronósticos más frecuentes en pacientes con cáncer de páncreas etapa III localmente avanzada irresecable y etapa IV en la población del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI atendida del 2005 al 2010?

Justificación

En los países desarrollados el cáncer de páncreas como se mencionó anteriormente, en orden de frecuencia globalmente es la cuarta causa de muerte a nivel mundial y la segunda superada por cáncer de colon. Basándose en la incidencia registrada actualmente y asumiendo un incremento en su incidencia constante, como consecuencia se espera un incremento del número de casos de cáncer de páncreas para el año 2020.

Este incremento repercutirá mayoritariamente en los países poco desarrollados, en América Latina, el Caribe y África. México es un país en vías de desarrollo, y por ello es importante conocer la supervivencia global de esta patología en nuestra unidad en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI; ya que es uno de los centros de referencia más importantes en nuestro país.

En la actualidad, en casi todas las instituciones mexicanas de salud la atención de pacientes con cáncer de páncreas se enfoca en el tratamiento paliativo ya que a pesar de los esfuerzos realizados por más de dos décadas no se ha impactado de manera significativa ni en la incidencia ni la mortalidad en nuestro país.

Por lo anterior es imprescindible determinar la supervivencia global y factores clinicopatológicos de mal pronóstico en la población de estudio para saber que tipo de pacientes se beneficiarían de recibir quimioterapia.

Hipótesis

Los factores pronósticos más frecuentes son el ECOG, etapa clínica, Ca 19-9, DHL y albumina

Variables

Edad: tipo de variable: cuantitativa discreta

Definición conceptual: Años cumplidos al estudio.

Definición operacional: número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta.

Escala de medición: número de años.

Sexo: tipo de variable: cuantitativa nominal

Definición conceptual: fenotipo que refiere el género al cual se pertenece, mujer u hombre.

Definición operacional: género del paciente

Escala de medición: 1. Mujer

2. Hombre

ECOG: tipo de variable: cuantitativa nominal

Definición conceptual: estado funcional del paciente al diagnóstico.

Definición operacional: capacidad del paciente para realizar sus actividades diarias.

Escala de medición. 0 a 5

Deshidrogenasa láctica: tipo variable: cuantitativa ordinal

Definición conceptual. Proteína secretora como respuesta a carga tumoral

Definición operacional: cantidad de DHL para análisis bioquímico en suero. UI/dl

Escala de medición: 1. Normal < 340 UI/dl

2. elevada >3x mayor normal

3. elevada >7x mayor normal

Fuente instrumento de recolección de datos

Albumina

Tipo de variable: Cualitativa Ordinal

Definición conceptual: proteína sérica medida como respuesta a desgaste.

Definición operacional: cantidad de albumina por análisis bioquímico en suero en g/dl

Escala de medición. 1. Normal >3.4 g/dl

2. disminuida ≤ 3.4 g/dl

Fuente: instrumento de recolección de datos

Niveles de CA 19.9

Tipo de variable: cuantitativa ordinal

D. conceptual: Proteínas secretadas por tumores

Definición Operacional: glicoproteína de peso molecular de más de 400 kD relacionado con el grupo sanguíneo por análisis bioquímico en suero en 0- 37 UI/ml

Escala de medición:

Normal: < 37 UI/ml

Elevado: $>3x$ normal UI/ml

Elevada $>5x$ normal UI/ml

Elevada $>7x$ normal UI/ml

Fuente: instrumento de recolección de datos

OBJETIVOS

Primario

Determinar los factores pronósticos más frecuentes en pacientes con cáncer de páncreas etapa III irresecable y etapa IV en la población del hospital de oncología centro médico nacional SXXI atendida del 2005 al 2010.

Secundarios

Determinar la media de la sobrevida alcanzada en nuestra población de estudio.
Determinar la sobrevida a 12 meses de acuerdo a nuestras variables de estudio.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Cohorte histórica, de casos consecutivos atendidos en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Consigo XXI

Población y periodo de estudio

Pacientes del hospital de oncología CMN SXXI con diagnóstico de cáncer de páncreas EC III localmente avanzado irreseccable y EC IV desde enero del 2005 a diciembre del 2010.

Diseño muestral

Se incluirán todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión, con diagnóstico realizado durante el periodo de 2005 a 2010.

Muestreo será no probabilístico, pacientes que tenían reporte patológico del departamento de patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde Enero de 2005 a Diciembre del 2010.

Análisis:

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de las variables de estudio.

La supervivencia se evaluó a través del método de Kaplan-Meier y la asociación mediante un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con confirmación histológica de cáncer de páncreas.
- EC III localmente avanzado irresecable y EC IV.
- Evaluados en el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2010.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos.

3. ASPECTOS ÉTICOS

- Estudio con mínimo riesgo.
- Por su diseño cohorte no se requiere hoja de consentimiento informado. No se tendrá contacto con los pacientes, únicamente se tendrá acceso a expedientes físicos, electrónico de notas médicas, reporte de patología y de estudios de gabinete.

Resultados

Se evaluaron 417 sujetos, 171(40.9%) en etapa III y 246 (59.1%) en etapa IV. Cuya distribución de sexo, edad, DHL, albumina, Ca19-9 y ECOG se encuentran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución de sexo, edad, ECOG, DHL, albúmina y niveles séricos de CA 19 por etapa

		III irresecable n=171	IV n=246	Total n=417	Valor p
Sexo	Mujeres	50.6	55.7	53.6	0.305
	Hombres	49.4	44.3	46.4	
Edad	36-49	28.8	13.8	19.9	<0.001
	49-65	56.5	83.7	72.6	
	>81	14.7	2.5	7.5	
ECOG	1	68.8	43.9	54.1	<0.001
	2	31.2	56.1	45.9	
Deshidrogenasa láctica	Normal	73.5	12.6	37.5	<0.001
	3x mayor	24.1	76.8	55.3	
	7x mayor	2.4	10.6	7.2	
Albúmina	<3.5 gr/dl	77.1	24.0	45.7	<0.001
	≥3.5 gr/dl	22.9	76.0	54.3	
Niveles séricos de Ca 19	Normal	19.4	6.1	11.5	<0.001
	3x normal	62.3	38.2	48.1	
	5x normal	15.8	32.1	25.5	
	7x normal	2.3	23.6	14.9	

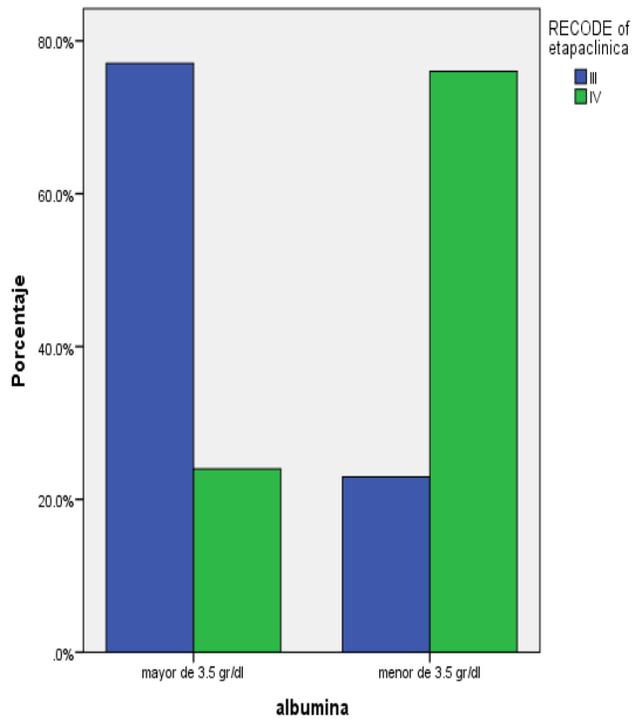
Total	100.0	100.0	100.0
-------	-------	-------	-------

No se encontraron diferencias en el sexo según la etapa del cáncer, sin embargo, los sujetos en etapa IV se concentraron en un rango de edad de entre 49 y 65 años, presentaron ECOG más deteriorado al diagnóstico, 56.1% se encontraron en nivel 2 por 31.2% de los sujetos en etapa III. El 76.8% de los sujetos en etapa IV presentó niveles de deshidrogenasa láctica 3 veces mayor al normal por 24.1% de los sujetos en etapa III. Los niveles séricos de Ca 19-9 fue mayor en los sujetos en etapa IV pues el 55.7% presentó entre cinco y siete veces los niveles normales por el 52.3% de los sujetos en etapa III con tres veces los niveles normales de Ca 19.

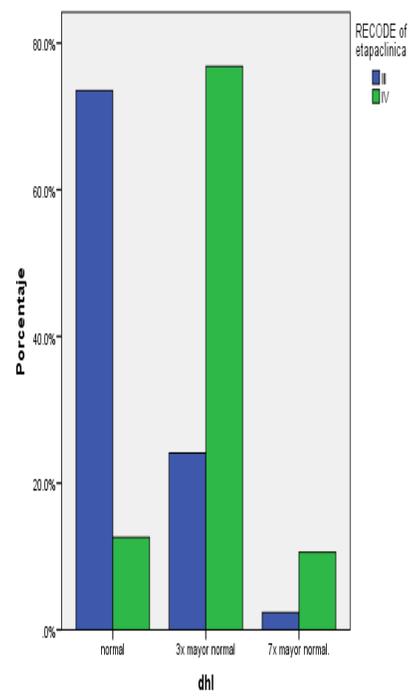
Para el análisis del seguimiento se agruparon a los sujetos en cinco intervalos 3-6 meses, 7-9 meses, 10-12 meses, 13-15 meses y 21 meses o más.

El tiempo de seguimiento acumulado en los 417 pacientes. Con una supervivencia de entre 3 y 21 meses. La mitad de los sujetos sobrevivió 11.5 meses o menos y la otra mitad sobrevivió 11.5 meses o más (mediana= 11.5 meses). El 50% de los sujetos sobrevivió entre 4.5 y 13.5 meses (rango intercuartílico 4.5-13.5)

Factor pronóstico albumina

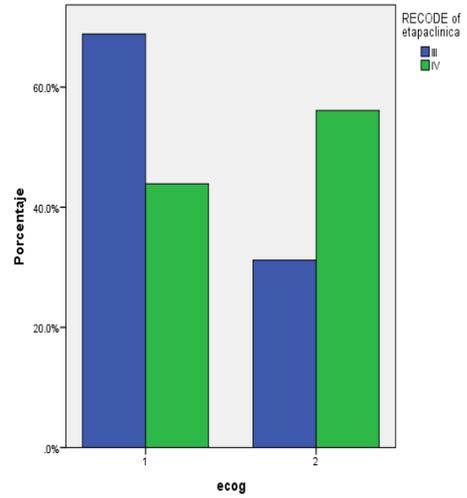
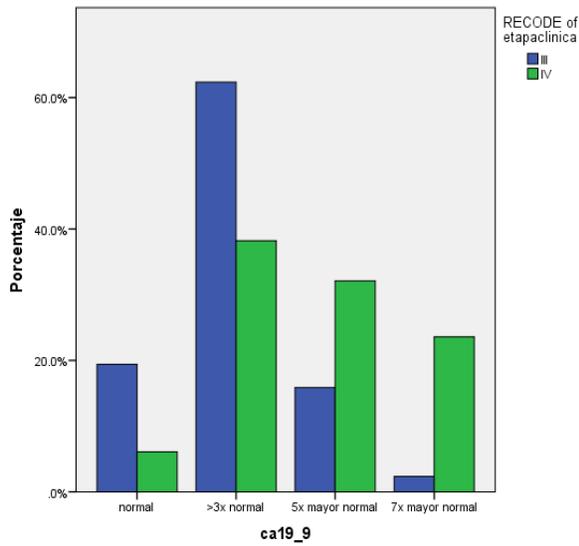


Factor pronostico DHL

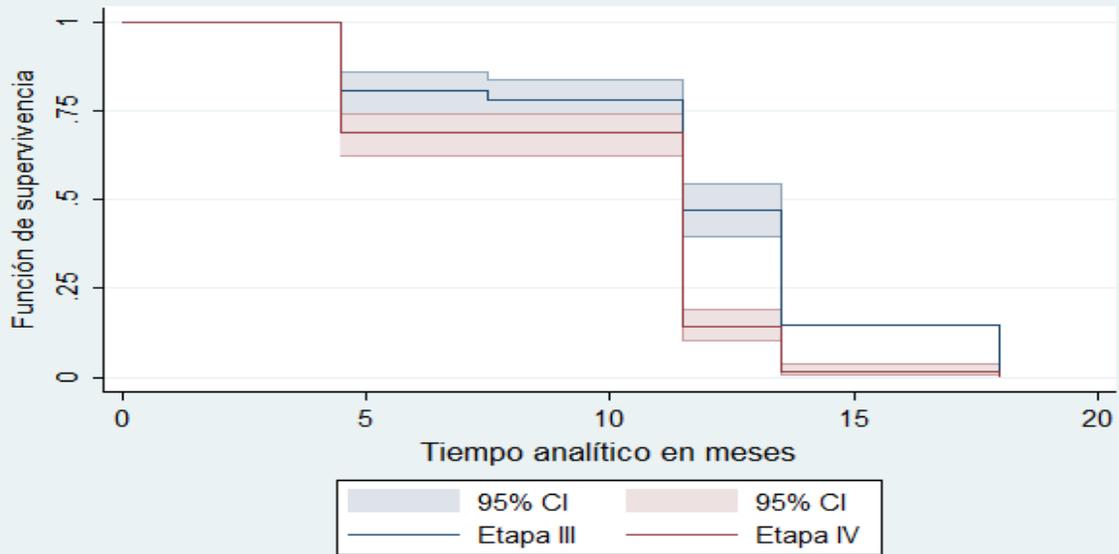


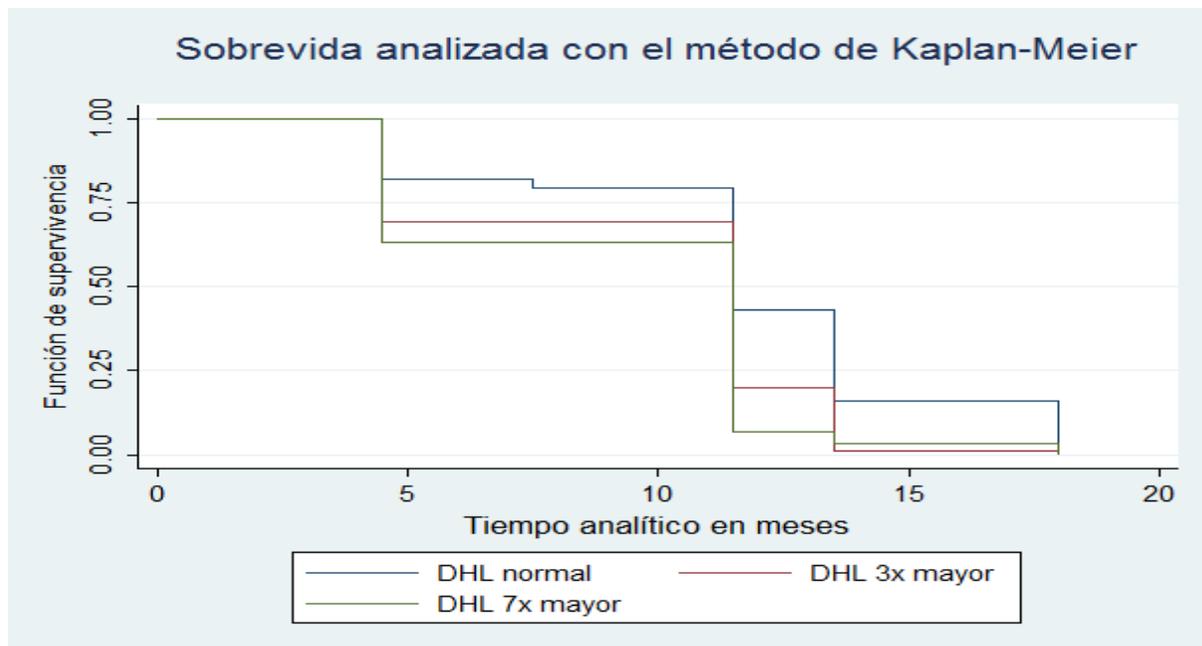
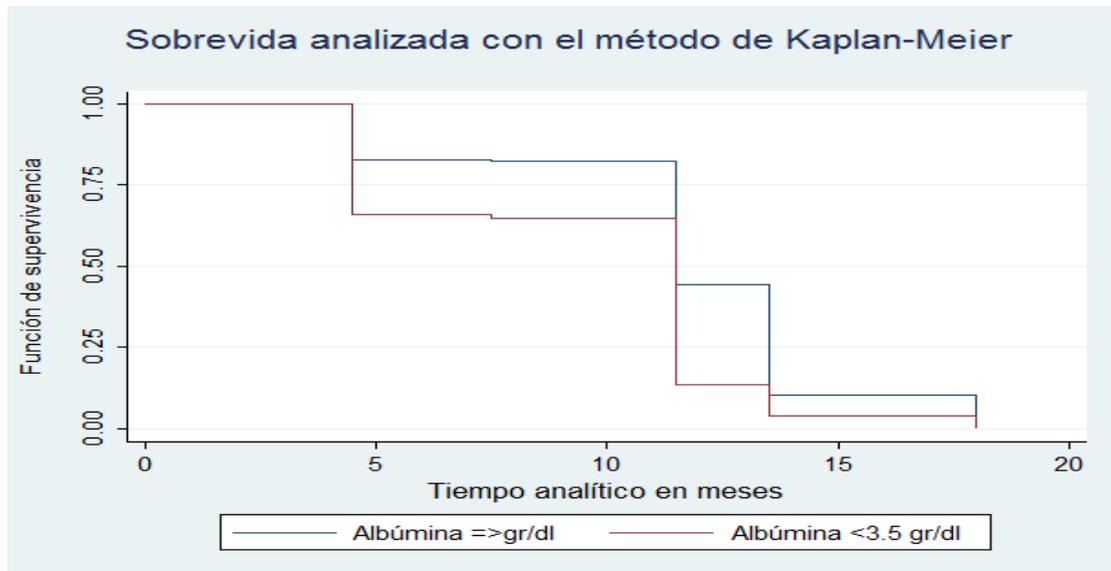
Factor pronóstico Ca 19-9

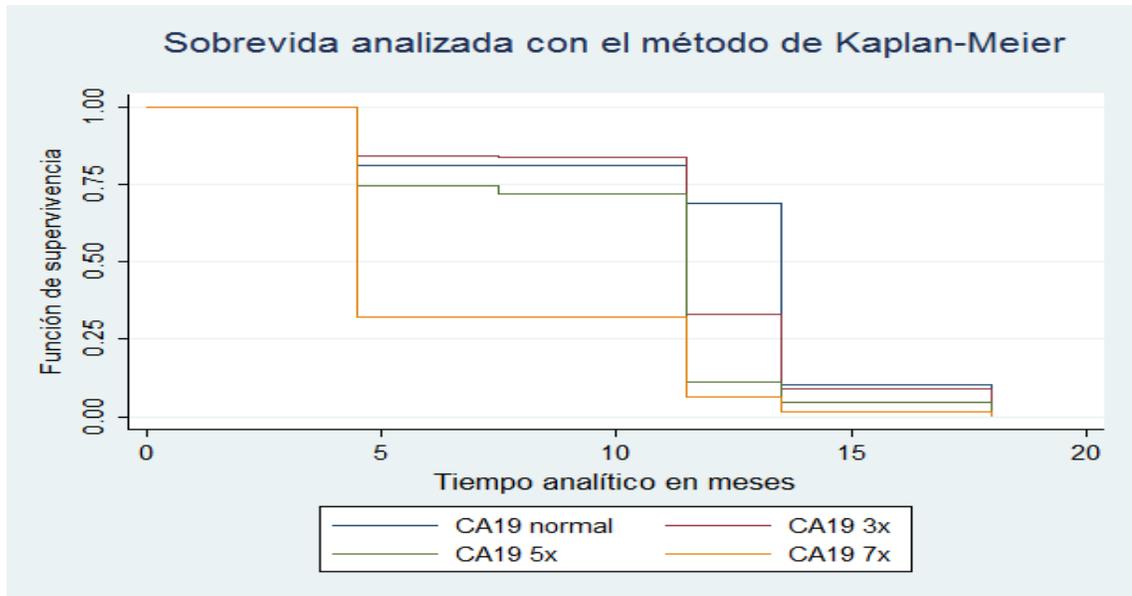
Factor pronostico ECOG



Sobrevida analizada con el método de Kaplan-Meier







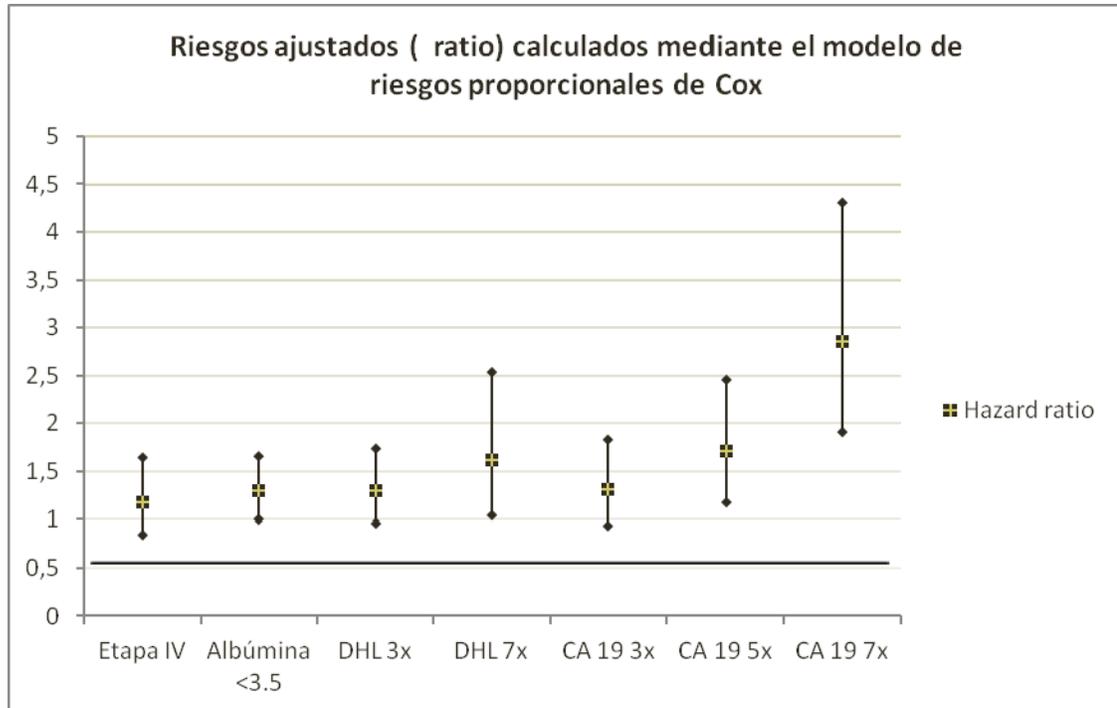
Sobrevida a 12 meses para la etapa clínica, albúmina, DHL y marcador CA 19

		% de supervivencia a 12 meses
Etapa	III irresecable	14.7
	IV	1.6
Albúmina	<3.5 gr/dl	10.5
	=>3.5gr/dl	6.0
Deshidrogenasa láctica	Normal	16.0
	3x	3.3
	7x	1.3
Marcador sérico CA 19	Normal	10.4
	3x	9.0
	5x	4.7

Cuadro2. Riesgos (Hazard ratio) calculados mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox para la etapa clínica, albúmina, DHL y marcador CA 19

		Crudos	Ajustados*
Etapa	III irresecable	1.00	1.00
	IV	2.03(1.65-2.49)	1.18(0.85-1.64)
Albúmina	=>3.5gr/dl	1.00	1.00
	<3.5 gr/dl	1.78(1.46-2.17)	1.30(1.01-1.66)
Deshidrogenasa láctica	Normal	1.00	1.00
	3x	1.84(1.48-2.27)	1.30(0.97-1.74)
	7x	2.24(1.51-3.32)	1.62(1.04-2.53)
Marcador sérico CA 19	Normal	1.00	1.00
	3x	1.37(1.00-1.88)	1.31(0.94-1.83)
	5x	2.10(1.48-2.96)	1.71(1.18-2.46)
	7x	3.82(2.60-5.61)	2.86(1.91-4.30)

*Los riesgos se ajustaron mediante etapa clínica, albúmina, deshidrogenasa láctica, marcador CA 19, edad y sexo de los pacientes.



Discusión

El presente estudio confirma que el estadio clínico, el estado de funcionalidad (ECOG), al diagnóstico de los pacientes con cáncer de páncreas son factores pronósticos independientes para supervivencia global. Así mismo se observó que el marcador tumoral Ca 19.9 de 5-7 veces mayor del nivel normal al diagnóstico independientemente del estadio, es un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia global ya que estos pacientes vivieron menos de 6 meses.

Las tasas de supervivencia a 5 años para pacientes en estadio metastásico fue muy corta comparada con pacientes con un estadio III a pesar que fueron irreseccables.

Se observó que los pacientes derechohabientes del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI no difieren de otras poblaciones estudiadas con respecto a la supervivencia global comparados con lo reportado en otros estudios a nivel internacional.

RECURSOS HUMANOS

Personal de archivo, radiología, patología y el equipo médico de la consulta externa de oncología médica.

Asesor Clínico Dr. Miguel Ángel Quintana Quintana Adscrito al servicio de Oncología médica turno vespertino.

Dr. Roberto Mejía San Martín Residente de Oncología Médica

2. Financieros

La información se obtendrá de los reportes de patología (inmunohistoquímica), de los expedientes físicos, radiológicos y electrónicos. No se requerirán estudios adicionales fuera de la institución.

No se elabora presupuesto ya que no se generan gastos adicionales al tratamiento habitual de estos pacientes.

3. Físicos

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. No se requerirá uso de alguna área adicional fuera de la institución

La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki.

BIBLIOGRAFIA.

1. Lim, JE, Chien, MW, Earle, CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237:74.
2. American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117:1463.
3. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
4. Shaib, YH, Davila, JA, El-Serag, HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:87.
5. Chari, ST, Leibson, CL, Rabe, KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129:504.
6. Damiano, J, Bordier, L, Le Berre, JP, et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab* 2004; 30:203.
7. Duell, EJ, Holly, EA, Bracci, PM, et al. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:297.
8. Fuchs, CS, Colditz, GA, Stampfer, MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2255.
9. Michaud, DS, Giovannucci, E, Willett, WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
10. Michaud, DS, Giovannucci, E, Willett, WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
11. Larsson, SC, Orsini, N, Wolk, A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007; 120:1993.
12. Lowenfels, AB, Maisonneuve, P, Cavallini, G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433.

13. Stolzenberg-Solomon, RZ, Adams, K, Leitzmann, M, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167:586?
14. Luo, J, Margolis, KL, Adami, HO, et al. Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Br J Cancer* 2008; 99:527.
15. Lynch, H, Fitzsimmons, ML, Smyrk, TC, et al. Familial pancreatic cancer: clinic pathologic study of 18 nuclear families. *Am J Gastroenterology* 1990; 85:54.
16. Zheng, W, McLaughlin, JK, Gridley, G, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4:477.
17. Risch, HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:948.
18. Coughlin, SS, Calle, EE, Patel, AV, Thun, MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000; 11:915.
19. Z'graggen, K, Warshaw, AL, Werner, J, et al. Promoting effect of a high-fat/high-protein diet in DMBA-induced ductal pancreatic cancer in rats. *Ann Surg* 2001; 233:688.
20. Schneider, MB, Matsuzaki, H, Haorah, J, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology* 2001; 120:1263.
21. Maringhini, A, Ciambra, M, Raimondo, M, et al. Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1993; 8:146.
- Karlson, BM, Ekbom, A, Lindgren, PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: Prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213:107.
22. Pasanen, PA, Eskelinen, M, Partanen, K, et al. A prospective study of the value of imaging, serum markers, and their combination in the diagnosis of pancreatic carcinoma in symptomatic patients. *Anticancer Res* 1992; 12:2309.
23. Coley, SC, Strickland, NH, Walker, JD, Williamson, RC. Spiral CT and the pre-operative assessment of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Radiol* 1997; 52:24.
24. O'Malley, ME, Boland, GW, Wood, BJ, et al. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1513.

25. Lu, DS, Reber, HA, Krasny, RM, et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1439.
26. Vedantham, S, Lu, DS, Reber, HA, Kadell, B. Small peripancreatic veins: improved assessment in pancreatic cancer patients using thin-section pancreatic phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:377.
27. Varghese, JC, Farrell, MA, Courtney, G, et al. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1527.
28. Adamek, HE, Albert, J, Breer, H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356:190.
29. Lopez Hanninen, E, Amthauer, H, Hosten, N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR Cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002; 224:34.

ANEXOS

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging of Pancreatic Cancer (2010)

T Tumor primario.

Tx El tumor primario no puede evaluarse.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor limitado al páncreas, <2 cm. de diámetro.

T2 Tumor limitado al páncreas, >2 cm. de diámetro.

T3 Tumor que infiltra duodeno, vía biliar y/o tejido peri pancreático.

T4 Tumor que infiltra estómago, bazo, colon y/o grandes vasos sanguíneos adyacentes.

N Ganglios linfáticos regionales.

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.

N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1 Existen metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M Metástasis a distancia.

MX Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Existen metástasis a distancia.

ESTADIO CLINICO DE ACUERDO A TNM.

ESTADIO 0 (Tis, N0, M0)

ESTADIO IA (T1, N0, M0)

ESTADIO IB (T2, N0, M0)

ESTADIO IIA (T3, N0, M0)

ESTADIO IIB (T1–3, N1, M0)

ESTADIO III (T4, cualquier N, M0)

ESTADIO IV (cualquier T, cualquier N, M1)

CRITERIOS DE RESECABILIDAD

Resecable:

El cáncer sigue siendo localizado en el páncreas y el cirujano es capaz de extirpar todo el tumor completamente.

Localmente avanzado no resecable

La tumoración infiltra grandes vasos o se ha diseminado más allá del páncreas que no permiten completar la extirpación quirúrgica del cáncer con márgenes negativos, aunque aún no se ha propagado a órganos distantes.

La cirugía sólo se lleva a cabo para aliviar los síntomas o problemas como la obstrucción del tracto biliar o intestinal.

Diseminación metastásica:

Órganos distantes ha sido afectados y la cirugía sólo se lleva a cabo para aliviar los síntomas o problemas como la obstrucción del tracto biliar o intestinal.

Grados:

- GX No es posible asignar un grado (Grado indeterminado).
- G1 Bien diferenciado (Grado bajo).
- G2 Moderadamente diferenciado (Grado intermedio).
- G3 Mal diferenciado (Grado alto).
- G4 Indiferenciado (Grado alto).

La respuesta al tratamiento puede ser:

- Completa: Si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad.
- Parcial: Si existe una disminución mayor del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- Objetiva: Es la respuesta completa o parcial.

- Progresión: Si aparece cualquier lesión nueva o existe un aumento mayor del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- Estable: Si existe crecimiento o reducción del tumor que no cumple ninguno de los criterios anteriores.

ESCALA DE EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO FÍSICO [ECOG]

Eastern Cooperative Oncology Group

- 0 – Paciente totalmente asintomático y es capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación.
- 1 – Paciente presenta síntomas, limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros.
- 2 – Paciente ambulatorio y capaz de cuidar a sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo. Ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia.
- 3 – Paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por presencia de síntomas, capacidad limitada para los cuidados personales, encamado o confinado a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
- 4 – Paciente permanece encamado el 100%, completamente incapacitado. No puede realizar los cuidados personales.
- 5- Paciente moribundo o morirá en pocas horas.

ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO

ESTUDIO	FACTOR DE RIESGO	RR
Lynch SM; et al. Ann J Epidemiol 2009; 170: 403-413	EDAD (>60 AÑOS)	2.2
Hassab MM; et al. Ann J Gastroenterology 2010;102: 2696-2707	RAZA (NEGRA)	1.2
Lynch SM; et al. Ann J Epidemiol 2009; 170: 403-413	TABAQUISMO	2.5
Ferrone CR, J Clin Oncol 2009;27 : 433-438. Sather EP, et al . Clin genet 2010;78:490-494	OBESIDAD IMC > 30	1.82
Li D, Yeungs-CJ , et al. Clin Genetic 2010;78:490-494	DIABETES MELLITUS TIPO 2	1.7
Ferrone CR, J Clin Oncol 2009;27 : 433-438. Sather EP, et al . Clin genet 2010;78:490-494	SX FAMILIARES PANCREATITIS HEREDITARIA, SX LINCH II, SX PEUTZ JEGHERS SX ATAXIA TELANGIECTASICA Y SX MAMA OVARIO) Y MUTACION DE GENES BRCA 1,BRCA 2, PRSS1 Y STK11	2.5
Lucenteforte E. et al. Ann oncol 2011	ALCOHOLISMO	1.6
Ferrone CR, J Clin Oncol 2009; 27: 433-438. Sather EP, et al. Clin genet 2010;78:490-494	PANCREATITIS CRONICA	2.0

ESTUDIOS DE FACTORES PRONÓSTICOS

ESTUDIO	FACTOR PRONOSTICO	HAZARD RATIO
De-Xiangzhang; et al. Prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Experimental and therapeutic medicine 2012; 3:423.432	ETAPA CLINICA III y IV	1.64 (1.37-1.96)
De-Xiangzhang; et al. Prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Experimental and therapeutic medicine 2012; 3:423.432 Kondo N; et al. Ann surg oncol 2010; 17:2321.2329.	ECOG > 2	1.43 (1.24-1.98)
Mitsunaga S; et al. Cancer SCI 2010; 96:858-865.	ALBUMINA normal.	0.60 (0.46-0.79)
Kondo N; et al. Ann surg oncol 2010; 17:2321.2329. De-Xiangzhang; et al. Prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Experimental and therapeutic medicine 2012; 3:423.432	DHL > 3 veces	1.50 (1.13-1.99)
Kondo N; et al. Ann surg oncol 2010; 17:2321.2329.	CA 19.9 > 3 veces	1.63(1.23-2.09)
De-Xiangzhang; et al. Prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Experimental and therapeutic medicine 2012; 3:423.432	BILIRRUBINAS normal	0.89 (0.69-1.15)
De-Xiangzhang; et al. Prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Experimental and therapeutic medicine 2012; 3:423.432 Kondo N; et al. Ann surg oncol 2010; 17:2321.2329.	HEMOGLOBINA >10	0.73 (0.55-0.96)

ESTUDIOS DE PRINCIPALES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.

ESTUDIO	ESQUEMA	TASAS DE REPUESTA	SG EN MESES	SLP EN MESES
Van Laethem JL, et al. Guidelines European Expert Panel. JCO 2011. Kulke MH, et al. CALGB 89904. JCO 2009	GTX (GEMCITABINE+DOCETAXEL+CAPECITABINE	29%	11.2	6.4
Louvet C, et al. J Clin Oncol. 2005; 23:3509-3516. Poplin E, et al. E6201 JCO 2009	GEMOX (GEMCITANINE + OXALIPLATINO).	21.8%	11.0	6.2
Cunningham D, et al. ECCO 2010.	GEMCITABINE + CAPECITABINE	19.8%	11.4	5.6
Pelzur U, et al. CONKO –study group. Eur J Cancer 2011	5 FU + LV + OXAPLIPLATINO	20%	9.9	5.5
Van Cutsem E. et al JCO 2009	GEMCITABINE + ERLOTINIB	9%	6.4	4.1
Van Laethem JL, et al. Guidelines European Expert Panel. JCO 2011.	CAPECITABINE + ERLOTINIB	7.4%	6.5	3.9
Ychou M, et al. ACCORD 11. JCO 2010 Berlin JD, E 2297. JCO 2002	FOLFORINOX	> 30%	11.1	6.4
Rocha Lima CM, et al. J Clin Oncol. 2004; 22:3776-3783. Heinemann V, et al. the GERCOR/GISCAD intergroup. Ann Oncol 2007	GEMCITABINE	9%	6.6	3.9
1. Hermann R, et al. ASCO 2005. Van Laethem JL, et al. Guidelines European Expert Panel. JCO 2011	CAPECITABINE	7.4%	6.3	3.9

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Idea de investigación y planteamiento del problema	Marzo/2012
Realización del protocolo de investigación	Abril2012
Recolección de datos de los pacientes en el expediente clínico	Mayo/2012
Análisis estadístico	Junio/2012
Interpretación de resultados	Julio2012
Conclusión del protocolo de investigación	Agosto/2012
Presentación del protocolo concluido	Septiembre/2012

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **21/05/2012****DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA****P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y FACTORES DE MAL PRONOSTICO CLINICOPATOLOGICOS DE PACIENTES CON CÁNCER DE PANCREAS ETAPA III LOCALMENTE AVANZADA IRRESECABLE Y ETAPA IV EN QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2012-3602-12

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL