

# Identificación de factores pronóstico en el cáncer de páncreas

Jaime Ruiz-Tovar,\* Elena Martín-Pérez,\*\* María Encarnación Fernández-Contreras,\*\*\*  
María Eugenia Reguero-Callejas,& Carlos Gamallo-Amat

## Resumen

**Introducción:** La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo del cáncer de páncreas, pero se asocia con alta tasa de complicaciones y el pronóstico es malo incluso después de la resección. La identificación preoperatoria de factores pronóstico podría contribuir a orientar hacia tratamientos más personalizados en función de la respuesta esperable.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de las variables clínicas de 59 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de páncreas diagnosticados en los Hospitales "Ramón y Cajal" y La Princesa (Madrid, España) entre 1999 y 2003.

**Resultados:** De los 59 pacientes 32 eran varones y 27 mujeres, con una edad media de 63.76 años. Todos fueron operados: cirugía paliativa en 32% y resección tumoral en 68%, incluyendo duodenopancreatectomía cefálica en 51% y pancreatectomía distal en 17%. La mediana de supervivencia global fue de 14 meses (intervalo 1 a 110). El dolor abdominal ( $p = 0.042$ ) y el lumbar ( $p = 0.004$ ) al diagnóstico, la palpación de un tumor abdominal ( $p = 0.012$ ), los niveles preoperatorios de hemoglobina  $< 12$  g/dl ( $p = 0.0006$ ) y albúmina sérica  $< 2.8$  g/dl ( $p = 0.021$ ), la infiltración perineural ( $p = 0.025$ ), el estadio N1 ( $p = 0.004$ ), los estadios II, III, y IV ( $p = 0.001$ ) y el tumor residual (R+) ( $p = 0.008$ ) se asociaron con peor pronóstico.

**Conclusiones:** El dolor abdominal y de espalda, la palpación de masa abdominal, hemoglobina  $< 12$  g/dl y albúmina  $< 2.8$  g/dl, la infiltración perineural, las metástasis ganglionares, los estadios II, III, y IV y el tumor residual se asocian con peor pronóstico.

**Palabras clave:** Cáncer de páncreas, carcinoma pancreático.

## Abstract

**Background:** Surgical resection is the only potentially curative treatment for pancreatic cancer, but it is associated with high complication rates. Outcome is poor, even in those resected cases. Identification of prognostic factors preoperatively may help to improve treatment of these patients, based on the expected response.

**Methods:** A retrospective study of clinical variables of 59 patients with histological diagnosis of pancreatic carcinoma at University Hospitals Ramon y Cajal and La Princesa (Madrid, Spain) between 1999 and 2003 was performed.

**Results:** We analyzed 59 patients (32 males and 27 females) with a mean age of 63.76 years. All patients were operated on, performing palliative surgery in 32% and tumor resection in 68%, including pancreaticoduodenectomy in 51% and distal pancreatectomy in 17%. Median overall survival was 14 months (range: 1-110 months). We observed that the presence of abdominal pain ( $p = 0.042$ ) and back pain ( $p = 0.004$ ) at diagnosis, palpation of abdominal mass at physical examination ( $p = 0.012$ ), preoperative levels of hemoglobin  $< 12$  g/dl ( $p = 0.0006$ ) and serum albumin  $< 2.8$  g/dl ( $p = 0.021$ ), perineural infiltration ( $p = 0.025$ ), lymph node affection ( $p = 0.004$ ), stages II, III, and IV ( $p = 0.001$ ), and presence of residual tumor (R+) ( $p = 0.008$ ) are all associated with poor survival.

**Conclusions:** Abdominal and back pain, palpation of abdominal mass at physical examination, preoperative levels of hemoglobin  $< 12$  g/dl and serum albumin  $< 2.8$  g/dl, perineural infiltration, lymph node affection, stages II, III, and IV, and the presence of residual tumor are associated with poor outcome.

**Key words:** Pancreatic cancer, poor outcome.

\* Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital General Universitario de Elche, Alicante, España.

\*\* Sección de Cirugía Hepato-bilio-pancreática, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España.

\*\*\* Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España.

& Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Ramón y Cajal", Madrid, España.

++ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid, España

### Correspondencia:

Jaime Ruiz-Tovar.

Corazón de María, 64, 7º J, 28002 Madrid, España.

Tel: (0034) 63 053 4808.

E-mail: jruiztovar@gmail.com

Recibido para publicación: 22-04-2010

Aceptado para publicación: 05-01-2011

## Introducción

El cáncer de páncreas es una patología mortal y constituye un problema de salud pública cada vez con mayor trascendencia. En países occidentales representa la cuarta causa de muerte por cáncer en varones y la quinta en mujeres, después de las neoplasias de colon supone la segunda causa de mortalidad por tumores digestivos.<sup>1,2</sup>

Este tipo de tumor se asocia con mal pronóstico, principalmente por el retraso en el diagnóstico debido a su localización anatómica y a la poca especificidad de los síntomas, así como a la gran tendencia a diseminarse de forma precoz a ganglios linfáticos e hígado y a la afectación temprana de estructuras vecinas, fundamentalmente vasculares.

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero debido a la presentación en estadios avanzados solo 15 a 20% de los pacientes es candidato a pancreatectomía. El tratamiento quirúrgico se asocia con alta tasa de complicaciones y el pronóstico continúa siendo malo en los casos resecados, por lo que es necesario seleccionar bien a los candidatos para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.<sup>3-5</sup> La identificación de factores pronóstico de forma preoperatoria podría contribuir a mejorar el tratamiento de estos pacientes, orientando hacia pautas más personalizadas en función de la respuesta esperable.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de diferentes variables clínico-patológicas sobre la supervivencia.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo de todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tratados quirúrgicamente en los hospitales universitarios La Princesa y "Ramón y Cajal" de Madrid entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2003, con el objetivo de disponer de un seguimiento mínimo de cinco años.

Los criterios de inclusión fueron diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas, periodo de seguimiento mínimo de cinco años e información clínica completa, tanto de los estudios realizados al diagnóstico como de los efectuados durante el seguimiento hasta el fallecimiento del paciente o hasta completar el periodo de seguimiento.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, antecedentes personales y familiares, manifestaciones clínicas, hallazgos exploratorios, hallazgos en pruebas de imagen, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante, estudio anatomopatológico, seguimiento, recidiva, periodo libre de enfermedad y supervivencia.

El proceso y análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 14.0 para Windows®. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron

definidas por media, desviación estándar e intervalo de valores. En las variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de centralización. Las variables discretas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje. La comparación de las variables cuantitativas con las cualitativas se realizó mediante *t* de Student para muestras independientes (comparación de dos medias) y Anova (comparación de más de dos medias), cuando las variables cuantitativas siguieron una distribución normal. Cuando no fue así se emplearon pruebas no paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis). Para comparar dos variables discretas se utilizó  $\chi^2$ . La magnitud de la asociación se estimó mediante la *odds ratio*. Se consideraron como significativos valores de  $p < 0.05$ . El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante las pruebas del *log-rank* de Breslow y de Tarone-Ware. No se pudo realizar análisis multivariante por tamaño de muestra insuficiente.

## Resultados

Estudiamos 59 pacientes, 32 (55.2%) hombres y 27 (44.8%) mujeres, con edad media de  $63.76 \pm 11.03$  años. Los antecedentes personales más relevantes se muestran en el cuadro I. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la ictericia (61%), el dolor abdominal (59.3%) y la pérdida de peso (52.5%). A la exploración física se podía palpar un tumor abdominal en cinco pacientes (8.6%) y se observaba un estado de desnutrición grave en uno (1.7%). Los valores analíticos se detallan en el cuadro II.

Las pruebas de imagen más realizadas fueron la tomografía computarizada abdominal en 58 pacientes (98.2%) y la ecografía abdominal en 44 (74.6%). Al comparar los hallazgos de ambas técnicas se observó que mediante ecografía 52.3% de los tumores no fue localizado a diferencia de 17.2% que no fue localizado mediante tomografía computarizada ( $p = 0.001$ ). Asimismo, mediante ecografía no pudo localizarse ningún tumor en la cola pancreática ni pudo determinarse invasión de estructuras vecinas ni metástasis a distancia ( $p < 0.001$ ).

En la estadificación preoperatoria, según los hallazgos de las pruebas de imagen, 41 tumores (69.5%) fueron potencialmente resecables, 17 (28.8%) fueron tumores localmente avanzados y uno (1.7%) metastásico. En la intervención, 40 tumores (67.8%) fueron resecables y en 19 (32.2%) se observaron hallazgos que impidieron la resección (cuadro III).

Las técnicas quirúrgicas resectivas más realizadas fueron la duodenopancreatectomía cefálica de Whipple y la pancreatectomía distal. En la duodenopancreatectomía cefálica

**Cuadro I. Antecedentes personales**

Antecedentes personales	n	%
Pancreatitis crónica	3	51
Diabetes mellitus tipo 1	5	8.5
Diabetes mellitus tipo 2	13	22.0
Neoplasias	8	13.6
Obesidad (IMC > 30)	2	3.4
Colecistectomía	4	6.8
Gastrectomía	1	1.7
<i>Helicobacter pylori</i>	8	13.6
Tabaco	22	37.3
Alcohol	9	15.3

IMC = índice de masa corporal.

Un mismo paciente puede presentar varios antecedentes, entre los que destacaron la diabetes mellitus, fundamentalmente la tipo 2, y el tabaquismo.

se realizaron 23 (38.9%) anastomosis terminolaterales con tutor perdido y siete (11.9%) anastomosis terminoterminal invaginadas. En todas las pancreatectomías distales se cerró el muñón pancreático sin anastomosis. La técnica paliativa más común fue la derivación biliodigestiva. En cuanto a la radicalidad de la cirugía, de los 40 tumores resecados se consiguió R0 (ausencia de tumor residual) en 39 pacientes (97.5%) y R1 (tumor microscópico residual) en uno (2.5%).

Presentaron complicaciones posoperatorias 20 pacientes (33.9%), principalmente fistula pancreática (cuadro IV). Fue necesaria una reintervención en seis pacientes (10.2%): en tres debido a hemorragia posoperatoria, en dos por colecciones intraabdominales múltiples y en uno por fistula intestinal de alto débito. Después de la cirugía fallecieron cuatro pacientes (6.8%) y la media de la estancia hospitalaria fue de  $23.4 \pm 14.9$  días y la mediana de 18, con un rango de 4 a 67.

Recibieron quimioterapia posoperatoria 27 pacientes (45.8%) y radioterapia posoperatoria 18 (30.5%).

Hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar la estadificación radiológica con la anatomopatológica ( $p = 0.037$ ) en el diagnóstico de metástasis a distancia, subestimado en los métodos de imagen si bien la diferencia radicó en un caso. Existió tendencia a subestimar las metástasis ganglionares locorregionales mediante pruebas radiológicas ( $p = 0.074$ ). De igual forma, al analizar el apartado T existió tendencia a subestimar la invasión local ( $p = 0.059$ ). Nueve pacientes (15.3%) eran T1, ocho (13.5%) T2, 25 (42.4%) T3 y 17 (28.8%) T4. Al agrupar los estadios en T1-T2 y T3-T4, 11 tumores (39.3%) inicialmente estadificados con pruebas radiológicas como T1-T2 fueron reclasificados en el estadio anatomopatológico T3-T4, con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.044$ ).

Respecto a la localización, 13 tumores (22.1%) estaban localizados en cuerpo-cola del páncreas, mientras que 46 (77.9%) se localizaban en la cabeza. En 23 (39%) el tumor era bien diferenciado, en 17 (28.8%) moderadamente dife-

**Cuadro II. Valores analíticos preoperatorios**

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Hemoglobina	6.5	16.5	13.05	2.25
Leucocitos	3560.0	20600.0	8807.67	3636.97
Bilirrubina	0.3	22.1	6.52	5.76
AST	7.0	1076.0	186.50	182.26
ALT	8.0	2231.0	343.46	363.35
GGT	19.0	3499.0	595.60	666.43
FA	13.0	2223.0	553.95	553.29
LDH	2.0	2027.0	333.59	364.56
Albúmina	1.0	4.6	3.39	0.92
Creatinina	0.2	6.9	1.11	1.30
CA 19-9	2.0	32809.0	1755.96*	5815.88
CEA	0.9	18.2	3.98	3.64

\* Mediana CA 19-9: 145

AST = aminotransferasa de aspartato, ALT = aminotransferasa de alanina, GGT = gammaglutamil transpeptidasa, FA = fosfatasa alcalina, LDH = lactato deshidrogenasa, CEA = antígeno carcinoembrionario. Entre los valores analíticos destaca la elevación de transaminasas y enzimas de colestasis, así como de los marcadores tumorales, fundamentalmente de CA19-9, el más específico de los tumores pancreáticos.

**Cuadro III. Criterios de no resección**

	n	%
Carcinomatosis peritoneal	1	1.7
Metástasis hepáticas	2	3.4
Infiltración retroperitoneal	12	20.3
Infiltración VMS > 50% de circunferencia	12	20.3
Infiltración AMS	9	15.3
Metástasis ganglionares fuera de linfadenectomía estándar	4	6.8

VMS = vena mesentérica superior, AMS = arteria mesentérica superior.

Los criterios más frecuentes fueron la infiltración del retroperitoneo y de la VMS en más de 50% de su circunferencia, así como la invasión de la AMS.

**Cuadro IV. Complicaciones posoperatorias**

	n	%
Fístula pancreática	9	15.3
Fístula intestinal	2	3.4
Fístula biliar	1	1.7
Hemorragia	3	5.1
Colección intraabdominal	3	5.1
Neumonía	1	1.7
Infección del catéter central	1	1.7

Surgieron complicaciones en 20 pacientes (33.9%), principalmente la fístula pancreática.

renciado, en 16 (27.1%) poco diferenciado y en tres (5.1%) indiferenciado. Apareció infiltración vascular en ocho pacientes (13.6%) e infiltración perineural en 29 (49.2%). En los casos resecaados (40) se obtuvieron bordes libres de tumor en 35 (87.5%) y bordes infiltrados por tejido neoplásico en cinco (12.5%), que se determinaron mediante biopsia intraoperatoria, por lo que se ampliaron los márgenes en todos los casos. Aun así un paciente quedó con bordes afectados por la neoplasia (R1). El tamaño medio de los tumores fue de  $3.59 \pm 2.26$  cm. La media de ganglios aislados fue de  $10.09 \pm 5.82$  (rango 2 a 28), con una media de positivos de  $1.54 \pm 2.44$  (rango 0 a 12).

La recidiva tumoral fue estimada entre los pacientes en los que no se dejó tumor residual después de la intervención (radicalidad R0 = 39 pacientes). Se consideró recidiva a la aparición de tumor a partir de los tres meses de la intervención. Solo siete pacientes (17.9%) no presentaron recidiva tumoral, 15 (38.5%) la presentaron en forma local, en tres (7.7%) aparecieron metástasis hepáticas, en siete (17.9%) la recidiva fue primaria y con metástasis hepática, en cinco

(12.8%) de forma diseminada y en dos (5.1%) como carcinomatosis peritoneal.

Tras un periodo mínimo de cinco años de seguimiento 50 pacientes (84.7%) fallecieron, dos (3.4%) continuaban vivos con enfermedad y siete (11.9%) estaban vivos y libres de enfermedad al momento de este informe. El periodo medio libre de enfermedad después de la cirugía fue de  $19.29 \pm 33.31$  meses (mediana de 3.5, rango 0 a 110) y la supervivencia global media de  $25.08 \pm 28.91$  meses (mediana de 14, rango de 1 a 110). La tasa de supervivencia al año fue de 44%, a los dos años de 30%, a los tres de 17.5%, a los cuatro de 14% y a los cinco de 12% (figura 1).

#### Factores asociados con la supervivencia

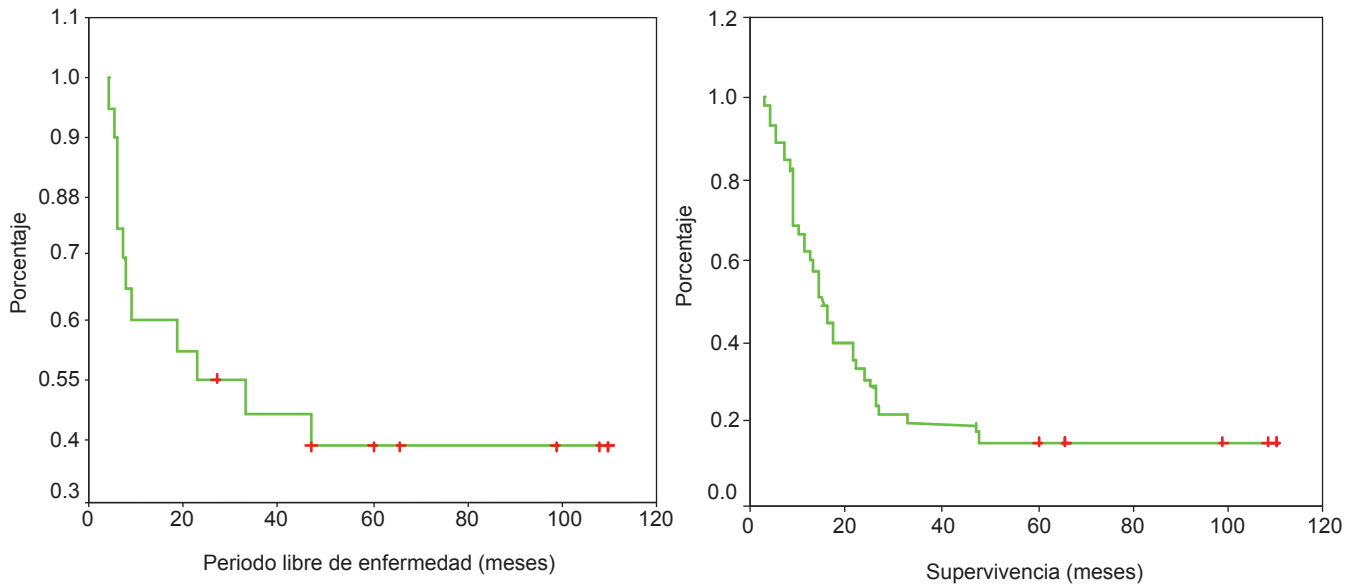
La mediana de la supervivencia global fue mayor en los pacientes sin dolor abdominal en comparación con los que lo presentaron en el momento del diagnóstico (30 frente a 21 meses,  $p = 0.042$ ). Los pacientes sin dolor lumbar en el momento del diagnóstico tuvieron mayor supervivencia global (29 frente a 14 meses,  $p = 0.004$ ) y mayor periodo libre de enfermedad (23 frente a 14,  $p = 0.032$ ). Pensamos que el tamaño y la localización del tumor podían actuar como factores de confusión, sin embargo, no hubo asociación con el dolor abdominal ni con el lumbar.

Los pacientes en quienes a la exploración física se palpó un tumor abdominal tuvieron menor mediana de supervivencia global (9.5 frente a 27 meses,  $p = 0.012$ ). Sin embargo, este hallazgo exploratorio no se correlacionó con mayor tamaño tumoral ni con estadio más avanzado.

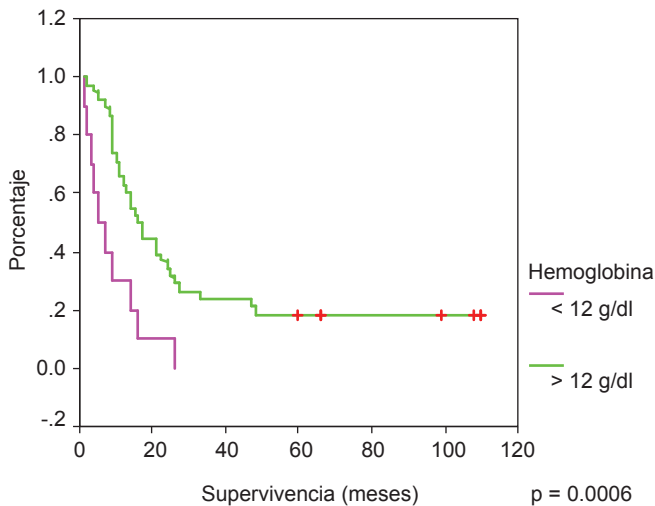
En cuanto a los datos analíticos existió correlación estadísticamente significativa ( $p = 0.039$ ) entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.336. Al establecer un punto de corte en 12 g/dl, la supervivencia global fue significativamente menor en pacientes con valores de hemoglobina menores a ese parámetro ( $p = 0.0006$ ) (figura 2). Para evitar que esto pudiera deberse a la mortalidad posoperatoria se excluyeron los casos fallecidos en el posoperatorio pero los resultados no se modificaron.

Igualmente se observó una tendencia a la relación entre bajos niveles séricos de albúmina y una menor supervivencia ( $p = 0.069$ ), con coeficiente de correlación de 0.452. Con un punto de corte en 2.8 g/dl (límite inferior del intervalo de normalidad en nuestro laboratorio), la supervivencia global fue significativamente menor en pacientes con albúmina inferior a ese nivel ( $p = 0.021$ ) (figura 3).

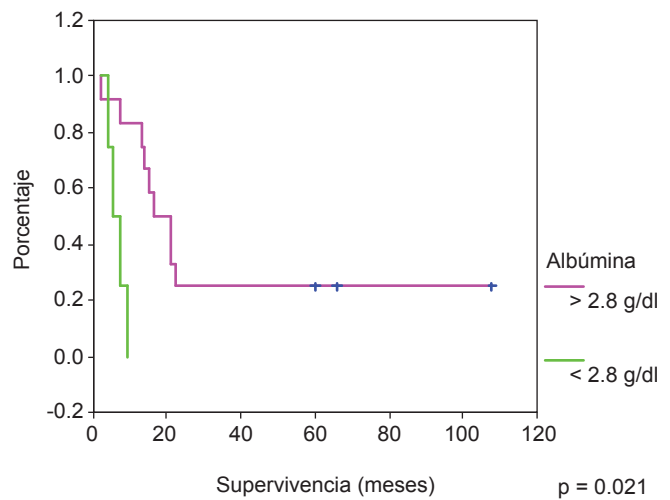
Se determinó una mayor supervivencia global en los pacientes con tumores en los que no existió infiltración perineural (20 frente a 13 meses,  $p = 0.025$ ) y un mayor periodo libre de enfermedad ( $p = 0.02$ ).



**Figura 1.** Curvas de periodo libre de enfermedad y supervivencia global.



**Figura 2.** Curvas de supervivencia en función de la hemoglobina.



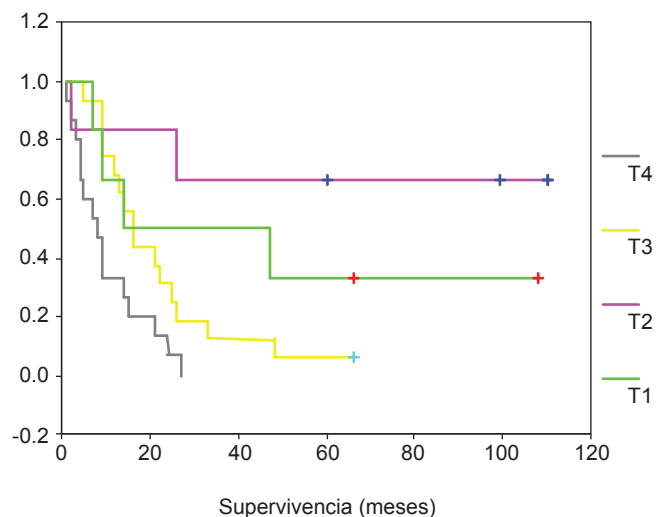
**Figura 3.** Curvas de supervivencia en función de la albúmina.

La mediana de supervivencia global para los pacientes con tumores T1 fue de 30.5 meses, 79.5 meses en aquellos con T2, 16 meses en pacientes con T3 y ocho meses en quienes tenían tumores T4 (figura 4). La supervivencia global fue mayor en pacientes con tumores T2 que con T1. La distribución anormal de los casos permitió establecer una diferencia de supervivencia estadísticamente significativa entre T2 y T3 ( $p = 0.001$ ), que, sin embargo, no se observó entre T1 y T3, lo que posiblemente se debió a una distribución anómala de los datos por el reducido tamaño de la muestra. No se observó tampoco diferencia entre T3 y T4. Agrupando los T1-T2 y T3-T4 se apreció una mayor super-

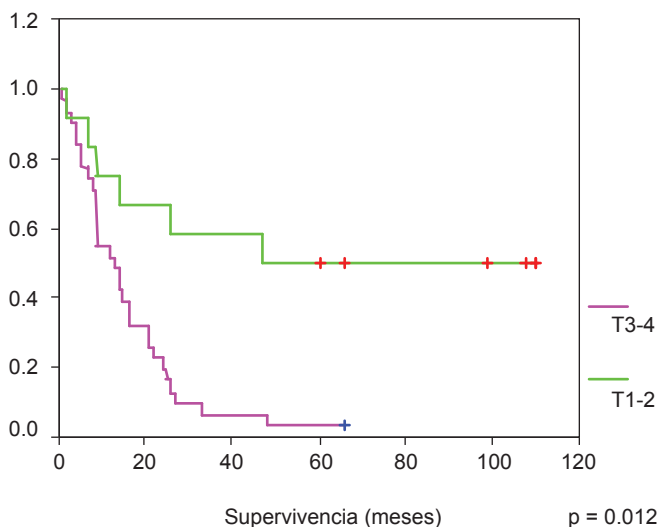
vivencia global en el grupo T1-T2 (31 frente a 20 meses,  $p = 0.012$ ) (figura 5). También se identificó una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia global entre los pacientes clasificados con N0 y N1 (24 frente a 9 meses,  $p = 0.004$ ) (figura 6). No se observó asociación estadísticamente significativa entre los factores T y N de los pacientes.

Agrupando en estadios, la mediana de la supervivencia global en los pacientes en estadio I fue de 101 meses, en estadio II de 20, en estadio III de 10 y en estadio IV de uno. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes en estadio I frente a estadios más avanzados (101 frente a 15 meses,  $p = 0.001$ ), no





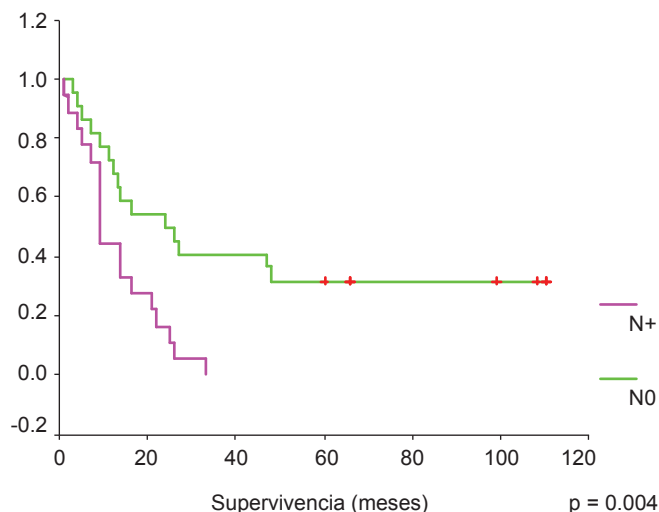
**Figura 4.** Curvas de supervivencia en función del valor T.



**Figura 5.** Curvas de supervivencia en función del valor T (agrupando T1-T2 y T3-T4).

así entre los demás estadios. A su vez, todos los pacientes vivos estaban clasificados en estadio I, donde se alcanzan supervivencias superiores a los cinco años. Al subdividir los estadios I y II en A y B no existió diferencia significativa entre IA y IB, ni entre IIA y IIB, pero se mantuvo significativa entre IB y IIA. Esto implica que la discrepancia radica en el paso de T2 a T3, es decir, en el paso de un tumor limitado al páncreas a la afectación del tumor más allá del órgano.

La mediana de la supervivencia global en los pacientes sometidos a resecciones R0 fue de 34 frente a 11 en los casos en los que se dejó tumor residual microscópico (R1) o en los no resecados (R2). Los pacientes resecados se com-



**Figura 6.** Curvas de supervivencia en función del valor N.

pararon con los no resecados (R2) ya que el concepto de radicalidad no aplica en lesiones irresecables. Se estimó la diferencia en la mediana de supervivencia en 22.8 meses (IC 95% = 9.3-35.6,  $p = 0.008$ ). En los casos R0, la tasa de supervivencia global al año, a los dos, tres y cinco años fue de 66.6, 46.7, 30 y 20%, respectivamente, mientras que en los pacientes R+ descendió a 42.1, 5.3 y 0%, respectivamente. Todos los pacientes vivos y aquellos con una supervivencia superior a cinco años habían sido sometidos a resecciones R0. Todos los factores asociados con supervivencia se resumen en el cuadro V.

## Discusión

La investigación en oncología debe enfocarse a la búsqueda de nuevos recursos (quimioterapia, radioterapia, agentes biológicos o blancos moleculares) que complementen el tratamiento quirúrgico para aumentar la supervivencia de los enfermos. A su vez se deben estudiar también factores pronóstico que permitan predecir el curso de la enfermedad y ayuden al clínico a elegir de forma individualizada la terapia más apropiada para cada enfermo con cáncer de páncreas, con el fin de aumentar su calidad de vida o supervivencia.

El dolor abdominal fue el segundo síntoma más frecuente en nuestra serie (59.3%) y en ocasiones se irradió a espalda (22%). Suele producirse por compresión de estructuras nerviosas en las proximidades del tumor. Habitualmente esta compresión se produce por tumores de gran tamaño que pueden infiltrar otras estructuras adyacentes. Se observó mayor supervivencia media en los pacientes sin dolor abdominal que en quienes lo presentaron al diagnóstico (30

**Cuadro V.** Factores asociados con supervivencia

	n	%	Supervivencia (meses)	p
Dolor abdominal				
Sí	35	59.3	21	0.042
No	24	40.7	30	
Dolor de espalda				
Sí	13	22.0	14	0.004
No	46	78.0	29	
Masa abdominal palpable				
Sí	5	8.6	9.5	0.012
No	54	91.4	27	
Hemoglobina				
≤ 12 g/dl	13	22.0	12.5	0.0006
> 12 g/dl	46	78.0	22	
Albúmina				
≤ 2.8 g/dl	10	16.9	4	0.021
> 2.8 g/dl	49	83.1	10	
T				
T1-T2	17	28.8	31	0.012
T3-T4	42	71.2	20	
N				
N0	30	50.8	24	0.004
N1	29	49.2	9	
Estadio				
I	11	18.6	101	0.001
II	29	49.2	20	
III	17	28.8	10	
IV	2	3.4	1	
Infiltración perineural				
Sí	29	49.2	13	0.025
No	30	50.8	20	
Radicalidad quirúrgica				
R0	39	66.1	34	0.008
R1, R2	20	33.9	11	

Se resumen todas las variables de nuestra muestra que se asociaron con la supervivencia global en el análisis univariante.

frente a 21 meses,  $p = 0.045$ ). De igual manera, los pacientes sin dolor lumbar en el momento del diagnóstico presentaron mayor supervivencia (29 frente a 14 meses,  $p = 0.004$ ). Sin embargo, no se observó relación entre el dolor abdominal o lumbar y el tamaño, la localización o el estadio del tumor. En la literatura se ha descrito que el dolor abdominal es un factor de mal pronóstico y que está asociado con menor supervivencia, independientemente de la resección tumoral, pero, por otra parte, el dolor es un factor indicador de no resección, lo que no pudo demostrarse en nuestro trabajo.<sup>6</sup>

Del mismo modo, el dolor lumbar también ha sido descrito como indicador de mal pronóstico y de no resección tumoral, indicador tan importante como la presencia de enfermedad residual.<sup>7</sup>

Los pacientes en quienes se palpó una masa abdominal a la exploración física tuvieron una menor supervivencia media (9.5 frente a 27 meses,  $p = 0.012$ ), sin embargo, este hallazgo exploratorio no se correlacionó con mayor tamaño tumoral ni con estadio más avanzado. Una masa abdominal es más fácilmente palpable en pacientes caquéticos,<sup>8</sup> pero

tampoco se identificó asociación con la pérdida de peso, por lo que la palpación de una masa abdominal en el momento del diagnóstico parece un factor predictivo independiente de supervivencia.

De acuerdo con lo descrito en la literatura, los pacientes presentaban valores medios elevados de transaminasas aminotransferasa de alanina y aminotransferasa de aspartato, gammaglutamil transpeptidasa, lactatodeshidrogenasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina, y de los marcadores tumorales CA19-9 y antígeno carcinoembrionario.<sup>3</sup> Los valores de CA19-9 se han relacionado con el tamaño tumoral y cuando son muy elevados ( $> 1000$  U/ml) se asocian con tumores irresecables.<sup>9,10</sup> Estas dos condiciones no pudieron verificarse en nuestra serie. Igualmente se ha descrito que el antígeno carcinoembrionario se eleva en tumores de gran tamaño no resecables, lo que tampoco se ha demostrado en nuestra muestra si bien se acepta que la sensibilidad de este marcador es baja, aproximadamente de 25%.<sup>1</sup>

En nuestra serie se observó una correlación estadísticamente significativa ( $p = 0.039$ ) entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.336. Al considerar que esto pudiera deberse a la mortalidad posoperatoria se excluyeron los casos fallecidos en el posoperatorio pero los resultados no se modificaron, por lo que la mortalidad posoperatoria no resultó ser un factor de confusión. En la literatura solo hay un trabajo que describe una asociación entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global y libre de enfermedad en el cáncer de páncreas.<sup>11</sup> En este estudio se analizaron solo pacientes con tumores no resecables sometidos a radioquimioterapia y no se identificó ninguna investigación que describiera la influencia de los valores de hemoglobina en pacientes intervenidos, ya sea con resección quirúrgica o con cirugía paliativa. En tumores de cabeza o cuello se ha investigado el efecto de los niveles de hemoglobina al diagnóstico en pacientes sometidos posteriormente a cirugía resectiva<sup>12</sup> o a radioterapia;<sup>13</sup> en ambos casos se ha demostrado una mejor supervivencia y mejor control local de la enfermedad en los pacientes con hemoglobina en rango normal. Esto mismo se ha demostrado en otros tumores como los carcinomas epidermoides de esófago<sup>13</sup> y cervix<sup>14</sup> o en los tumores transicionales de vejiga,<sup>15</sup> asociándose igualmente con mayor supervivencia tanto en tumores resecados quirúrgicamente como tratados mediante radio o quimioterapia. Posiblemente la anemia sea un factor pronóstico en muchas neoplasias porque se relaciona con otras condiciones como el estado nutricional.

Por otra parte es bien sabido que la hipoxia tumoral incrementa el daño al ADN producido por radicales libres provenientes de radiaciones ionizantes. Por tanto se ha sugerido que en pacientes anémicos la reducida tensión de

oxígeno en el tumor disminuye el control del crecimiento neoplásico.<sup>16</sup> Algunos autores han identificado un alto grado de hipoxia en los tumores pancreáticos en mediciones intraoperatorias de oxigenación tisular, y han postulado que el pésimo pronóstico de estas neoplasias puede deberse en parte a la hipoxia de las células.<sup>17</sup> Dado que la anemia puede correlacionarse con el grado de hipoxia tisular podría influir así en la supervivencia.<sup>18</sup>

Algunos estudios han demostrado también que las células tumorales desarrollan resistencia a la radioquimioterapia en condiciones de hipoxia, lo que ocurre en situaciones de anemia.<sup>12</sup> Al influir la anemia en la oxigenación tisular tumoral, ésta puede aumentar también el potencial metastásico del tumor a través de la angiogénesis. Esto se ha confirmado al observar que bajos niveles de hemoglobina se asocian con niveles aumentados de VEGF (*vascular endothelial growth factor*),<sup>19</sup> así como que los niveles bajos de oxigenación tumoral se asocian con mayor incidencia de metástasis a distancia.<sup>20</sup> Para evaluar la diferente respuesta en función de los valores de hemoglobina en el momento del diagnóstico se han establecido puntos de corte entre 11.5 y 13 g/dl.<sup>12-14</sup> En nuestro trabajo el punto de corte de la hemoglobina se definió en 12 g/dl, de tal forma se observó una menor supervivencia en pacientes con valores de hemoglobina inferiores a ese parámetro ( $p = 0.0006$ ). Ante estos hallazgos algunos autores se plantean la posibilidad de que la transfusión o la administración de eritropoyetina recombinante a cualquier paciente anémico previo al tratamiento podría aumentar la supervivencia,<sup>14,21</sup> pero no existen estudios que demuestren esta hipótesis.

Por otra parte, también observamos una tendencia a la relación entre niveles séricos de albúmina y el tiempo de supervivencia ( $p = 0.069$ ), con coeficiente de correlación de 0.452. Con punto de corte de albúmina de 2.8 g/dl (límite inferior de referencia en nuestro laboratorio) se observó una menor supervivencia en pacientes con valores de albúmina inferiores a ese parámetro ( $p = 0.021$ ). La albúmina sérica se considera un marcador del estado nutricional de un enfermo y en pacientes sometidos a cirugía mayor ha demostrado ser un marcador pronóstico.<sup>22</sup> Además, se han asociado los niveles séricos de albúmina con la supervivencia en enfermos oncológicos, como en el melanoma,<sup>23</sup> o en tumores localmente avanzados o metastásicos.<sup>24</sup> En tumores pancreáticos también se han asociado los niveles bajos de albúmina con una mortalidad precoz (menos de seis meses).<sup>3</sup> Se piensa que los bajos niveles de albúmina sérica en pacientes oncológicos pueden deberse a la intensa reacción inflamatoria sistémica en respuesta al tumor. La inflamación requiere la síntesis de gran cantidad de proteínas de fase aguda, lo que conlleva un descenso en la producción de albúmina. Si este proceso se prolonga produce depleción de las reservas proteínicas y, por lo tan-



to, disminución de la fortaleza corporal, lo que contribuye a una muerte precoz.<sup>23,25,26</sup> Ante esto parece lógico pensar que si el paciente en el momento del diagnóstico ya presenta un déficit proteico, el proceso catabólico del tumor está muy avanzado y el deterioro progresivo se producirá a corto plazo.

En nuestra serie se identificó una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia entre los pacientes clasificados como N0 y N1 ( $p = 0.004$ ), estimada con una media de 26.8 meses (IC 95% = 9.6-44). Está ampliamente aceptado que la metástasis ganglionar es uno de los factores pronóstico más importantes del cáncer de páncreas. Grandes series de casos calculan que la supervivencia media puede alcanzar los 4.5 años cuando los ganglios linfáticos regionales son negativos, mientras que ante metástasis ganglionares la supervivencia media está en torno a los 12 y 15 meses en pacientes con tumores resecados. Por desgracia, en 75 a 80% de los casos, incluso en los tumores más pequeños, existen metástasis ganglionares.<sup>27</sup> En nuestra serie el número medio de ganglios aislados fue de  $10.09 \pm 5.82$ , superior al descrito en algunos trabajos internacionales: de siete a ocho. No obstante, se ha descrito que en pacientes clasificados como N0 el aislamiento de menos de 12 ganglios debería considerarse infraestadificación y la necesidad de estudiar correctamente a los pacientes.<sup>28-31</sup> En nuestro grupo el número medio de ganglios aislados en los pacientes considerados N0 fue de  $10.4 \pm 6.99$ , menos de 12 ganglios en 43% de los pacientes. No se identificaron diferencias significativas al estratificar los pacientes N0 en función de que hayan sido aislados más o menos de 12 ganglios y correlacionados con la supervivencia.

En cuanto al tumor primario, a causa del pequeño tamaño de la muestra obtuvimos una distribución anormal de los casos, donde los pacientes T2 presentaron mayor supervivencia que los T1, a pesar de ser un estadio más avanzado. Esta distribución ofreció una diferencia significativa de supervivencia entre los estadios T2 y T3, pero que no resulta lógica al no determinarse entre T1 y T3.

La clasificación TNM de extensión tumoral se considera el mejor predictor del pronóstico del cáncer de páncreas.<sup>32</sup> Lo anterior se confirmó en nuestro grupo, no obstante llama la atención la gran diferencia de supervivencia entre el estadio I y el II, 66 meses (IC 95% = 41-91), con diferencias mucho menores entre los demás estadios, que no alcanzaron significación estadística. A su vez, en estadio I se clasificaron todos los pacientes que continuaban vivos y donde se alcanzaron supervivencias superiores a cinco años. Subdividiendo los estadios I y II en A y B, no existieron diferencias significativas entre IA y IB ni entre IIA y IIB, pero se mantuvo una diferencia significativa entre IB y IIA ( $p = 0.001$ ). Dado que se conoce que la diferencia

entre los estadios IB y IIA es el paso de T2 a T3, parece que el tamaño tumoral pasa a un segundo plano siempre que el tumor siga limitado al páncreas, mientras que la afectación de tejidos peripancreáticos, duodeno o vía biliar implica un empeoramiento considerable del pronóstico. En la literatura se estima la supervivencia a dos años en torno a 20% en el estadio I, 15% en el II, 10% en el III y 6 % en el IV.<sup>7</sup> Sin embargo, en nuestra serie llama la atención que la supervivencia en el estadio I fue de aproximadamente 100%, en el II alcanzó 20%, en el III fue de 4 % y en el IV de 0%. En esta distribución llama la atención la diferencia en el estadio I, muy superior a la descrita en la literatura, también mayor en el estadio II; sin embargo, en los estadios III y IV la supervivencia fue inferior a la descrita. Estas diferencias pueden atribuirse al pequeño tamaño de la muestra, sobre todo en los estadios II, III y IV, pero no así en el estadio I, donde alcanzó valor estadístico.

Las infiltraciones perineural y vascular son parámetros anatomopatológicos que se utilizan como descriptores adicionales en la estadificación del cáncer de páncreas, lo que indica mayor agresividad tumoral.<sup>1</sup> Está descrito que se asocian con menor supervivencia.<sup>33</sup> Esto se confirma en nuestra serie, en la que se determinó una mayor supervivencia en los pacientes con tumores en quienes no existió infiltración perineural (20 frente a 13 meses,  $p = 0.025$ ), pero no así para los casos con infiltración vascular.

La supervivencia media en los pacientes de nuestro estudio sometidos a resecciones en las que no se dejó tumor residual (R0) fue de 34 frente a 11 meses en los casos en los que se dejó tumor residual (microscópico o casos no resecados [R+]). Los pacientes resecados se comparan con los no resecados (R2) ya que el concepto de radicalidad no aplica a lesiones no resecables. Se estimó la diferencia de supervivencia media en 22.8 meses (IC 95% = 9.3-35.6). De hecho, todos los pacientes vivos y aquellos con una supervivencia superior a cinco años habían sido sometidos a resecciones R0. La resección R0 se considera el único tratamiento potencialmente curativo. De hecho, la radicalidad completa se considera un factor de buen pronóstico que mejora la supervivencia,<sup>34,35</sup> tal como se demuestra en nuestros resultados; algunos autores la consideran el factor determinante más importante de supervivencia.<sup>36</sup> En nuestra serie, el factor asociado con la radicalidad quirúrgica (R0) fue el tamaño tumoral, determinándose que los tumores que no pudieron ser resecados presentaban un tamaño medio de  $5.7 \pm 2.6$  cm frente a  $32 \pm 2$  cm en los casos resecados ( $p = 0.022$ ). Se ha observado que cuanto menor es el tamaño tumoral, menores son las diseminaciones linfática y vascular y, lógicamente, menor es la posibilidad de invasión de las estructuras vecinas, aunque no se ha definido algún tamaño que pueda excluir la posibilidad de diseminación.<sup>36</sup>

## Conclusiones

La identificación de factores pronóstico en el cáncer de páncreas, fundamentalmente los que pueden ser determinados de forma preoperatoria, puede dar información sobre el curso de la enfermedad y ayudar a elegir el tratamiento más apropiado para cada enfermo de forma individualizada, lo que resulta de gran importancia en una neoplasia como ésta, donde el pronóstico es malo a pesar de realizar un tratamiento quirúrgico curativo, que por su parte está gravado con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad.

Identificamos el dolor abdominal y lumbar, la palpación de un tumor abdominal, niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl y de albúmina inferiores a 2.8 g/dl, la infiltración perineural, el estadio N1, los estadios II, III, y IV y la presencia de tumor residual, como factores de mal pronóstico en el cáncer de páncreas. Debido al tamaño insuficiente de la muestra no pudo realizarse un análisis multivariante que determinara estos parámetros como factores pronóstico independientes. Por ello es necesario realizar más análisis, con un mayor número de pacientes, para confirmar estos resultados.

## Referencias

- Gawron AJ, Gapstur SM, Fought AJ, Talamonti MS, Skinner HG. Sociodemographic and tumour characteristics associated with pancreatic cancer surgery in the United States. *J Surg Oncol* 2008;97:578-582.
- 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;237:74-85.
- García-Borobia FJ, Jorba-Martín R, Fabregat-Prous J. Adenocarcinoma de páncreas y del área periampular. En: Parrilla-Paricio P, Landa-García JJ, eds. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Médica Panamericana; 2005. pp. 73-584.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Friess H, Ko CK, Kleeff J. Pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy and transduodenal resection of the papilla of Vater. En: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 877-903.
- Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, Tao Y, Brennan M. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997;122:53-59.
- Ridder GJ, Klempnauer J. Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1216-1220.
- DiMaggio EP. Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol* 1999;10:140-142.
- Scholmerich J. Diagnosis of pancreatic cancer. En: Beger HG, Buchler M, Malfertheiner P, eds. *Standards in Pancreatic Surgery*. Berlin: Springer-Verlag; 1993. p. 578.
- Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941-1946.
- Morganti AG, Forni F, Macchia G, Valentini V, Smaniotto D, Trodella L, et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: impact of pre-treatment haemoglobin levels on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003;179:87-92.
- Schäfer U, Micke O, Müller SB, Schüller P, Willich N. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 2003;179:527-534.
- Valencia-Julve J, Alonso-Orduña V, Esco-Barón R, López-Mata M, Méndez-Villamón A. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Trans Oncol* 2006;8:22-30.
- Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. Importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-1536.
- Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994;74:2819-2827.
- Reichel O, Panzer M, Wimmer C, Dühmke E, Kastenbauer E, Suckfüll M. Prognostic implications of haemoglobin levels before and after surgery as well as before and after chemotherapy for head and neck tumours. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:248-253.
- Kong AC, Mehta V, Le QT. Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:919-922.
- Molls M, Stadler P, Becker A, Feldmann HJ, Dunst J. Relevance of oxygen in radiation oncology. *Strahlenther Onkol* 1998;174:13-16.
- Dunst J, Pigorsch S, Hansen G. Low hemoglobin is associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer patients. Does anemia stimulate angiogenesis? *Strahlenther Onkol* 1999;175:93-96.
- Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Bean JM, Prosnitz LR, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996;56:941-943.
- Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L, Chen L, Roach M 3rd, Wara W, et al. Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998;77:1996-2002.
- Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134:36-42.
- Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72:3091-3098.
- McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39:210-213.
- Siddiqui A, Heinzerling J, Livingston EH, Huerta S. Predictors of early mortality in veteran patients with pancreatic cancer. *Am J Surg* 2007;194:362-366.
- Schmid I, Schmitt M, Streiter M, Meilbeck R, Haas RJ, Stachel DK. Effects of soluble TNF receptor II (sTNF-RII), IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), tumor load and hypermetabolism on malnutrition in children with acute leukaemia. *Eur J Med Res* 2005;10:457-461.
- House MG, Gönen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1549-1555.

28. Schward RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1189-1200.
29. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141:610-618.
30. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70:235-240.
31. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;15:165-174.
32. Merkel S, Mansmann U, Meyer T, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. Confusion by frequent changes in staging of exocrine pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2004;29:171-178.
33. Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:892-897.
34. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1338-1345.
35. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection. *Zentralbl Chir* 2005;130:353-361.
36. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586-594.