



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

“TASAS DE SOBREVIVENCIA PARA CÁNCER DE PÁNCREAS SEGÚN LA ESCALA DE LA UNIVERSIDAD DE HEIDELBERG”.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
DR. MARIO LOUI SOLTERO CHAVIRA

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DR. JUÁN FERNANDO ARAGÓN SÁNCHEZ

MÉXICO, CDMX. A 18 DE OCTUBRE DEL 2021

ONCOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3807
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 3629 y 3630





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.

AGRADECIMIENTOS.

Quisiera tener la oportunidad de agradecer a todos y cada uno de los miembros del equipo operativo y administrativo del servicio de Oncología del Hospital General de México, pues sin su empeño y dedicación, la buena práctica y sobre todo los buenos resultados en términos de control de esta tan terrible enfermedad como lo es el cáncer, no serían posibles.

Dedicar la presente tesis a mi tutor el Dr Juan Fernando Aragón Sánchez representa un compromiso para la continuidad de este proyecto, tengamos entonces la certeza de que, así como esta tesis fue inspirada en un proyecto ambicioso de la Ciudad de Heidelberg, esa misma ambición nos conducirá a lograr la búsqueda de nuevas herramientas en un futuro próximo lográndonos colocar a la par de grandes potencias en términos de ciencia e investigación.

Agradecido eternamente con mis maestros del servicio de Cirugía Oncológica quienes con su amplia experiencia y vastos conocimientos han logrado transmitirme a mí y a toda mi generación no solo las herramientas para enfrentar los retos que la Oncología impone día a día, sino además han sembrado un sentido de búsqueda por la verdad y el desarrollo personal y académico continuo.

ONCOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3807
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 3629 y 3630



AGRADECIMIENTOS PERSONALES.

A mi familia

ONCOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3807
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 3629 y 3630



ÍNDICE.

| | |
|--|----|
| AGRADECIMIENTOS | 2 |
| AGRADECIMIENTOS PERSONALES | 3 |
| ÍNDICE | 4 |
| RESUMEN..... | 5 |
| ABREVIATURAS | 7 |
| ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO | 8 |
| Epidemiología..... | 8 |
| Factores de riesgo..... | 8 |
| Estadificación | 8 |
| Marcadores pronósticos | 9 |
| Escala pronóstica Pretratamiento..... | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| JUSTIFICACION..... | 12 |
| HIPOTESIS..... | 13 |
| OBJETIVOS..... | 14 |
| OBJETIVO GENERAL | 14 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| MÉTODOLOGÍA | 15 |
| TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 15 |
| POBLACIÓN..... | 15 |
| TAMAÑO DE LA MUESTRA | 15 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 17 |
| VARIABLES PARA EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS | 18 |
| METODOLOGÍA | 20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 20 |
| RESULTADOS | 21 |
| DISCUSIÓN..... | 27 |
| CONCLUSIONES | 28 |
| REFERENCIAS | 29 |
| ANEXOS | 33 |



RESUMEN.

Antecedentes. El adenocarcinoma de páncreas (AP) es en la actualidad la cuarta causa más común de cáncer relacionado a muerte en el mundo occidental y se prevé que se convierta en la segunda causa principal para 2030. Solo alrededor del 20-30% de los pacientes con AP presentan tumores resecables al inicio del protocolo diagnóstico. Las principales razones de la recurrencia sistémica temprana y baja sobrevida se asocian a micrometástasis presentes pero indetectables al momento de la resección que implican una biología tumoral agresiva y una alta resistencia a los fármacos citotóxicos disponibles.

Justificación. Actualmente las herramientas disponibles incluyen CA19-9 como el biomarcador pronóstico catalogado como estándar de oro, así como puntuaciones y escalas basadas en marcadores de inflamación asociados a tumores como el Glasgow Prognostic Score (GPS), la escala postoperatoria de Clavien-Dindo y como se sugiere en este estudio escalas pretratamiento como la descrita en Heidelberg, de la cual no se tiene antecedente en esta unidad.

Objetivos. Desarrollar y validar una herramienta basada en predictores de supervivencia pretratamiento independientes para categorizar el pronóstico de sobrevida, ofreciendo la posibilidad de predecir la evolución y optimizar la toma de decisiones de tratamiento en pacientes potencialmente resecables con cáncer de páncreas.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo observacional transversal de expedientes de pacientes sometidos a exploración quirúrgica por cáncer de páncreas potencialmente resecable en el Departamento de Tumores Mixtos en la Unidad de Oncología del Hospital General de México, apoyándonos por el software SPSS para el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron como frecuencias y proporciones, las variables cuantitativas se mostraron como media con desviación estándar o medianas con rangos intercuantiles de acuerdo a la distribución.

Resultados. En 48 pacientes, múltiples parámetros pretratamiento (ASA, ECOG, CA 19-9, conteo plaquetario, albúmina, etapa clínica y edad) fueron categorizados en una escala que se asoció con la sobrevida de los pacientes con cáncer de páncreas. Se encontraron sobrevidas medias de 24.9, 23.1, 18.4, 4.1, 3.8 y 1.3 meses para los puntajes 1,2,3,4,5, y 6 de la escala de Heidelberg (HELPP-score), independientemente de los factores pronósticos patológicos y de los resultados quirúrgicos.

Conclusiones. La Escala de Heidelberg permite categorizar mediante un grupo de factores pronósticos independientes a los pacientes con cáncer de páncreas ofreciéndoles una estimación de su sobrevida incluso antes de someter al paciente a un tratamiento con intento resectivo. Esta sobrevida es inversamente proporcional al puntaje de la escala descrita en este documento. Es necesario continuar con el estudio de esta herramienta pronostica incrementando la población de estudio.



Palabras Clave: Cáncer de Páncreas, Escala pretratamiento, Hospital General de México (HGM)

ONCOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3807
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 3629 y 3630



ABREVIATURAS

AP – Adenocarcinoma de pancreas

ASA - American Society of Anesthesiologists

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

GPS – Glasgow Prognostic Score

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

ACE – Antígeno Carcinoembrionario

AJCC – American Joint Committee on Cancer

HELLP – Heidelberg Prognostic Pancreatic Cancer

ONCOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3807
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 3629 y 3630



ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

EPIDEMIOLOGIA.

El adenocarcinoma pancreático (AP) es una de las etiologías malignas más letales, cuya sobrevida a 5 años puede ser tan baja como 1 o 2%. Hasta el 40% de los casos se considera irresecable durante el acto quirúrgico, y aquellos que se resecan con márgenes negativos su sobrevida libre de enfermedad ronda el 30%. (1,2). Solo el 15-20% de los pacientes puede considerarse para resección quirúrgica y pancreatectomía (3). El pronóstico previo al tratamiento en el AP potencialmente resecable es un desafío, se necesitan herramientas que respalden las decisiones de tratamiento ajustadas al riesgo. (4) De acuerdo con lo publicado en el Globocan 2020 en México se reportaron 4 985 nuevos casos y 4 720 defunciones, siendo el decimotercero y octavo lugar en incidencia y mortalidad respectivamente. Se estima que este año se producirán 45,750 muertes (23,800 hombres y 21,950 mujeres) a causa de esta enfermedad. El AP es el noveno tipo de cáncer más frecuente en las mujeres y el décimo tipo de cáncer más frecuente en los hombres. En estados unidos se estiman 57600 nuevos casos en 2020 y 47050 muertes con una sobrevida a 5 años de 10% únicamente. (5) Los tumores del páncreas se clasifican en: Benignos, Tumores de malignidad indeterminada y tumores malignos (6). Algunos de los factores de estilo de vida pueden influir en la supervivencia, pero esta es un área que requiere más investigación (7-10).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo no modificables son: Edad mayor de 70 años, sexo masculino, antecedente familiar de primer grado de AP; mientras los factores modificables son: tabaquismo, etilismo, pancreatitis crónica, obesidad, diabetes mellitus. Así mismo existen genes asociados en mayor y menor medida al AP como son: BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6 PMS2, CDKN2A, y TP53. Las mutaciones de STK11 que resulta en Síndrome de Peutz-Jeghers, mientras la pancreatitis familiar está asociada a mutaciones del gen PRSS1, SPINK1 y CFTR. El Síndrome de Lynch causado por mutaciones de la línea germinal en los genes Mismatch Repair MMR (11-14).

ETAPIFICACION

Al igual que todos los cánceres, el AP se clasifica según su etapa clínica en: Tempranos, Locorregionalmente avanzados y Metastásicos, según el sistema AJCC (Anexo A tabla 1)(5). Las etapas I y II se caracterizan por ser potencialmente llevadas a resección en un intento curativo mientras las etapas III y IV no (4,5)

La NCCN 2020 clasifica la enfermedad en: resecable, borderline resecable, localmente avanzada irresecable

ONCOLOGIA

www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148

Colonia Doctores

Cuauhtémoc 06720

+52 (55) 5004 3807

Con +52 (55) 2789 2000

Ext 3629 y 3630



(en ausencia de metástasis a distancia) y diseminada (metástasis a distancia) (Anexo B Tabla 2) ⁽¹⁶⁾. El AP es generalmente difícil de diagnosticar. En etapa inicial, la tasa de supervivencia a 5 años es del 34%. Alrededor del 10 % de las personas reciben el diagnóstico en este estadio. En locorregionalmente avanzados la tasa de supervivencia a 5 años es del 12 %. En metastásicos, la tasa de supervivencia a 5 años es del 3%. ⁽¹⁷⁾, Los síntomas mas comunes: pérdida de peso (90%), ictericia (85%), dolor (70%), hepatomegalia (60%), tumor palpable. El signo de Courvoisier (25%)^(7,18,19).

MARCADORES PRONOSTICOS

Entre los biomarcadores empleados está el antígeno carcinoembrionario, el antígeno pancreático antioncofetal, antígeno polipéptido tisular, CA 125 y CA 19-9. Este último es un antígeno que se produce en condiciones de crecimiento tumoral y cuenta con sensibilidad de 79% y especificidad de 90%, su mayor utilidad es para determinar probabilidad de reseccabilidad ⁽²⁰⁾. El CA 19-9 representa un factor pronostico independiente para la sobrevida ⁽²¹⁾. Los escenarios donde el CA 19-9 pierde poder es en los casos de Antígeno de Lewis negativo ⁽²²⁾. La Sociedad China de Oncología Clínica y La Japonesa apoyan la idea de que la sobrevida acortada se asocia a niveles elevados de ACE y CA 19-9. Cada vez son más populares los estudios que buscar conjugar varios marcadores (CA 19-9, ICAM-1 y OPG (Osteoprotegerina), CHI3L1, ACE, Cyfra 21-1 alcanzando sensibilidad de 90% y especificidad de 94% ⁽²³⁻²⁹⁾. Como elementos de evaluación del paciente oncológico también deberán considerarse el ASA y la Capacidad funcional ⁽³⁰⁾. Mientras el ECOG mayor a 2 representa el triple de riesgo de morir en el periodo postoperatorio ⁽³⁹⁾. La Proteína C reactiva e Interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa no demostró mayor riesgo de AP ⁽³¹⁻³³⁾. El uso de la relación Proteína C reactiva / albúmina como marcador de pronóstico a largo plazo proporciona resultados más consistentes que los valores estándar de Proteína C reactiva por sí solos ⁽³⁴⁻³⁶⁾. El marcador de activación plaquetaria, factor plaquetario 4 (PF4) también se ha propuesto como un biomarcador pronóstico en el AP, lo que ha llevado a la noción de "plaquetas educadas por tumores". ⁽³⁷⁾

ESCALA PRONOSTICA PRETRATAMIENTO

Se necesitan mejores herramientas para el pronóstico previo al tratamiento, que no solo facilitará los ensayos, sino que también permitirá desarrollo de algoritmos de tratamiento ajustados al riesgo en la era de la medicina personalizada. Las herramientas disponibles actualmente incluyen CA19-9 como el biomarcador pronóstico estándar de oro y puntuaciones basadas en marcadores de inflamación asociada a tumores como la Glasgow Prognostic Score (GPS), sin embargo, como herramientas independientes, estos biomarcadores son susceptibles a mecanismos específicos de sesgo, como la incapacidad de secreción de CA19-9 e



inflamación que puede o no estar asociada a un tumor. Otras puntuaciones pronosticas propuestas recientemente, incluyen parámetros que solo están disponibles posoperatoriamente, parámetros que aún no están disponibles evaluados de forma rutinaria o parámetros relacionados con el tratamiento ⁽³⁸⁾. En mayo de 2021 la universidad de Heidelberg encontró que, en 1197 pacientes, múltiples parámetros pretratamiento fueron asociados con sobrevida global por análisis univariantes. La clasificación ASA, niveles de CA 19-9, Antígeno carcinoembrionario, proteína C reactiva, Albumina y conteo plaquetario fueron de forma independiente asociados a modificaciones en la sobrevida de pacientes con AP (todos con significancia estadística $p < 0.001$, excepto los niveles de ca 19-9 entre 200 y 400 con p de 0.036) y fueron usados para crear la escala HELPP encontrando que era posible estratificar en subgrupos de 0 a 6 los pacientes sometidos a resección, o aquellos considerados irreseccables en el periodo transoperatorio, en subgrupos independientemente de los factores histopatológicos pronósticos. Las medianas de sobrevida para los diferentes grupos en que se segregaron los pacientes fueron 0 puntos = 31.3 meses, 1 punto = 28.9 meses, 2 puntos = 19.6 meses, 3 puntos 16.9 meses, 4 puntos = 12.1 meses, 5 puntos = 8.1 meses y 6 puntos = 4.8 meses ($p < 0.0001$). Se encontró entonces superioridad en esta escala sobre los niveles aislados de ca 19-9 para pronosticar sobrevida. El objetivo de este estudio fue, por tanto, desarrollar y validar una herramienta de pronóstico basada en predictores de supervivencia pretratamiento independientes fácilmente disponibles para estratificar el pronóstico ⁽³⁸⁾. Por lo anterior en el presente estudio hemos diseñado previo análisis de antecedentes bibliográficos y tomando como punto de referencia la escala HELPP y el estudio de la universidad de Heidelberg, la escala pretratamiento en el Hospital General de México tomando como elementos aquellos que cuentan con validez desde el punto de vista clínico y estadístico y sobre todo que puedan ser obtenidos para nuestra población de estudio. Se presentan nuestros parámetros en el anexo C tabla A



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El adenocarcinoma de páncreas (AP) es ahora la cuarta causa más común de cáncer relacionado a muerte en el mundo occidental y se prevé que se convierta en la segunda causa principal para 2030. La resección completa en combinación con quimioterapia sistémica ofrece la única posibilidad de supervivencia a largo plazo y cura potencial. Sin embargo, solo alrededor del 20-30% de los pacientes con AP presentan tumores resecables. A pesar de los avances actuales tanto en la resección quirúrgica como en la terapia adyuvante el pronóstico del AP resecable sigue siendo limitado con una mediana general supervivencia de 28-54 meses y tasas de supervivencia global a 5 años de alrededor del 30% después de la resección y quimioterapia adyuvante con los mejores regímenes de agentes múltiples disponibles.

Los resultados de la cirugía de intento resectivo se ven obstaculizados por las altas tasas de recurrencia con un predominante patrón sistémico que afecta alrededor del 25-40% de los pacientes ya en el primer año después de la cirugía de resección y terapia adyuvante. Las principales razones probables de la recurrencia sistémica temprana asociada a las micrometástasis presentes pero indetectables en el momento de la resección en combinación con una biología tumoral agresiva y alta resistencia a los fármacos citotóxicos disponibles.

El estándar actual de cirugía inicial y terapia adyuvante en cirugía; actualmente las herramientas disponibles incluyen CA19-9 como el biomarcador pronóstico estándar de oro y puntuaciones basadas en marcadores de inflamación asociada a tumores como Glasgow Prognostic Score (GPS). Sin embargo, como herramientas independientes, estos biomarcadores son susceptible a mecanismos específicos de sesgo, como la incapacidad de secreción de CA19-9 y la inflamación que no está asociada a un tumor.

Se considera relevante el estudio de escalas pronosticas pretratamiento que permitan definir la evolución de los pacientes incluso antes de ser sometidos al primer intento de curación.



JUSTIFICACION

Existe una falta de herramientas para la predicción de la sobrevida que permita distinguir a los pacientes en alto riesgo de fallecimiento perioperatorio y acortamiento de la sobrevida global, así como de las modificaciones en la sobrevida global cuando se emplea tratamiento sistémico primero y aquellos que tienen más probabilidades de beneficiarse de la resección inicial.

En la actualidad se carece de una escala que conjunte los elementos necesarios para la selección de pacientes para las diferentes modalidades terapéuticas que le permitan al paciente contar con una sobrevida mayor, por lo que, determinar las medianas de sobrevida de los pacientes que se someten a cirugía y a los que no en conjunto con su grado según la Escala de la universidad de Heidelberg modificada en el Hospital General de México, puede significar en optimizar nuestra toma de decisiones en un futuro.



HIPOTESIS.

Las diferencias en las medianas de sobrevivencia de los grupos formados con la escala pretratamiento de la Universidad de Heidelberg en pacientes con cáncer de páncreas son una herramienta útil para el pronóstico individualizado, teniendo que, según esta escala, los grupos de bajo puntaje cuentan con tasas de sobrevivencia en días mayor a los grupos con puntaje alto, reflejándose en una menor sobrevivencia de quienes presenten en el periodo pretratamiento más factores adversos.



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Identificar la sobrevida media basada en predictores pronósticos independientes pretratamiento en pacientes potencialmente resecables con cáncer de páncreas en el servicio de oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para alcanzar este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Aplicar una escala pretratamiento que nos permita la identificación de grupos de pacientes con cáncer de páncreas de la Unidad de Oncología del Hospital General de México.
- Determinar las medianas de sobrevida en cada grupo de la escala pretratamiento propuesta en el presente estudio.



TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizará un estudio retrospectivo descriptivo observacional transversal del total de expedientes de pacientes intervenidos a exploración quirúrgica por cáncer primario de páncreas potencialmente resecable en el Departamento de Cirugía en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2015 al 1 de agosto del 2021.

POBLACIÓN

La población consiste en expedientes de pacientes tratados en este servicio de oncología que cumplan con los criterios de inclusión y que cuenten con los elementos necesarios para categorizar según la Escala citada en el presente estudio, expedientes de pacientes con cáncer de páncreas que hallan sido sometidos a laparotomía con intento curativo

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se solicitarán los expedientes de enero del 2015 a agosto del 2021 de pacientes con cáncer de páncreas registrados en el departamento de archivo clínico de la unidad de oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Debido a que es un estudio retrospectivo descriptivo y dentro del servicio de oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” no se tiene ningún registro (base de datos) del número de casos de cáncer de páncreas que se atienden al año. El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una población finita, para incluir una muestra representativa de casos de esta patología que nos permita observar todas las características clínicas del diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes.

Una vez realizado la identificación del número total de casos (universo) se realizará el cálculo de la muestra con la siguiente formula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$



Desarrollando la formula en relación con el universo de 45 expedientes incluidos en el periodo antes mencionado, tenemos que:

$$n = \frac{45 * (1.96)^2 * (0.50) * (0.50)}{(0.05)^2 * (45-1) + (1.96)^2 * (0.50) * (0.50)} = \frac{43.218}{1.0704} = 40.37$$

| Parametro | Insertar Valor |
|-----------|----------------|
| N | 45 |
| Z | 1.960 |
| P | 50.00% |
| Q | 50.00% |
| e | 5.00% |

El tamaño mínimo de muestra es 40.37, sin embargo, en el presente estudio el tamaño de la muestra es de 48 expedientes de pacientes para lograr un nivel de confianza del 95% y un porcentaje de error de estimación del 5% con un universo finito de expedientes.



CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes a quien se les realizó cirugía exploradora por Adenocarcinoma de páncreas con intento resectivo.
- Expedientes clínicos de pacientes a quien se les realizó cirugía exploradora por Adenocarcinoma de páncreas que se consideraron irresecables en el periodo transquirúrgico.
- Expedientes clínicos de pacientes a quien se les realizó cirugía de cáncer de páncreas del 01 de enero del 2015 al 1 de agosto del 2021 en la Unidad de Oncología del Hospital General de México.
- Expedientes clínicos de pacientes completos que contengan historia clínica, nota de primera vez del servicio de Tumores Mixtos del departamento de cirugía oncológica y notas de seguimiento, así como reportes quirúrgicos, de patología y reportes de enfermería.
- Expedientes clínicos de pacientes que cuenten de forma preoperatoria con determinación de CA 19-9, Albumina sérica, Conteo plaquetario, ECOG, ASA, Etapa Clínica según AJCC, edad al diagnóstico.
- Expedientes clínicos de pacientes que contengan fecha de ultimo seguimiento y / o muerte.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes que por hallazgos radiográficos o estado funcional desde el inicio no se consideren candidatos a exploración quirúrgica con intento resectivo.
- Expedientes clínicos de pacientes que no cuenten con expediente clínico en físico.
- Expedientes clínicos de pacientes que no cuenten con determinación preoperatoria de CA 19-9, Albumina sérica, Conteo plaquetario, ECOG, ASA, Etapa Clínica según AJCC, edad al diagnóstico.
- Expedientes clínicos de pacientes con Histologías distintas al Adenocarcinoma de páncreas.
- Expedientes clínicos de pacientes con Histologías consideradas premalignas o de benignidad

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente clínico incompleto para el análisis.



VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

| TABLA DE OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES | | | | |
|---|--|-------------------------------------|--------------------------------|---|
| Variable | Definición conceptual | Unidades de medición | Tipo de variable | Codificación |
| Puntaje Escala de Heidelberg (0,1,2,3,4,5,6,7,8) | Escala para la clasificación y agrupación de los pacientes | 0 al 8 | Cualitativa nominal politómica | 0 puntos=0 1 punto =1 2 puntos =2 3 puntos =3 4 puntos =4 5 puntos =5 6 puntos =6 7 puntos =7 8 puntos =8 |
| ECOG PS | Estatus funcional de acuerdo con la escala del grupo cooperativo de oncología del este | 0 a 4 | Cualitativa nominal politómica | ECOG 0 =0 ECOG 1 =1 ECOG 2 =2 ECOG 3 =3 ECOG 4 =4 |
| ASA | La clasificación del estado físico propuesto, estudiado e incorporado por la American Society of Anesthesiologists | ASA I-IV | Cualitativa nominal dicotómica | ASA I =1 ASA II =2 ASA III =3 ASA IV =4 |
| CA 19-9 | Determinación de los valores séricos | ng/ml | Cuantitativa nominal | No aplica |
| Conteo Plaquetario | Determinación de los valores séricos | miles/mm3 | Cuantitativa nominal | No aplica |
| Albumina | Determinación de los valores séricos | g/dL | Cuantitativa nominal | No aplica |
| Etapas Clínicas | Etapificación de la enfermedad por estudios de imagen | IA IB IIA IIB III IV | Cualitativa nominal politómica | IA =0 IB =1 IIA =2 IIB =3 |



| | | | | |
|--|---|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Fecha de Ultimo Seguimiento o defunción | Tiempo específico de fallecimiento del paciente o última visita del paciente a revisión | Fecha (DD.MM.AAAA) | Fecha | No aplica |
| Estatus del paciente | Fallecimiento del paciente secundario a progresión de la enfermedad | Vivo Muerto | Cualitativa nominal dicotómica | Vivo =0 Muerto =1 |
| Tipo de resección | Se define como enfermedad residual al realizar el procedimiento | R0 (Sin residual) R1 (Residual microscópico) R2 (Residual Macroscópico) | Cualitativa nominal politómica | R0 =0 R1 =1 R2 =2 |
| Resecabilidad | Condición de tumor y paciente que lo hace candidato a resección quirúrgica con intento curativo y/o paliativo | Resecable Irresecable | Cualitativa nominal dicotómica | Resecable =0 Irresecable =1 |
| Fecha de Cirugía | Tiempo específico en el que se realizó el procedimiento quirúrgico | Fecha (DD.MM.AAAA) | Fecha | No aplica |
| Fecha de Diagnóstico Cáncer | Tiempo comprendido desde el nacimiento hasta el diagnóstico confirmado de cáncer. | Fecha (DD.MM.AAAA) | Fecha | No aplica |
| Expediente | Número de identificación del paciente | ECU | Cualitativa nominal | No aplica |
| Sexo | Clasificación de los hombres o mujeres teniendo en cuenta las características fenotípicas, anatómicas y cromosómicas. | Femenino Masculino | Cualitativa nominal dicotómica | Femenino =0 Masculino =1 |
| Edad | Tiempo comprendido desde el nacimiento hasta la fecha de estudio. | Años | Cuantitativa nominal | No aplica |



MÉTODOLÓGÍA.

Las diferentes unidades de observación fueron evaluadas tomando en cuenta la definición de cada una de las variables mencionadas en el cuadro de recolección de variables; todos los datos obtenidos fueron recolectados de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con exploración quirúrgica por cáncer primario de páncreas potencialmente resecable en el Departamento de Cirugía en la Unidad de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo del 1 de enero del 2015 al 1 de agosto del 2021. En primera instancia se recabaron los 48 expedientes de pacientes de la bitácora de programación quirúrgica de pacientes con cáncer de páncreas que hayan sido sometidos a exploración quirúrgica con intento resectivo, se concentraron sus datos en una base de datos de Excel que incluyan todas las variables a analizar. En segundo tiempo se recabaron los expedientes clínicos del Archivo físico de la Unidad de Oncología y expedientes electrónicos del sistema de expediente electrónico con la finalidad de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, así como las variables en la base de datos de Excel con previa lectura de la nota de “Vista por primera vez”, somatometría, estudios de laboratorio, valoración preanestésica, nota postoperatoria, nota de seguimiento y nota de defunción. Con los datos una vez completos de cada paciente se clasificó cada uno de ellos con un puntaje del 0 al 9 respecto al número de elementos de la escala de Heidelberg, y se agregó también esta variable a la base de datos de Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva según el nivel de medición de variables, las variables categóricas se expresarán como frecuencias y proporciones, las variables cuantitativas se muestran como media con desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares de acuerdo con la distribución, para contrastar las variables categóricas entre los grupos se utilizará prueba de Chi cuadrada. Para comparar las variables cuantitativas continuas entre dos grupos independientes se utilizará la prueba de T de student o U de Mann Whitney. Se consideran significativos los valores de $p < 0.05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron mediante SPSS v. 26.



RESULTADOS.

En el presente estudio se incluyeron 48 pacientes donde la mediana de edad de los pacientes al momento del estudio fue de 59 años (Rango= 33-82) y una media de 57.79 años (S.D=9.467); el 50% (n=24) de los pacientes incluidos fueron mujeres y el 50% (n=24) hombres.

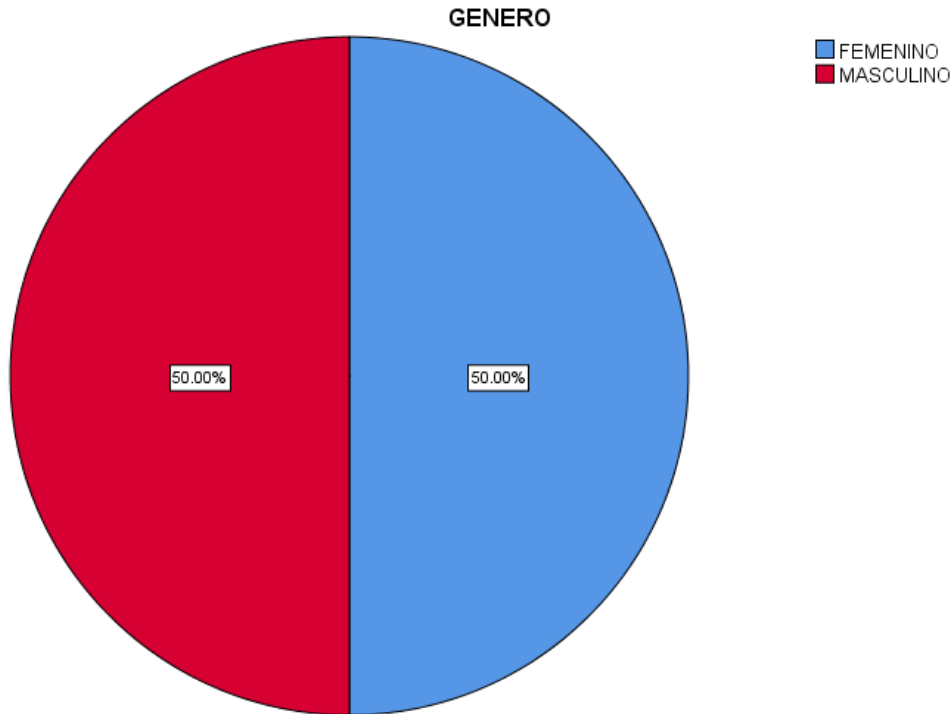


Ilustración 1. Proporción por sexo

Sin embargo la edad media al diagnóstico varía dependiendo del sexo, teniendo que en el grupo de pacientes masculinos se identificó media de edad al diagnóstico de 55 años (Rango=39-82) (S.D=9.954). Mientras la media de edad en el grupo femenino fue de 59 años (rango=33-73) (S.D.=8.777).

La distribución por etapas clínicas fue de la siguiente forma: EC IA 14.6% (n=7), EC IB 22.9% (n=11), EC IIA 12.5% (n=6), EC IIB 25% (n=12). EC III 20.8% (n=10), EC IV 4.2 % (n=2), siendo predominantes las etapas clínicas tempranas (75%) y poco frecuentes las etapas clínicas avanzadas (25%).

| ETAPA CLINICA | | | | |
|---------------|--|------------|-------|-------------|
| EC | | Frecuencia | % | % acumulado |
| IA | | 7 | 14.6 | 14.6 |
| IB | | 11 | 22.9 | 37.5 |
| IIA | | 6 | 12.5 | 50.0 |
| IIB | | 12 | 25.0 | 75.0 |
| III | | 10 | 20.8 | 95.8 |
| IV | | 2 | 4.2 | 100.0 |
| Total | | 48 | 100.0 | |

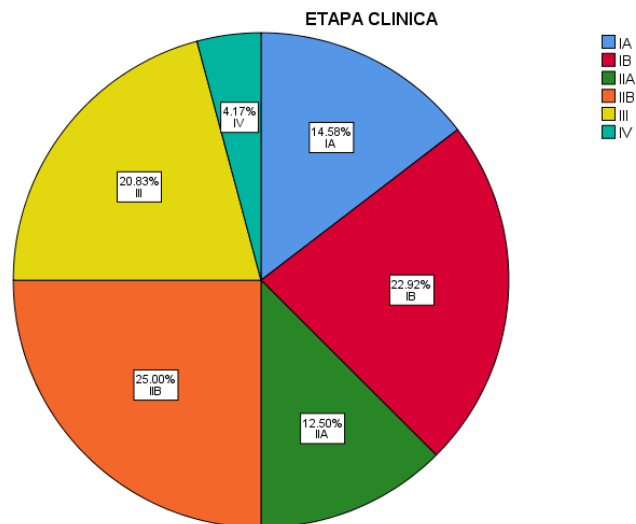


Ilustración 2. Presentación por Etapa Clínica

En los 48 pacientes sometidos a intento resectivo por adenocarcinoma de páncreas se encontró que 7 pacientes presentaron mortalidad perioperatoria dentro de los primeros 30 días del periodo postoperatorio representando el 14.58%. De los pacientes que sobreviven a este procedimiento quirúrgico se obtuvieron medianas de sobrevida global que corresponde a 491 días (rango=31-1970) (S.D.=475); siendo mayor en mujeres de 385 y en hombres de hasta 456 días.

Sobrevida mujeres/hombres

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación |
|---------|----|--------|--------|--------|------------|
| MUJERES | 24 | 0 | 1450 | 385.83 | 445.073 |
| HOMBRES | 24 | 0 | 1970 | 456.29 | 503.751 |

Respecto al objetivo principal de este estudio que concierne al análisis del comportamiento de nuestras variables previamente validadas por la Universidad de Heidelberg, encontramos que respecto al CA 19-9 se encontró tendencia a ser mayor en los pacientes con sobrevidas bajas con $p=0.312$. (ver tabla 3)

El conteo plaquetario no mostró gran evidencia de que una disminución de sus valores representara un decremento en la sobrevida de los pacientes del presente estudio con $p=0.57$. (ver tabla 4)

El impacto en la sobrevida por parte de los niveles iniciales de albumina fueron poco concluyentes, aun que a simple vista pareciera haber una relación directa entre los niveles decrecientes de albumina y la sobrevida acortada, en nuestra población no hubo significancia estadística con una $p=0.31$. (ver tabla 5)



El ASA (American Society of Anesthetics) es un parámetro que otorgado por el servicio de anestesiología no mostró asociación con las sobrevidas teniendo una $p = 0.57$. (ver tabla 6)

En el caso del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) se encontró que, a pesar de ser una clasificación de estatus de funcionalidad del paciente, es otorgado por el oncólogo respecto a sus capacidades en su vida diaria y sobre todo su autonomía, encontrando que los grupos que tienden a la independencia y autonomía del paciente son los mismos que cursan con sobrevidas más extendidas como lo demuestra la gráfica, con una $p=0.05$. (ver tabla 7)

Un hallazgo interesante es que respecto a nuestro estudio se identificó ausencia de asociación de las etapas clínicas al momento del diagnóstico con la sobrevida en días siendo no significativo $p=0.61$, limitándose a un leve decremento en la sobrevida en el paciente evidentemente metastásico y avanzado. (ver tabla 8)

Sin embargo al categorizar los pacientes según la escala de la Universidad de Heidelberg otorgando puntajes personalizados a cada caso según la cantidad e intensidad del factor adverso como lo son edad mayor a 68, niveles elevados de CA 19-9, ECOG mayor a 2, ASA mayor a 3, conteo plaquetario menor de 150, albumina menor de 3.5 y etapas clínicas avanzadas; se identificó que los pacientes que mostraron un puntaje bajo cursaron con sobrevidas extendidas, siendo a la inversa, aquellos pacientes que cursaron con puntajes elevados se vio reflejada en sobrevidas acortadas encontrando esta asociación con significancia estadística con una $p=0.01$. (ver tabla 9)

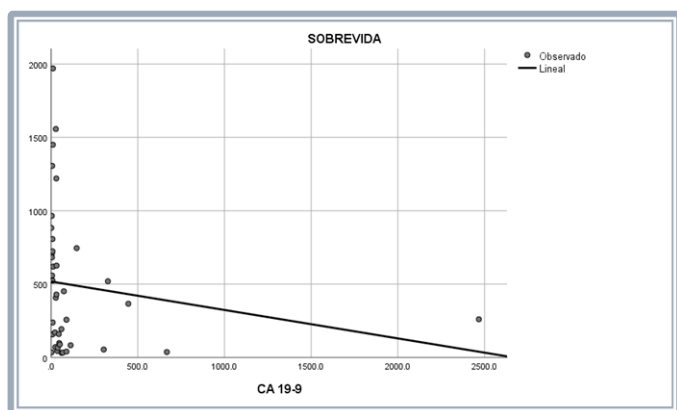


Tabla 3. Sobrevida y CA 19-9

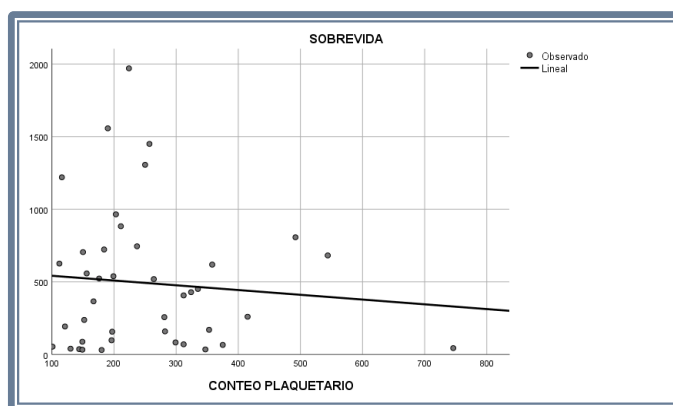


Tabla 4. Sobrevida y Conteo plaquetario



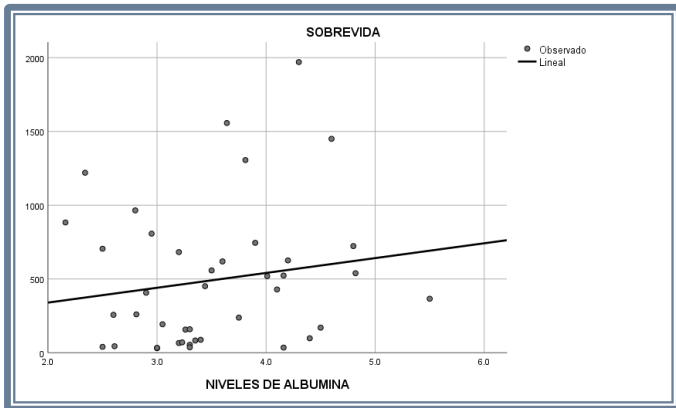


Tabla 5. Sobrevida y Niveles de Albúmina

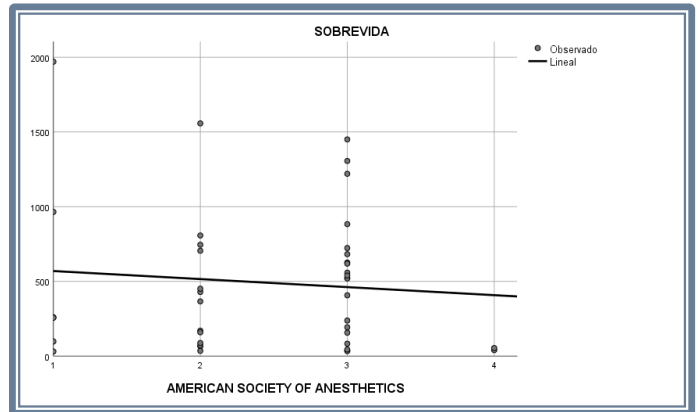


Tabla 6. Sobrevida y ASA

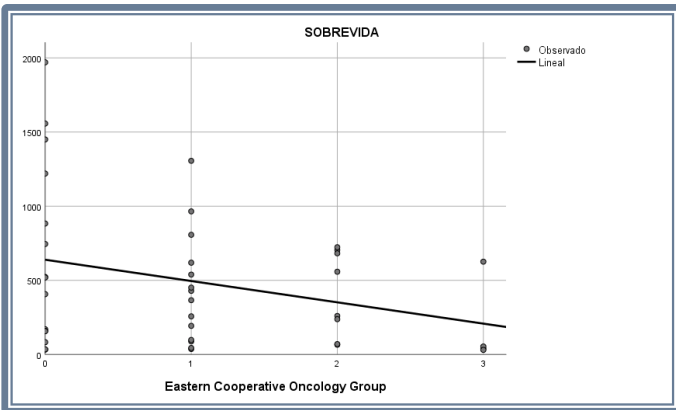


Tabla 7. Sobrevida y ECOG

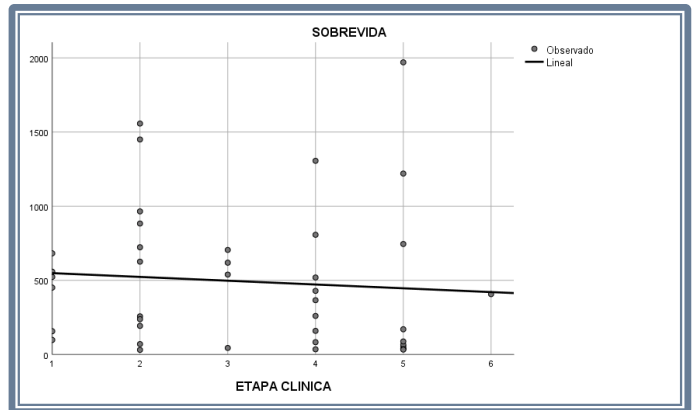


Tabla 8. Sobrevida y EC



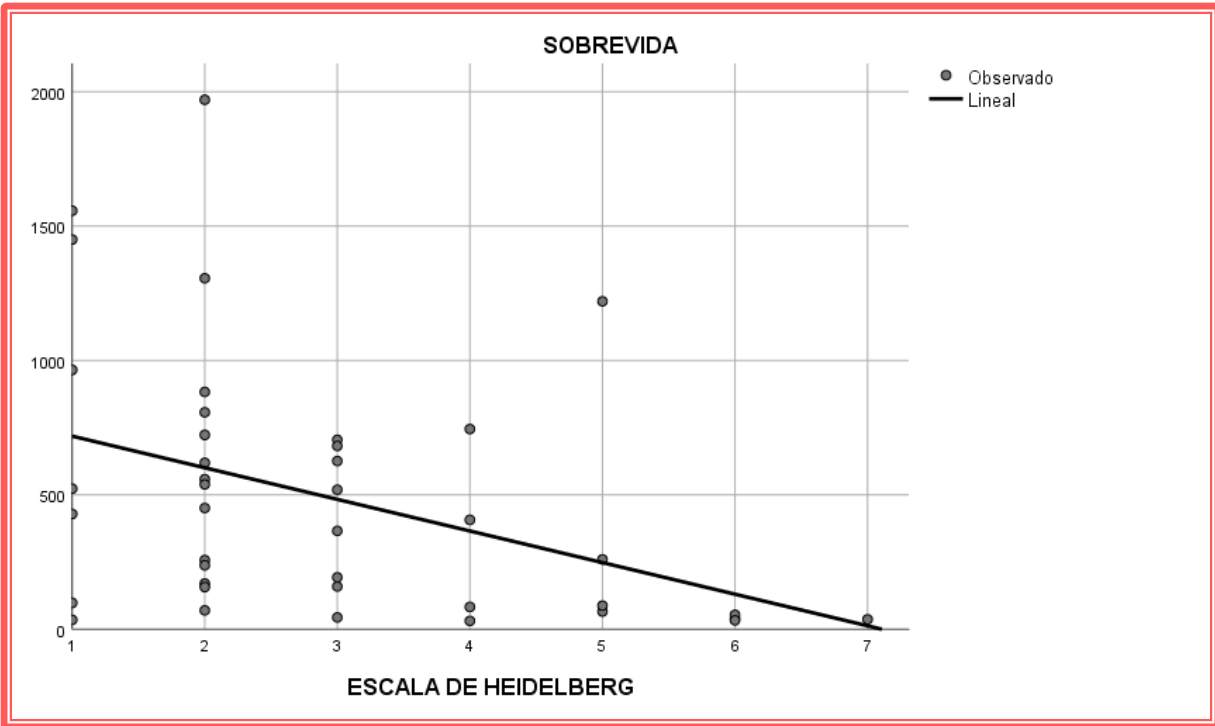


Tabla 9. Sobrevida y Puntaje de la escala de la Universidad de Heidelberg

De la misma forma resulta interesante que al calcular la sobrevida media de cada grupo respecto a la Escala de la Universidad de Heidelberg, se encontró que, los pacientes que sumaron un puntaje de 1 cursaron con mediana de sobrevida de 747 días (24.9 meses), los que contaron con 2 puntos cursaron con mediana de sobrevida de 695 días (23.1 meses), los puntajes de 3 cursaron con mediana de sobrevida de 554 días (18.4 meses), 4 puntos presentaron medianas de sobrevida de 123 días (4.1 meses), 5 puntos con medianas de sobrevida de 115 días (3.8 meses), 6 puntos con medianas de sobrevida de 40 días (1.3 meses), mientras los puntajes 7 su mediana de sobrevida fue prácticamente perioperatoria, de 7 días. (ver tabla 10)



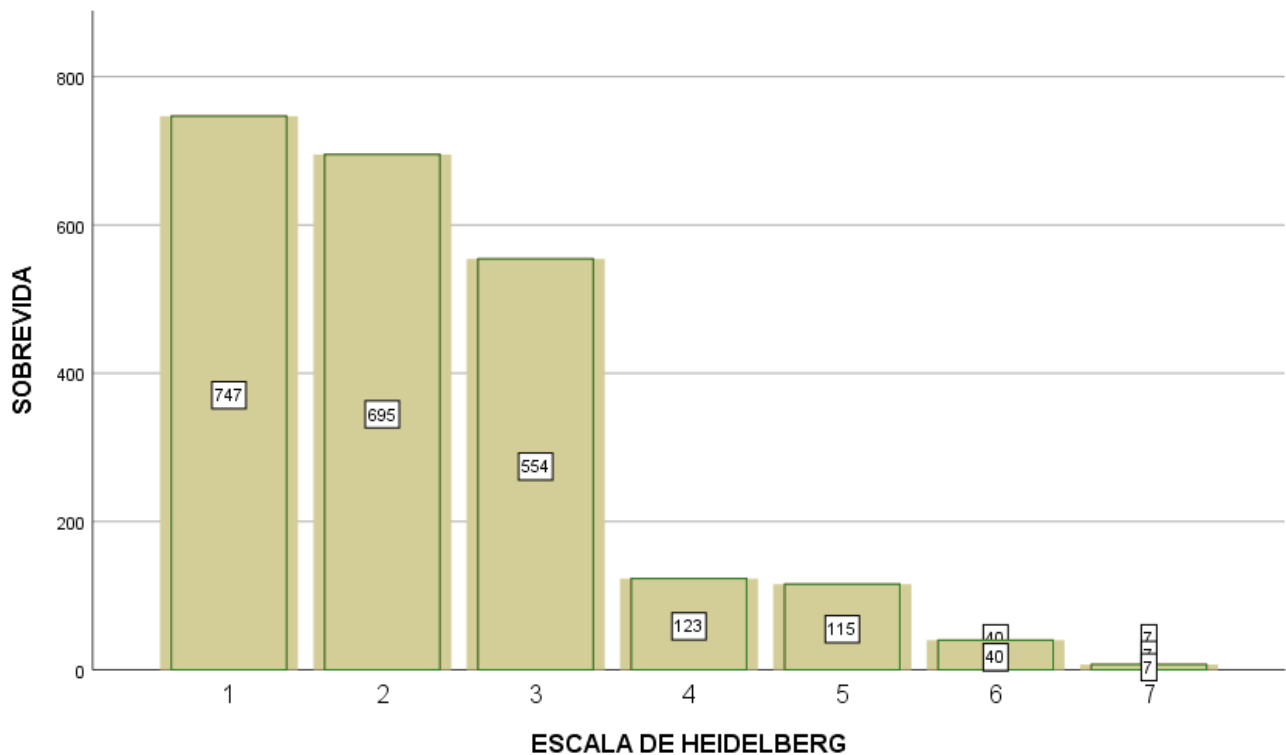


Tabla 11. Sobrevida en días por cada puntaje de la Escala de la Universidad de Heidelberg

Es preciso comentar que al realizar un análisis de sobrevida en aquellos pacientes que cuentan con puntaje de 0 a 3 se obtuvo una media de 552 días (18.4 meses) (rango=0-1970), mientras que aquellos pacientes de 4 puntos o más de nuestra escala en estudio se obtuvo una sobrevida de 182 días (6 meses) (rango=0-1220).

Puntaje de 0 a 3 vs 4 o mas

| | N | Mínimo | Máximo | Media | | Desviación |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|------------|
| | Estadístico | Estadístico | Estadístico | Días | Meses | |
| 0-3 | 31 | 0 | 1970 | 552.1 | 18.4 | 490.134 |
| 4 o más | 17 | 0 | 1220 | 182.0 | 6.0 | 329.862 |



DISCUSIÓN.

Este estudio arrojó que en lo relacionado a la Escala de Heidelberg, esta si traduce fielmente los hallazgos encontrados en el artículo Original publicado por Hank y colaboradores en mayo de 2021, donde demuestra que la sobrevida varía en torno a la presencia de factores pronósticos independientes, que si se conjuntan, es posible categorizar a los pacientes y otorgarles mediante esta novedosa escala pronóstica una estimación de su sobrevida incluso antes de someter al paciente a un tratamiento con intento resectivo.

Ya se comentó previamente la asociación de la escala con la sobrevida media, sin embargo al compararla, tenemos que mientras Hank y sus colaboradores encontró sobrevidas de 28.9, 19.6, 16.9, 12.1, 8.1 y 4.8 meses ($p < 0.0001$), comparada con nuestros hallazgos que se corresponden de la siguiente forma: 24.9, 23.1, 18.4, 4.1, 3.8 y 1.3 meses ($p = 0.01$) para los puntajes 1,2,3,4,5,y 6 de la escala de Heidelberg respectivamente. Lo anterior nos hace pensar que, en primer lugar, la escala de la universidad de Heidelberg puede no reflejar resultados idénticos en cualquier parte del mundo, sino que debe adaptarse a las características demográficas y a los recursos del sistema de salud de cada región, así como generar sus propios datos, pues con este estudio hemos demostrado la reproducibilidad de dicha herramienta. En segundo lugar, sabemos ahora, que es necesario continuar con el estudio de esta herramienta y dotarla de mayor peso estadístico, probablemente con el incremento de la población, pues una debilidad de este estudio es su limitada población.

Uno de los elementos sorprendentes de este estudio es que ciertas características que en lo general serían obvios indicadores de sobrevidas acertadas como lo son la etapa clínica, en este caso no representan un impacto significativo en la sobrevida de los pacientes, lo anterior dado a la biología tumoral y su comportamiento agresivo desde etapas muy tempranas.

Atendiendo a la realidad que se vive en el hospital general de México donde se atienden casos de pacientes que normalmente vienen referidos de otras unidades médicas de atención y con periodos prolongados desde su diagnóstico hasta su tratamiento; así como una población de estratos socioeconómicos muy diversos la atención y la falta de recursos, el estado nutricional y el mal apego a la atención medica limitan los resultados de nuestras herramientas pronosticas, así como entorpecen la adecuada evolución de los pacientes.



CONCLUSIONES.

Conocer y aplicar las herramientas predictoras pretratamiento para prever el desenlace de los pacientes debe ser una virtud del oncólogo actual. Lo anterior aunado a una mejora en la detección temprana de casos de cáncer de páncreas para beneficiar a estos pacientes de las sobrevidas prolongadas que en este estudio se describen. Así mismo de forma preventiva, buscar intencionadamente los elementos nutricionales que permitan tratar los trastornos nutricionales y bioquímicos que afectan directamente la adecuada evolución de los pacientes.

Hace falta continuar con la búsqueda de elementos predictores de riesgo y de sobrevida en una patología tan agresiva como lo es el cáncer de páncreas en búsqueda de mejorar el ya de por sí mal pronóstico característico de esta etiología.

Contar con los elementos necesarios para aplicar las escalas pretratamiento descritas en una unidad de atención de tercer nivel como lo es el Hospital General de México es de suma importancia.



REFERENCIAS

1. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - March, 2021. Mexico Source: Globocan. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34.
3. Ji Hye Jung, Dong Wook Choi, et al. Three Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies in a Tertiary Cancer Center: A Retrospective Observational Study. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2558.
4. Strobel O, Neoptolemos J, Jager D, Buchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature reviews Clinical oncology* 2019; 16(1): 11-26.
5. Estadísticas adaptadas de la publicación de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (American Cancer Society, ACS), Datos y cifras de cáncer (Cancer Facts and Figures) de 2019 y Datos y cifras de cáncer de 2018 el sitio web de ACS (enero de 2019).
6. Drebin, Jeffrey & Sun, Weijing & Metz, James & Furth, Emma. (2008). Carcinoma of the Pancreas. 10.1016/B978-0-443-06694-8.50089-0.
7. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4846-4861.
8. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol* 2016; 22: 9694-9705
9. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016; 381:269-277
10. Behrens G, Jochem C, Schmid D, et al. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015;30:279.298
11. LaRush J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington. Seattle; 2014.293-295
12. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012; 107:2005.2009
13. Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med HGenet* 2005; 42:711-719
14. Alison P Klein Prospective risk of pancreatic cancer in familil pancreatic cancer kindreds *Cancer Res* 2004 Apr 1;64(7):2634-8.
15. Al-Hawary M. Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology.* 2014; Jan;270(1):248-60.



16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for pancreatic cancer, version 1. <http://www.nccn.org>. Published 2020
17. Guillermo Robles-Díaz , Daniela Fastag. Cáncer de páncreas: Epidemiología y factores de riesgo. RGastroenterología de México. 2007; Vol. 72, Num S2.154-159
18. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, et al. Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM pTNM de los tumores malignos. 4th ed. España: Springer-Verlag Ibérica 1997:144-152.
19. Yeo CL, Cameron JL. Pancreatoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. Ann Surg 1995;221(6):721-733.
20. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. J Clin Oncol 2008;26:5918-5922
21. Adamu M, Nitschke P, Petrov P, Rentsch A, Distler M, Reissfelder C, Welsch T, Saeger HD, Weitz J, Rahbari NN. Validation of prognostic risk scores for patients undergoing resection for pancreatic cancer. Pancreatology. 2018 Jul;18(5):585-591.
22. Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston FM, Evans DB, Tsai S. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2015 Oct;17(10):942-52.
23. Distler, M.; Pilarksy, E.; Kersting, S.; Grutzmann, R. Preoperative CEA and CA 19-9 are prognostic markers for survival after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas—A retrospective tumor marker prognostic study. Int. J. Surg. 2013, 11, 1067–1072.
24. Wu, L.; Huang, P.; Wang, F.; Li, D.; Xie, E.; Zhang, Y.; Pan, S. Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer. Ann. Transl. Med. 2015, 3, 328–331.
25. Imaoka, H.; Mizuno, N.; Hara, K.; Hijioka, S.; Tajika, M.; Tanaka, T.; Ishihara, M.; Hirayama, Y.; Hieda, N.; Yoshida, T.; et al. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen (CEA) on patients with metastatic pancreatic cancer: A retrospective cohort study. Pancreatology 2016, 16, 859–864.
26. Brand, R.E.; Nolen, B.M.; Zeh, H.J.; Allen, P.J.; Eloubeidi, M.A.; Goldberg, M.; Elton, E.; Arnoletti, J.P.; Christein, J.D.; Vickers, S.M.; et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. Clin. Cancer Res. 2011, 17, 805–816.
27. Chang, S.T.; Zahn, J.M.; Horecka, J.; Kunz, P.L.; Ford, J.M.; Fisher, G.A.; Le, Q.T.; Chang, D.T.; Ji, H.; Koong, A.C. Identification of a biomarker panel using a multiplex proximity ligation assay improves accuracy of pancreatic cancer diagnosis. J. Transl. Med. 2009, 7, 12.
28. Nolen, B.M.; Brand, R.E.; Prosser, D.; Velikokhatnaya, L.; Allen, P.J.; Zeh, H.J.; Grizzle, W.E.; Lomakin, A.; Lokshin, A.E. Prediagnostic serum biomarkers as early detection tools for pancreatic cancer in a large prospective cohort study. PLoS ONE 2014, 9, e94928.



29. Gu, Y.-L.; Lan, C.; Pei, H.; Yang, S.-N.; Liu, Y.-F.; Xiao, L.-L. Applicative value of serum CA 19-9, CEA, CA 125 and CA 242 in diagnosis and prognosis for patients with pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015, 16, 6569–6573.
30. Ognjen Visnjevac, MD,*† Sina Davari-Farid, MD,*† Jun Lee, MSc,*† Leili Pourafkari, MD,*† Pradeep Arora, MBBS,*† Hasan H. Dosluoglu, MD,*† and Nader D. Nader, MD, PhD*†. The Effect of Adding Functional Classification to ASA Status for Predicting 30-Day Mortality. *International Anesthesia Research Society.* July 2015 • Volume 121 • Number 1 Pag 110-116
31. Sam Sollie¹ , Dominique S. Michaud^{2,3}, Debashis Sarker^{1,4}, Sophia N. Karagiannis⁵ , Debra H. Josephs^{1,4}, Niklas Hammar⁶ , Aida Santaolalla¹ , Goran Walldius⁷ , Hans Garmo¹ , Lars Holmberg¹ , Ingmar Jungner⁸ and Mieke Van Hemelrijck. Chronic inflammation markers are associated with risk of pancreatic cancer in the Swedish AMORIS cohort study. *BMC Cancer* (2019) 19:858 pag 1-6
32. Van Hemelrijck M, Holmberg L, Garmo H, Hammar N, Walldius G, Binda E, et al. Association between levels of C-reactive protein and leukocytes and Sollie et al. *BMC Cancer* (2019) 19:858 Page 5 of 6cancer: three repeated measurements in the Swedish AMORIS study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2011;20(3):428–37.
33. Hang J, Xue P, Yang H, Li S, Chen D, Zhu L, Huang W, Ren S, Zhu Y, Wang L. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients. *Sci Rep.* 2017 Jun 7;7(1):2993.
34. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med (Lond).* 2009 Feb;9(1):30-3.
35. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321.
36. Haruki K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K. The C-reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Pancreatic Cancer After Pancreatic Resection. *World J Surg.* 2016 Sep;40(9):2254-60.
37. Campello E, Ilich A, Simioni P, Key NS. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues. *Br J Cancer.* 2019 Aug;121(5):359-371. doi: 10.1038/s41416-019-0510-x. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31327867; PMCID: PMC6738049.
38. Hank T, Hinz U, Reiner T, Malleo G, König AK, Maggino L, Marchegiani G, Kaiser J, Paiella S, Binco A, Salvia R, Hackert T, Bassi C, Büchler MW, Strobel O. A Pretreatment Prognostic Score to Stratify Survival in Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2021 Mar 4.



39. Ñamendys-Silva S, Joachin-Sánchez E, Joffre-Torres A, Córdova-Sánchez B, Ferrer-Burgos G, González-Chon O, and Herrera-Gomez A. Usefulness of qSOFA and ECOG Scores for Predicting Hospital Mortality in Postsurgical Cancer Patients without Infection. *International Journal of Chronic Diseases*, vol 2019, Article ID 9418971, 5 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9418971>



ANEXOS

| Etapa AJCC | Agrupación por etapas | Descripción de la etapa* |
|------------|-----------------------|--|
| 0 | Tis N0 M0 | <p>El tumor está confinado a las capas superiores de células del conducto pancreático y no ha invadido los tejidos más profundos. No se ha propagado fuera del páncreas. A estos tumores a veces se les conoce como carcinoma <i>in situ</i> (Tis).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p> |
| IA | T1 N0 M0 | <p>El cáncer está confinado en el páncreas y no mide más de 2 cm (0.8 pulgadas) de ancho (T1).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p> |
| IB | T2 N0 M0 | <p>El cáncer está confinado en el páncreas y mide más de 2 cm (0.8 pulgadas) pero no más de 4 cm (1.6 pulgadas) de ancho (T2).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p> |
| IIA | T3 N0 M0 | <p>El cáncer está confinado en el páncreas y mide más de 4 cm (1.6 pulgadas) de ancho (T3).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p> |



| | | |
|-----|----|--|
| IIB | T1 | El cáncer está confinado en el páncreas y no mide más de 2 cm (0.8 pulgadas) de ancho (T1) Y se ha propagado a no más de 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1). |
| | N1 | |
| | M0 | |
| | T2 | El cáncer está confinado en el páncreas y mide más de 2 cm (0.8 pulgadas) pero no más de 4 cm (1.6 pulgadas) de ancho (T2) Y se ha propagado a no más de 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1). |
| | N1 | |
| | M0 | |
| | T3 | El cáncer está confinado en el páncreas y mide más de 4 cm (1.6 pulgadas) de ancho (T3) Y se ha propagado a no más de 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1). |
| | N1 | |
| | M0 | |
| III | T1 | El cáncer está confinado en el páncreas y no mide más de 2 cm (0.8 pulgadas) de ancho (T1) Y se ha propagado a 4 o más ganglios linfáticos adyacentes (N2). |
| | N2 | |
| | M0 | |
| | O | |
| | T2 | El cáncer está confinado en el páncreas y mide más de 2 cm (0.8 pulgadas) pero no más de 4 cm (1.6 pulgadas) de ancho |



| | | |
|----|----------------------------------|---|
| | N2 | (T2) Y se ha propagado a 4 o más ganglios linfáticos adyacentes (N2). |
| | M0 | No se ha propagado a sitios distantes (M0). |
| | O | |
| | T3 | El cáncer está confinado en el páncreas y mide más de 4 cm (1.6 pulgadas) de ancho (T3) Y se ha propagado a 4 o más ganglios linfáticos adyacentes (N2). |
| | N2 | |
| | M0 | No se ha propagado a sitios distantes (M0). |
| | O | |
| | T4 | El cáncer está creciendo fuera del páncreas y en los vasos sanguíneos principales adyacentes (T4). El cáncer pudiera o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos (Cualquier N). |
| | Cualquier N | |
| | M0 | No se ha propagado a sitios distantes (M0). |
| IV | Cualquier T Cualquier N M1 | El cáncer se ha propagado a sitios distantes tales como el hígado, el peritoneo (la membrana que recubre la cavidad abdominal), los pulmones o los huesos (M1). El cáncer puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). |

Anexo A Tabla 1. Estadificación TNM del cáncer de páncreas. American Joint Committee on Cancer (AJCC).



Grupos de estadificación (TNM)

- Estadio 0 Tis N0 M0
- Estadio IA T1 N0 M0
- Estadio IB T2 N0 M0
- Estadio IIA T3 N0 M0
- Estadio IIB T1, T2, T3 N1 M0
- Estadio III T4 Cualquier N M0
- Estadio IV Cualquier T Cualquier N M1

| | | |
|----------------------|---|---|
| RESECABLE | No contacto con TC, AMS ni AH | No contacto o contacto ≤ 180 o con VMS o VP, sin irregularidad del contorno de dichas venas |
| BORDERLINE RESECABLE | Si no hay metástasis y existe alguno de los siguientes | |
| | <p>Tumores de cabeza o proceso uncinado: Contacto con AH sin contacto con TC ni con la bifurcación permitiendo reconstrucción Contacto ≤ 180 con AMS</p> <p>Tumor en cuerpo o cola: Contacto con TC ≤ 180 o >180 sin afectación de la aorta ni de la arteria gastroduodenal (éste último criterio es considerado para otros como irresecable)</p> | <p>Irregularidad, estenosis o trombosis de VMS o VP o contacto de >180, con existencia de suficiente vaso proximal y distal que permita una resección segura y una correcta reconstrucción venosa</p> <p>Contacto con VCI</p> |
| IRRESECABLE | Si se cumple alguno de los siguientes: Metástasis a distancia, incluyendo la presencia de adenopatías fuera del campo de resección | |
| | <p>Tumor en cabeza o proceso uncinado: Contacto > 180 con AMS Contacto > 180 con TC Contacto con primera rama yeyunal de AMS</p> <p>Tumor en cuerpo o cola: Contacto > 180 con AMS Contacto > 180 con TC Contacto con aorta</p> | <p>Tumor en cabeza o proceso uncinado: Engloba u obstruye VMS o VP y no es reconstruible Contacto con rama yeyunal más proximal de VMSTumor en cuerpo o cola: Engloba u obstruye VMS o VP y no es reconstruible</p> |



| Parámetro | 0 puntos | 1 punto | 2 puntos |
|--------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| Albumina | Mayor de 35 g/l | Menor de 35 g/l | |
| Conteo plaquetario | Mayor de 150 | Menor de 150 | |
| Ca 19-9 | Ca 19-9 menor a 37 | Ca 19-9 entre 38 y 400 | Ca 19-9 mayor a 400 |
| ASA | ASA I/II | ASA III/IV | |
| PS | ECOG 0-1 | ECOG 2 o más | |
| EC | EC 0/I | EC II | EC III |
| EDAD | Menor de 68 | Mayor o igual de 68 | |

Anexo C Tabla 1. Elementos de nuestra escala de Heidelbergh modificada.

