
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES

TESIS DOCTORAL
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS
EXOCRINO EN LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA.



IGNACIO BODEGA QUIROGA

MADRID 2013

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES



TESIS DOCTORAL
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS
EXOCRINO EN LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA.

IGNACIO BODEGA QUIROGA

DIRECTORES:

DRA. D^a M^a. VICENTA GARCÍA ROSADO

DRA. D^a. ELENA MARTÍN PÉREZ

DR. D. JESÚS MANUEL PERAZA CASAJÚS



Universidad
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y
SOCIALES
UNIDAD DOCENTE DE CIRUGÍA
Campus Universitario
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfono: 91 885 48 81
Fax: 91 885 4714
dpto.cirumedsoc@uah.es

Dña. M^a VICENTA GARCÍA ROSADO, Adjunta del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Central de la Defensa,

Dña. ELENA MARTÍN PÉREZ, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid

Y

D. JESÚS MANUEL PERAZA CASAJÚS, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO EN LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA" realizado por **D. Ignacio Bodega Quiroga** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinte de noviembre de dos mil trece.





Universidad
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y
SOCIALES
UNIDAD DOCENTE DE CIRUGIA
Campus Universitario
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfono: 91 885 48 81
Fax: 91 885 4714
dpto.cirumedsoc@uah.es

D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. Ignacio Bodega Quiroga** titulado "EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO EN LA COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinte de noviembre de dos mil trece.



SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don Ignacio Bodega Quiroga con domicilio
Licenciado en Medicina y Cirugía

SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de
Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización tumoral C25
Pancreas y del período 1990-2012 y con las características especiales siguientes:

FINALIDAD

Tesis Doctoral sobre Cáncer de Pancreas

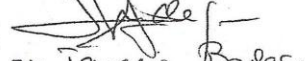
COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el artículo 22 del Real Decreto 994/1999, 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitará a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos que son datos disociados no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que se solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el Real Decreto 994/1999, como en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Provisional.

En caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid,
EL SOLICITANTE


Fdo. Ignacio Bodega
Quiroga

Madrid,
AUTORIZA


Fdo. P. O. Dra Mª José González Hernández
Oficina Regional de Coordinación Oncológica



A mi mujer, Marta, y a mis hijos Marta y Nacho: sois mi vida.

A Cuni y Fernando, mis padres, guía de mis pasos, apoyo siempre firme y ejemplo de constancia, abnegación, comprensión, cariño y dulzura.

A mis hermanos Isabel, Ana, Fernando, Lucía y Bárbara, por lo que compartimos juntos y por todo lo que nos une.

A José Luis, María Eugenia, Javier, Biki, Josete, María, Jorge y Donald.

A mis sobrinos por su alegría y vitalidad.

A todos

¡Muchas gracias!

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento, en primer lugar, al Dr. D. Fernando Bodega Barahona, sin cuya preocupación y acicate continuo esta tesis, como mínimo, se habría prolongado indefinidamente en el tiempo.

A la Dra. D^a. M^a Vicenta García Rosado, por haber sido el motor principal en el desarrollo de este trabajo y al Dr. D. José Ramón Méndez Montesinos por su inestimable ayuda.

A la Dra. D^a. Elena Martín Pérez, por su dedicación durante mi residencia y durante la elaboración de esta tesis y por su inagotable fuente de conocimientos.

Al Dr. D. Jesús Peraza Casajús, que me ha animado en numerosas ocasiones para cumplir el objetivo.

A la Dra. D^a. Ana Isabel López Figueras y al Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega, por su colaboración y paciencia infinita.

Al Dr. D. Andrés González Navarro y a la Dra. D^a. M^a. José González Hernández, de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica.

Al Dr. D. Ángel Serrano Muñoz, Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Central de la Defensa, por sus enseñanzas durante todos estos años.

Al Dr. D. Jesús Baquedano Rodríguez, al Dr. D. Oscar Marqueta García y a la Dra. D^a. Patricia Tejedor Togores y al resto de los compañeros del Servicio de Cirugía general del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla por su ayuda y ánimo.

A todos vosotros, amigos y compañeros, que me habéis apoyado y “sufrido” durante la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACS-NSQIP:	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
ACTH:	Hormona adrenocorticotrópica
AH:	Arteria hepática
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AMS:	Arteria mesentérica superior
CAM:	Comunidad Autónoma de Madrid
CEA:	Antígeno Carcinoembrionario
CIE-O:	Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología
CNE:	Carcinomas Neuroendocrinos
ColangioRM:	Colangio-Resonancia Magnética
CONKO:	Charité Onkologie Clinical
CPRE:	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
DE:	Desviación Estándar
DM:	Diabetes Mellitus
DPC:	Duodenopancreatectomía cefálica
DPO:	Día postoperatorio
ECO:	Ecografía
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC:	The European Organization of Research and Treatment of Cancer
ESPAC:	The European Study Group of Pancreatic Cancer
EUROCARE:	European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients
FDG:	Fluorodesoxiglucosa
5-FU:	5-Fluorouracilo

GGT:	Gamma-glutamyl-transpeptidasa
GI:	Gastrointestinal
GM-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
GOT:	Transaminasa Glutámico Oxalacética
GPT:	Transaminasa Glutámico-Pirúvica
Hab./año:	Habitantes/año
IC:	Intervalo de confianza
ICPDES:	International Cancer Patient Data Exchange System
IGFBP-1:	Proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1
IMC:	Índice de Masa Corporal
KCR:	Kentucky Cancer Registry
LDH:	Lactato deshidrogenasa
MIC-1:	Citokina inhibidora de macrófagos 1
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NCDB:	National Cancer Data Base
NPT:	Nutrición Parenteral Total
NSE:	Enolasa neuronal específica
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPN:	Osteopontina
OR:	Odds ratio
PAAF:	Punción con aguja fina
PAS:	Periodic Acid Schiff
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones
RM:	Resonancia Magnética
RTOG:	The Radiation Therapy Oncology Group
RVG:	Retraso del vaciamiento gástrico

SAI:	Sin otra especificación
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SIDC:	Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer
SNG:	Sonda nasogástrica
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TC:	Tomografía Computarizada
TCe:	Tronco celíaco
TEE:	Tasa Estandarizada por Edad
TMPI:	Tumor mucinoso papilar intraductal
TNE:	Tumor Neuroendocrino
TNF- α :	Factor de necrosis tumoral alfa
TPA:	Antígeno polipeptídico tisular
TPS:	Antígeno polipeptídico específico
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
VCI:	Vena cava inferior
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VMS:	Vena mesentérica superior
VP:	Vena porta

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas exocrino es uno de los tumores más letales. A pesar de los avances, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, la supervivencia a los 5 años no llega al 6% en la mayoría de las series publicadas. La creación de registros y la información que aportan es especialmente útil en los casos en que las técnicas no están estandarizadas, en los que la prevalencia de la patología es baja y en aquellos en los que la experiencia se reduce a un pequeño número de cirujanos. Por tal motivo, los registros permiten obtener gran información en aras a identificar problemas técnicos y recomendaciones para evitarlos, así como para establecer nuevas alternativas que puedan ayudar a comprender y tratar con mejores resultados este tipo de enfermedad.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son conocer la epidemiología descriptiva y analítica del cáncer de páncreas exocrino en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), y analizar la influencia de las distintas variables en la supervivencia del cáncer de páncreas exocrino.

SUJETOS Y MÉTODOS

Pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas exocrino en Hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid entre los años 1990 y 2012, procedentes de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CAM. Las variables analizadas han sido edad, sexo, fecha del primer diagnóstico, diagnóstico por quinquenios, histología, histología modificada, localización, estadio y extensión tumoral, tratamientos, tratamientos agrupados, tratamiento quirúrgico, causa de muerte y supervivencia.

Se ha realizado análisis univariante, bivariante, estudio de mortalidad, análisis de supervivencia y análisis de Cox.

RESULTADOS

Se han incluido en el estudio 1.763 pacientes con cáncer de páncreas exocrino. 954 (54,11%) fueron varones y 809 (45,89%) mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 67,42 años. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (73,5%). La localización más frecuente es en la cabeza del páncreas (46,5%), aunque existe un porcentaje alto (32,4%) de localizaciones sin especificar. En el 48,3% han sido diagnosticados en extensión diseminada y en un 59,6% en estadio IV (aunque existe un

50,5% de diagnósticos en estadio desconocido). El tratamiento más utilizado ha sido el paliativo en el 54,9%. Sólo se aplicó algún tipo de gesto quirúrgico al 33% de los pacientes.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante al comparar la edad con el sexo y los tratamientos utilizados incluido el quirúrgico; el sexo con la localización, extensión tumoral y tratamientos; la histología con el estadio tumoral y la localización.

El estudio de mortalidad muestra diferencias estadísticamente significativas a favor de menor mortalidad (47,4% y 79,5%) en los dos últimos quinquenios estudiados (2010-2012 y 2005-2009) frente a los tres primeros (cifras de entre el 90,1% al 94,2% entre los años 1990 a 2004).

La supervivencia global de los pacientes con cáncer de páncreas de la serie es del 34% al año, 10% a los cinco años y 8% a los diez años. La supervivencia es mayor en las mujeres que en los hombres (5,51 vs. 5,96 meses), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la histología (el cistoadenocarcinoma es el que tiene la mayor supervivencia), la extensión tumoral (medianas de 11,88 meses en los localizados), el estadio tumoral (mediana de 177 meses en el Estadio I), localización del tumor (mediana de 7,90 meses en los de la cabeza) y el tratamiento (mediana de 16,45 meses en los que han recibido cirugía asociada a otro tratamiento).

En el primer modelo de Cox se han demostrado factores pronósticos negativos para la expectativa de vida tener edad mayor o igual a 65 años, la extensión regional y diseminada frente a la localizada, el estadio III y IV frente al I, tumor sin confirmación histológica frente a adenocarcinoma y tratamiento paliativo frente a cirugía como monoterapia.

En el segundo modelo de Cox se ha excluido el sexo, por si pudiera ser un factor de confusión, y se ha obtenido que los pacientes con adenocarcinoma mucinoso mostraron un 35,5% más de posibilidades de sobrevivir.

CONCLUSIONES

El cáncer de páncreas exocrino más frecuentemente diagnosticado en la Comunidad de Madrid responde a estas características: edad media de 67 años,

adenocarcinoma SAI, localizado en la cabeza del páncreas, con extensión diseminada, en estadio tumoral desconocido y que no recibe tratamiento quirúrgico.

Se han obtenido supervivencias sensiblemente superiores a las publicadas en otras series, probablemente debido al mayor porcentaje de diagnósticos en estadio localizado.

Se han mostrado como factores pronósticos negativos la edad de 65 o más años, el estadio tumoral III, IV y desconocido, la extensión regional y diseminada, los tumores sin confirmación histológica y la administración de tratamiento paliativo.

Los factores pronósticos positivos son el diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma mucinoso y el tratamiento quirúrgico asociado a otro tratamiento adyuvante.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	27
CÁNCER DE PÁNCREAS	29
SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN EL MUNDO	29
CÁNCER DE PÁNCREAS EN ESPAÑA	33
IMPORTANCIA DEL PROBLEMA	35
FACTORES DE RIESGO.....	35
ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	39
CLÍNICA	45
DIAGNÓSTICO.....	46
TRATAMIENTO	55
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.....	65
TRATAMIENTO CON QUIMIORRADIOTERAPIA	66
OTROS TRATAMIENTOS	66
PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS	70
REGISTROS DE TUMORES	70
VALORACIÓN Y MEJORA DE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN QUIRÚRGICA.	70
REGISTROS DE TUMORES EN CARCINOMA DE PÁNCREAS	72
OBJETIVOS	73
SUJETOS Y MÉTODOS	77
DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER (SIDC).....	79
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE PÁNCREAS	80
VARIABLES UTILIZADAS.....	80
VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC	80
VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES.....	89
MÉTODO ESTADÍSTICO.....	93
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	95
RESULTADOS	97
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	99
SEXO.....	99
EDAD.....	100
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	102
HISTOLOGÍA.....	102
LOCALIZACIÓN TUMORAL	104
EXTENSIÓN TUMORAL.....	105
ESTADIO TUMORAL.....	106
TRATAMIENTOS.....	107
ANÁLISIS BIVARIANTE	109
EDAD.....	109
SEXO.....	117
HISTOLOGÍA.....	121
ESTADIO TUMORAL.....	124
ESTUDIO DE MORTALIDAD	127
ESTATUS VITAL Y EDAD MODIFICADA	129
ESTATUS VITAL Y SEXO.....	129
ESTATUS VITAL E HISTOLOGÍA	130
ESTATUS VITAL Y LOCALIZACIÓN.....	131
ESTATUS VITAL Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	133
ESTATUS VITAL Y ESTADIO TUMORAL.....	135
ESTATUS VITAL Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS.....	136

SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE PANCREAS	137
SUPERVIVENCIA Y PERIODO DE DIAGNÓSTICO	140
SUPERVIVENCIA Y SEXO	141
SUPERVIVENCIA Y EDAD	143
SUPERVIVENCIA Y EDAD 65 AÑOS	145
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGIA	147
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL	150
SUPERVIVENCIA Y ESTADIO TUMORAL	152
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	154
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTOS	157
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	160
FACTORES PRONOSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX	162
PRIMER MODELO DE COX	162
SEGUNDO MODELO DE COX	167
DISCUSIÓN	169
DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM	171
CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS	173
SUPERVIVENCIA	174
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	174
ANÁLISIS UNIVARIANTE	175
ANÁLISIS BIVARIANTE	180
ESTUDIO DE MORTALIDAD	181
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	183
MODELO DE COX	191
CONCLUSIONES	199
BIBLIOGRAFÍA	203

CÁNCER DE PÁNCREAS

SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS EN EL MUNDO

En el año 2008, el programa GLOBOCAN de la OMS (Organización Mundial de la Salud) estimaba que existían 12,6 millones de nuevos casos de cáncer, que 7,5 millones murieron por esta enfermedad y que 28,8 millones viven con este tipo de patología.¹

Se estima que, para el año 2030, existirán 21,2 millones de casos nuevos de cáncer y una mortalidad anual aproximada de 15 millones.

A nivel mundial, el cáncer de páncreas ocupa el decimoquinto lugar y constituye la octava causa de muerte por cáncer. En el año 2008, según datos de GLOBOCAN, la incidencia del cáncer de páncreas representaba 278.684 nuevos casos/año (3,9 casos/100.000 hab./año) (Tabla 1) y se producían 266.669 fallecimientos (3,7 casos/100.000 hab./año) (Tabla 2), lo que parece confirmar el sentimiento de alta letalidad de los tumores en esta localización.

Tabla 1.- INCIDENCIA DE TUMORES MALIGNOS A NIVEL MUNDIAL.TOMADO DE GLOBOCAN 2008-IARC¹

Cáncer	Número	Tasa cruda	TEE	Riesgo acumulado
Cáncer excepto los cutáneos no melanoma	12.662.554	186,9	180,8	18,63
Mama	1.384.155	41,2	38,9	4,13
Próstata	899.102	26,3	27,9	3,39
Pulmón	1.608.055	23,7	22,9	2,77
Colo-rectal	1.235.108	18,2	17,2	1,96
Cérvix uterino	530.232	15,8	15,2	1,56
Estómago	988.602	14,6	14,0	1,67
Hígado	749.744	11,1	10,8	1,24
Cuerpo uterino	288.387	8,6	8,2	0,96
Esófago	481.645	7,1	7,0	0,85
Ovario	224.747	6,7	6,3	0,68
Vejiga	382.660	5,6	5,3	0,60

Cáncer	Número	Tasa cruda	TEE	Riesgo acumulado
Linfoma no Hodgkin	356.431	5,3	5,1	0,53
Leucemia	350.434	5,2	5,0	0,47
Riñón	273.518	4,0	3,9	0,46
Páncreas	278.684	4,1	3,9	0,44
Cavidad oral, labios	263.020	3,9	3,8	0,44
Cerebro, sistema nervioso	237.913	3,5	3,5	0,35
Tiroides	213.179	3,1	3,1	0,31
Melanoma de piel	199.627	2,9	2,8	0,30
Laringe	150.677	2,2	2,2	0,28
Faringe	136.622	2,0	2,0	0,24
Vesícula biliar	145.203	2,1	2,0	0,22
Testículo	52.322	1,5	1,5	0,12
Mieloma múltiple	102.826	1,5	1,4	0,17
Nasofaringe	84.441	1,2	1,2	0,13
Linfoma Hodgkin	67.919	1,0	1,0	0,08

TEE: TASA ESTANDARIZADA POR EDAD

Tabla 2.- MORTALIDAD DE TUMORES MALIGNOS A NIVEL MUNDIAL. TOMADO DE GLOBOCAN 2008-IARC¹

Cáncer	Número	Tasa cruda	TEE	Riesgo acumulado
Cáncer excepto los cutáneos no melanoma	7.564.802	111,7	105,6	11,11
Pulmón	1.376.579	20,3	19,3	2,29
Mama	458.503	13,7	12,4	1,33
Estómago	737.419	10,9	10,2	1,18
Hígado	695.726	10,3	9,9	1,13
Colo-rectal	609.051	9,0	8,2	0,87
Cérvix uterino	275.008	8,2	7,8	0,87
Próstata	258.133	7,6	7,4	0,64
Esófago	406.533	6,0	5,8	0,70

Cáncer	Número	Tasa cruda	TEE	Riesgo acumulado
Ovario	140.163	4,2	3,8	0,43
Páncreas	266.669	3,9	3,7	0,41
Leucemia	257.161	3,8	3,6	0,33
Linfoma no Hodgkin	191.599	2,8	2,7	0,27
Cerebro, sistema nervioso	174.880	2,6	2,5	0,27
Vejiga	150.282	2,2	2,0	0,20
Cuerpo uterino	73.854	2,2	1,9	0,23
Labios, cavidad oral	127.654	1,9	1,8	0,22
Riñón	116.368	1,7	1,6	0,18
Vesícula biliar	109.587	1,6	1,5	0,16
Faringe	95.550	1,4	1,4	0,17
Laringe	81.892	1,2	1,2	0,15
Mieloma múltiple	72.453	1,1	1,0	0,11
Nasofaringe	51.609	0,8	0,8	0,08
Melanoma de piel	46.372	0,7	0,6	0,07
Tiroides	35.383	0,5	0,5	0,06
Linfoma Hodgkin	29.902	0,4	0,4	0,04
Testículo	9.874	0,3	0,3	0,02

TEE: TASA ESTANDARIZADA POR EDAD

La incidencia del cáncer de páncreas varía según las áreas del mundo y el tipo de población estudiada. Las tasas de incidencia más altas se hallan en los países industrializados, siendo el primero Japón con 22 nuevos casos/100.000 hab./año. Destacan también República Checa, Finlandia, Hungría, Alemania, Italia, Austria, Dinamarca, Luxemburgo y Eslovenia con tasas por encima de 15 nuevos casos/100.000 hab./año (Figura 1).

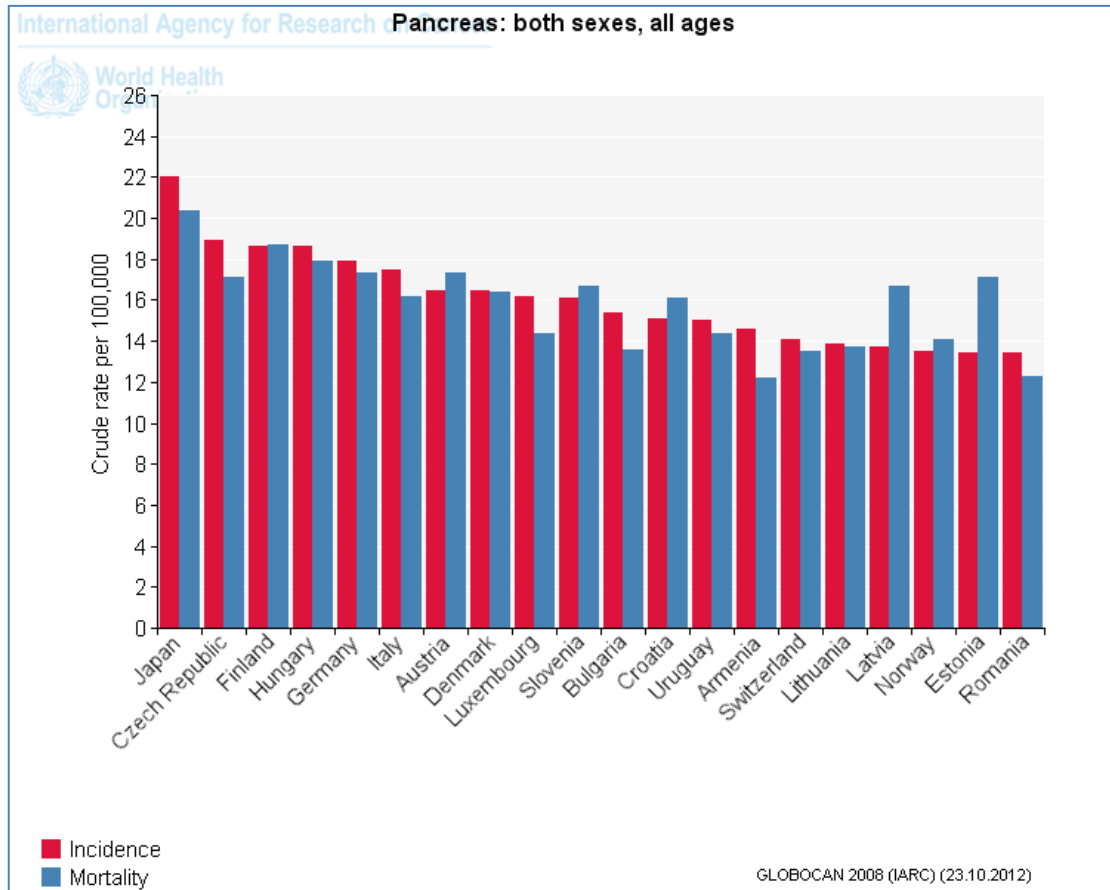


Figura 1.- INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CANCER DE PANCREAS

Según información recogida por el SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program)², se estimó que en el año 2012 se diagnosticarían un total de 1.638.910 nuevos casos de cáncer, de los cuales 43.920 serían de páncreas y se producirían un total de 577.190 muertes, siendo 37.390 por cáncer de páncreas.

Durante el periodo 2005-2009, la edad media de diagnóstico del cáncer de páncreas en USA fue de 71 años. Casi el 70% de los diagnósticos se hicieron en sujetos mayores de 55 años.

Durante el mismo periodo, la edad media de fallecimiento por neoplasia de páncreas fueron los 73 años, siendo los de raza asiática y nativos de islas del Pacífico los que tuvieron menor índice de mortalidad (8,4 y 6,9 por 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente), frente a los afroamericanos que tuvieron las tasas más altas (15,5 y 12,6 por 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente).

La probabilidad de que un sujeto sea diagnosticado de cáncer de páncreas a lo largo de la vida es un 1,47%, según datos recogidos por el SEER durante el periodo 2007-2009.

La tasa de supervivencia a los 5 años recogida en 18 áreas geográficas distintas fue tan sólo del 5,8%.

CÁNCER DE PÁNCREAS EN ESPAÑA

Las tasas de incidencia de cáncer de páncreas en España se estiman a partir de los datos aportados por los distintos registros de cáncer localizados en algunas provincias y comunidades autónomas.

Según datos del GLOBOCAN 2008, en España los tumores de páncreas ocupan también el decimoquinto lugar (Figura 2)¹ con 5.084 nuevos casos diagnosticados al año, pero 5.043 fallecimientos le sitúan en el sexto puesto (4,8%) de los tumores más letales. La tasa de prevalencia es de 2.747 casos (0,5%) a los 5 años.

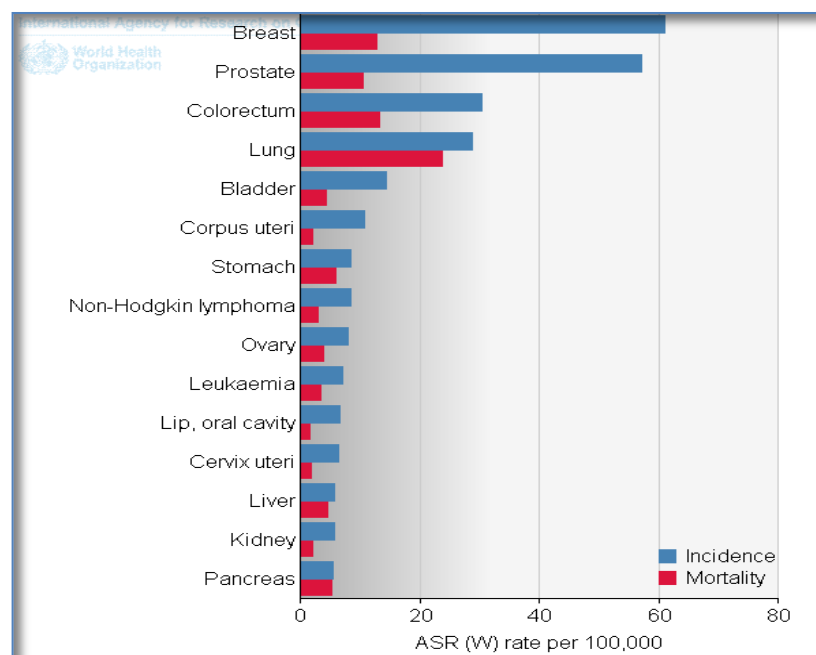


Figura 2.- INCIDENCIA Y MORTALIDAD ESTIMADA DE LOS TUMORES EN ESPAÑA. GLOBOCAN 2008-IARC. TOMADO DE GLOBOCAN 2008¹

En la Tabla 3 se detallan las tasas de incidencia, de prevalencia y de mortalidad, a nivel mundial, de los países más y menos desarrollados y de España.

Tabla 3. CIFRAS DE INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN MUNDIAL, PAÍSES DESARROLLADOS, PAÍSES SUBDESARROLLADOS Y ESPAÑA. GLOBOCAN 2008-IARC.¹

País	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa Cruda	TEE (M)	Muertes	Tasa Cruda	TEE (M)	1 año	5 años
Mundial	278.684	4,1	3,9	266.669	3,9	3,7	71.060	172.492
Países más desarrollados	166.156	13,5	6,8	162.424	13,2	6,4	45.621	94.650
Países menos desarrollados	112.528	2,0	2,4	104.245	1,9	2,2	25.439	77.842
España	5.084	11,4	5,5	5.043	11,3	5,3	1.239	2.747

En términos absolutos y, según los datos del Centro Nacional de Epidemiología, el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 98.046 muertes en el año 2006 (en hombres y en mujeres), siendo la primera causa de mortalidad en los varones y la segunda en las mujeres después de las enfermedades cardiovasculares³.

El único estudio sobre supervivencia de cáncer a gran escala que se ha realizado en España y Europa es el proyecto EUROCORE (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients). Su finalidad ha sido analizar regularmente y explicar las tendencias y diferencias de la supervivencia del cáncer en diferentes países europeos. Los dos últimos estudios finalizados son el EUROCORE 3⁴ y 4⁵.

El objetivo del estudio EUROCORE-4⁵ ha sido estudiar la supervivencia del cáncer en 23 países europeos. Se han analizado 2.700.000 pacientes, diagnosticados entre 1995 y 1999 con seguimiento hasta finales del 2003.

Han participado ocho registros españoles (Albacete, Castellón, Gerona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona) que cubren el 12-16% de la población española, estudiándose la supervivencia de 94.300 enfermos.

Según datos de este estudio, la supervivencia a los 5 años del cáncer de páncreas en España es del 5,3% y la media europea del 5,2%.

Dentro del contexto europeo, la supervivencia del cáncer en España es

comparable a la de los países más desarrollados, situándose en casi todas las localizaciones por encima de la media europea. De hecho, España ocupa el octavo puesto en lo que respecta a supervivencia en cáncer de páncreas en Europa, tras Austria, Suecia, Finlandia, Suiza, Noruega, Alemania y Francia.

La mortalidad por cáncer en los hombres españoles en la década 1997-2006 ha disminuido un 1,3% anual, excepto los tumores de intestino delgado, colon, recto, melanoma y páncreas que sufrieron un incremento inferior al 2%. En las mujeres, la mortalidad general por cáncer disminuyó un 1%, pero también aumentó significativamente en un 1,3% la mortalidad por cáncer de páncreas.³

IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

El cáncer de páncreas está catalogado como uno de los tumores más letales. En España se sitúa en el 15º lugar en incidencia pero se convierte en el 5º o 6º más letal, sólo superado por los cánceres de pulmón, colorrectal, mama y próstata que tienen una incidencia sobre la población mucho mayor.

En este momento no existen claras recomendaciones para su prevención y para el diagnóstico precoz. De hecho, en la mayor parte de ocasiones, el tratamiento se va a limitar a la paliación de los síntomas, puesto que la cirugía no aporta beneficios sobre la calidad de vida ni sobre la evolución de la enfermedad.

Actualmente no se dispone de datos de la Comunidad de Madrid dentro del estudio EURO CARE.

FACTORES DE RIESGO

La incidencia del cáncer de páncreas ha vuelto a aumentar después de un periodo de disminución discreto. Muchos estudios han evaluado los posibles factores de riesgo asociados al cáncer de páncreas, encontrándose una asociación consistente para algunos de ellos. Existen factores fuertemente relacionados con el cáncer de páncreas, como la edad, el tabaco, la obesidad, relación con patologías hereditarias, exposición al humo de tabaco, pancreatitis crónica y diabetes. Otros que pueden estar relacionados son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), grupo sanguíneo, virus de la hepatitis y

*Helicobacter pylori*⁶.

EDAD

La edad está asociada al cáncer de páncreas. La incidencia del cáncer de páncreas aumenta con la edad de forma que el 80% de los casos se producen en sujetos entre los 60 y los 80 años.⁷

DIETA

Diversos estudios sugieren que el consumo de carnes y productos animales, cereales refinados y azúcares aumentan el riesgo de cáncer de páncreas, mientras que una dieta rica en frutas y vegetales parece tener un efecto protector.⁸

El consumo alto de alcohol (más de 60 mg/día) parece tener relación con un aumento del riesgo de cáncer de páncreas.⁹

Se ha pensado en la dieta mediterránea como factor protector de diversas enfermedades de tipo crónico. Un estudio de Tognon¹⁰ (Suecia) comprueba que existe una relación inversamente proporcional entre el consumo de dieta mediterránea y la mortalidad por cáncer en general y, en particular, por cáncer de páncreas en hombres, no en mujeres.

CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR

Se considera que, entre un 5 y un 10% de los cánceres de páncreas, pueden tener origen hereditario. Se ha estudiado su relación con el cáncer de mama y ovario hereditario BRCA2, con el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (Lynch II), con pancreatitis hereditaria y otros como el Síndrome de Peutz-Jeghers¹¹, Ataxia-telangiectasia y von Hippel-Lindau¹².

Los miembros de estas familias con cáncer de páncreas hereditario podrían servir de modelo para el estudio, diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de páncreas¹³.

Las mutaciones genéticas más frecuentes del cáncer de páncreas se encuentran en los genes supresores p16, p53, SMAD4 y BRCA 2.¹⁴

CÁNCER DE PÁNCREAS Y VIH+

Existen pocos estudios que comparen la presentación clínica y la evolución entre pacientes con cáncer de páncreas VIH positivos frente a los negativos, pero parece que los VIH+ podrían ser más jóvenes al diagnóstico y la evolución y supervivencia serían menos favorables.¹⁵

OBESIDAD

La obesidad, entendida como un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m², puede predisponer al desarrollo de distintos tipos de cáncer, entre los que se encuentran el de páncreas, colon, endometrio, el de mama postmenopáusico, riñón, esófago, vesícula biliar, hígado y trastornos hematológicos mieloproliferativos¹⁶.

TABACO

Existen numerosos trabajos que relacionan el consumo de tabaco con el desarrollo del cáncer de páncreas. Los fumadores tienen un riesgo aumentado en 2 ó 3 veces frente a los no fumadores. Se ha postulado que este aumento de riesgo se relaciona con la exposición a N-nitrosaminas y por el constante ambiente ácido a nivel gástrico y duodenal¹⁷.

Es probable que, a los 10 años de cesar en el hábito tabáquico, el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas sea similar al de los no fumadores¹⁸.

Aunque existe discusión sobre la posibilidad de que los fumadores pasivos tengan mayor riesgo, los últimos estudios no han podido demostrarlo¹⁹.

GRUPO ABO

Se discute si el grupo sanguíneo puede tener influencia en la génesis o el comportamiento del cáncer de páncreas. Los tumores que expresan el antígeno A parecen tener menos metástasis linfáticas y la supervivencia postoperatoria parece ser más prolongada. De igual modo, la desaparición de la expresión del antígeno A en pacientes del grupo sanguíneo A se correlaciona con mayor probabilidad de invasión vascular.²⁰

DIABETES MELLITUS (DM)

La DM está relacionada con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer del tracto gastrointestinal, entre ellos el de páncreas.²¹ El estudio llevado a cabo por Sahin et al.²² sugiere que existe una mayor incidencia de invasión perineural en pacientes afectados de DM, lo cual es factor de mal pronóstico para el cáncer de páncreas.

Un meta-análisis llevado a cabo en 2005 concluyó que existe relación entre el cáncer de páncreas y la DM, en el sentido de que muchos de los pacientes que posteriormente desarrollaron un cáncer de páncreas, habían sido diagnosticados de DM en los 36 meses anteriores. Había diferencias estadísticamente significativas respecto a otros tumores, como el de próstata, mama, colo-rectal o pulmón.²³

No solo la DM se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, sino que uno de los tratamientos más ampliamente utilizados, la metformina, se ha asociado a una reducción del riesgo de cáncer de páncreas debido a la inhibición de la estirpe celular CD133+, que es considerada como una de las células madre que contribuye a la recurrencia, metástasis y resistencia a terapia adyuvante en este tipo de tumores. De hecho se sugiere su potencial como una nueva terapia para esta enfermedad.^{24,25}

PANCREATITIS CRÓNICA

Se ha relacionado la pancreatitis crónica con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de páncreas. Ueda et al.²⁶ no sólo confirman esta asociación en un amplio estudio realizado en Japón, sino que concluyen que la cirugía de la pancreatitis puede impedir el desarrollo de cáncer de páncreas en pacientes con pancreatitis crónica.

HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER DE PÁNCREAS

La asociación del Helicobacter pylori y cáncer de páncreas parece haber sido demostrada en un metaanálisis de 2011, aunque en las conclusiones se reconoce que se deben realizar más estudios para confirmar los hallazgos.²⁷

ANTECEDENTES DE CIRUGÍA GÁSTRICA PREVIA Y COLECISTECTOMÍA

Se ha sugerido la asociación entre cirugía gástrica previa (gastrectomía parcial) y cirugía sobre la vesícula biliar con un riesgo aumentado de desarrollo de neoplasia de páncreas.²⁸

FACTORES PROFESIONALES

La exposición a hidrocarburos, vinilos, níquel, cromo, insecticidas y amidas acrílicas aumentan mínimamente el riesgo de sufrir cáncer de páncreas, mientras que la exposición en grandes cantidades al cadmio, junto con el hábito tabáquico, favorecen la acumulación de este mineral en el páncreas y el desarrollo de carcinogénesis.²⁹

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el páncreas existen tres tipos de células epiteliales: acinares, ductales y células de los islotes pancreáticos (de carácter endocrino). Más del 95% de los tumores de páncreas se originan en el páncreas exocrino (células ductales y acinares) con características anatomopatológicas de adenocarcinoma.³⁰

De acuerdo con la Clasificación de la OMS,³² se diferencian en dos grupos: tumores del páncreas exocrino y tumores del páncreas endocrino. A continuación se exponen los tumores malignos del páncreas exocrino, representados en la Tabla 4.

Tabla 4.- TUMORES MALIGNOS DEL PÁNCREAS EXOCRINO

Tumor	Código	Tumor	Código
Adenocarcinoma ductal	85003	Cistoadenocarcinoma seroso	84413
Adenocarcinoma mucinoso	84803	Cistoadenocarcinoma mucinoso	84703
Carcinoma de células en anillo de sello	84903	Carcinoma mucinoso papilar intraductal	84533
Carcinoma adenoescamoso	85603	Carcinoma acinar	85503
Carcinoma anaplásico	80203	Pancreatoblastoma	89713
Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto	80353	Carcinoma sólido pseudopapilar	84523
Carcinoma mixto endocrino-exocrino	81543	Tumores no epiteliales Metástasis	

TUMORES MALIGNOS DEL PÁNCREAS EXOCRINO

ADENOCARCINOMA DUCTAL

Representa el tumor exocrino pancreático más común y constituye el 90% de todos los tumores pancreáticos.³¹ El 60% están localizados en la cabeza de la glándula principalmente en la mitad más craneal, siendo muy raro encontrarlos sobre el proceso

uncinado. Es infrecuente encontrar una adenocarcinoma ductal sobre tejido heterotópico pancreático.

Macroscópicamente se caracterizan por ser masas de consistencia dura y poco definidas. Al corte presentan una superficie amarillenta. Es infrecuente encontrar zonas de hemorragia y necrosis pero sí se pueden hallar áreas microquísticas. El tamaño de los localizados en la cabeza oscila entre 1,5 y 5 cm. con un diámetro medio entre 2,5 y 3,5 cm. Aquellos situados en el cuerpo o cola son de mayores dimensiones al diagnóstico.³²

Microscópicamente se dividen en bien, moderada y pobremente diferenciados. La mayor parte son bien y moderadamente diferenciados. Es común que exista, dentro de un mismo tumor, variaciones en el grado de diferenciación, aunque es infrecuente que coexistan áreas bien diferenciadas con otras pobremente diferenciadas.

Los bien diferenciados presentan glándulas tubulares neoplásicas, productoras de mucina, con una actividad mitótica baja. Entre ellas pueden existir glándulas normales e islotes pancreáticos. A veces es difícil distinguir las células normales de las neoplásicas, pero puede ayudar la alteración del patrón de formación de moco en las tumorales.

En los medianamente diferenciados es característica la formación incompleta de las glándulas, así como la gran variación en el tamaño nuclear, la estructura de la cromatina y la prominencia de los nucléolos. Las mitosis son bastante frecuentes y existe incapacidad para la formación normal de moco. Los focos pobremente diferenciados son comunes, sobre todo donde invade el tejido peripancreático.

Los pobremente diferenciados son infrecuentes. Están formados por una mezcla de glándulas pequeñas e irregulares, que alternan con zonas de tumor sólido que reemplazan por completo la arquitectura acinar. Pueden observarse focos de hemorragia y necrosis. Se caracterizan por un marcado pleomorfismo, con escasa o nula producción de mucina y una actividad mitótica alta.

Existen también alteraciones en el páncreas circundante no directamente tumoral en forma de cambios fibróticos o dilataciones debidas a la obstrucción tumoral. Las calcificaciones no son frecuentes, al contrario que en la pancreatitis crónica debida al alcoholismo. Los islotes suelen estar destruidos en los pobremente diferenciados mientras que pueden permanecer "atrapados" en los bien y moderadamente diferenciados.³²

Las variantes histológicas son: carcinoma adenoescamoso, carcinoma indiferenciado o anaplásico, carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto, carcinoma con células en anillo de sello, carcinoma mucinoso no quístico, carcinoma mixto ductal endocrino y otras variantes muy infrecuentes.

CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES

Representa el 1-2% de todos los tumores pancreáticos exocrinos. Se presentan a una edad media de 62 años. Afecta más a hombres que a mujeres en una proporción de 2 a 1. Suelen ser de gran tamaño (media de 11 cm.)³³ y metastásicos (fundamentalmente a nivel hepático) cuando se diagnostican. A pesar de su gran tamaño, es infrecuente la presentación con ictericia obstructiva³⁴, porque tienen un comportamiento menos infiltrativo que los adenocarcinomas ductales.

Macroscópicamente pueden ser multinodulares, con un color que va desde el amarillo al marrón. Se puede encontrar áreas de necrosis y de degeneración quística. Puede infiltrar estructuras adyacentes como el duodeno, el bazo o vasos sanguíneos.

Microscópicamente se caracteriza por nódulos celulares separados por bandas fibrosas con escasos fibroblastos. Existe una fina red microvascular junto con áreas de necrosis. El patrón más característico es el acinar, con células neoplásicas agrupadas en pequeñas unidades glandulares. El segundo patrón es el sólido, con células formando nidos separados por vasos finos. Presentan gránulos de zimógeno. La identificación inmunohistoquímica es útil para confirmar el diagnóstico. Tripsina y quimotripsina son detectables en aproximadamente el 95% de los casos y la lipasa en el 70%. Son tumores agresivos, con una supervivencia media de 18 meses y una supervivencia a 5 años menor del 5%.³²

PANCREATOBLASTOMA

Es un tumor extraordinariamente infrecuente. Suele afectar a niños por debajo de los 10 años de edad con una edad media de 5 años.³⁵ También se ha descrito en adultos jóvenes. El tamaño puede llegar a sobrepasar los 20cm. Los síntomas son inespecíficos. La localización más frecuente es en la cabeza del páncreas.

Macroscópicamente se presentan como masas de consistencia blanda, con lobulaciones bien definidas y separadas por bandas fibrosas. Se pueden encontrar áreas de necrosis.

Microscópicamente, los elementos epiteliales se disponen en nidos de celularidad densa separados por bandas estromales. La atipia nuclear es mínima. Uno de los elementos más característicos es la presencia de “corpúsculos escamoides”.³²

TUMORES QUÍSTICOS

CISTOADENOCARCINOMA SEROSO

Se han descrito alrededor de 30 casos en la literatura. Constituyen la excepción al teóricamente comportamiento benigno de los cistoadenomas serosos pancreáticos.^{36,37}

Macroscópicamente tienen apariencia esponjosa y pueden medir hasta 20 cm.³⁷ Pueden dar metástasis hepáticas e invasión en estructuras vecinas como el estómago, duodeno y colon.

Microscópicamente son muy similares a los cistoadenomas serosos con quistes rellenos de material proteináceo. El citoplasma es claro y el núcleo se dispone de forma central. Existe abundante glucógeno intracitoplasmático y el PAS (Periodic Acid Schiff) sin diastasa es positivo.

CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO

La OMS lo diferencia del cistadenoma mucinoso y del “borderline”³², aunque se acepta que todos los cistoadenomas mucinosos deben ser resecaados.³⁸ Ocurre la mayor parte en mujeres y tiene predilección por el cuerpo y la cola pancreáticos.

Macroscópicamente se caracterizan por ser masas con una cápsula fibrosa de grosor variable y con frecuentes calcificaciones que pueden considerarse patognomónicas³⁸.

Microscópicamente muestran características propias del cistoadenoma mucinoso (una capa de células epiteliales en un tejido similar al estroma ovárico y ausencia de comunicación con los ductos pancreáticos), pero se acompaña de atipias nucleares severas y frecuentes mitosis.

CARCINOMA MUCINOSO PAPILAR INTRADUCTAL

La OMS lo diferencia del adenoma papilar intraductal y de la neoplasia intraductal con displasia moderada. Se caracterizan por afectar al ducto principal o sus ramas secundarias. No hay diferencias en cuanto a la presentación por sexo.

Macroscópicamente puede presentarse con apariencia quística y multiloculados si afectan a ramas secundarias. Los ductos dilatados pueden presentar zonas excrecentes o estar ocupados por material neoplásico.

Microscópicamente suelen presentar un epitelio columnar formando estructuras papilares o pseudopapilares con un contenido en mucina variable, dependiendo del grado de dilatación de los conductos. La comunicación con el sistema ductal y la ausencia de tejido similar al estroma ovárico los diferencian de las neoplasias mucinosas.³⁸

TUMORES MALIGNOS DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

Las neoplasias del páncreas endocrino son poco frecuentes y representan menos del 3% de todos los tumores pancreáticos. Pueden presentar una gran variedad de síntomas y tener un comportamiento que puede variar desde benigno a muy agresivo³⁹.

Los malignos incluyen funcionantes y no funcionantes, carcinomas endocrinos pobremente diferenciados y carcinomas mixtos endo-exocrinos. Dentro de los funcionantes se distinguen insulinoma, glucagonoma, somatostatina, gastrinoma, VIPoma, carcinoma productor de serotonina con síndrome carcinoide y carcinoma productor de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) con Síndrome de Cushing.

Los tumores funcionantes se caracterizan por el desarrollo de síndromes clínicos relacionados con la secreción inapropiada de hormonas.

Los no funcionantes pueden tener elevación o no de hormonas en suero o en los tejidos pero sin repercusión clínica, por lo que suelen manifestarse debido a su gran tamaño, infiltración de estructuras vecinas o por la existencia de metástasis. Es infrecuente la presentación como pancreatitis aguda.⁴⁰

Macroscópicamente suelen estar bien delimitados y son únicos. La consistencia es variable pero no es frecuente que sean quísticos. En cuanto al tamaño tumoral, los que son mayores de 3 cm. suelen ser habitualmente malignos. Y, al contrario, aquéllos diagnosticados de manera incidental y cuyo tamaño sea menor de 2 cm. deberían ser candidatos a tratamiento conservador.^{41,42}

Microscópicamente suelen estar bien diferenciados. Las células suelen ser uniformes, con un citoplasma granular eosinofílico y un núcleo central ovalado o redondeado. La cantidad de estroma y fibrosis es variable. Se puede asegurar, en muchas

ocasiones, el origen neuroendocrino de este tipo de tumores, pero no se puede definir el estado funcional o no funcional, salvo en el caso de que presenten depósitos de amiloide, que sería indicativo de insulinoma o si presentan estructuras glandulares con cuerpos de psammoma, que se observan con frecuencia en los somatostatonomas del área periampular.⁴⁰

La confirmación de la existencia de un tumor neuroendocrino (TNE) pancreático se realiza mediante la utilización de anticuerpos frente a los marcadores más comunes en este tipo de tumores, como la sinaptofisina, cromogranina A y CD56. Diversas fuentes desaconsejan la utilización de la enolasa neuronal específica (NSE).^{39,40} En la mayor parte de tumores funcionantes se puede detectar la hormona, que se secreta de manera inadecuada, por métodos inmunohistoquímicos.

De los tumores funcionantes, el insulinoma es el que parece tener un comportamiento benigno. Los otros tipos suelen entrar dentro de la categoría de “comportamiento incierto” (10-15%) o en el de carcinomas bien diferenciados (85-90%). La mayor parte de los no funcionantes son carcinomas bien diferenciados.

Debido al comportamiento biológico y el potencial de malignidad de los TNE, en el año 2010, la OMS ha establecido un sistema de clasificación que permite determinar el pronóstico y orientar así la actuación terapéutica de estas neoplasias. Esta clasificación diferencia, independientemente de la localización del tumor primario, entre TNE bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados. A su vez, los TNE se dividen en grado 1 (G1) y grado 2 (G2) en función del índice mitótico o el Ki 67, siendo los TNE G1 aquellos con un Ki-67 igual o inferior a 2% y TNE G2 aquellos con un Ki-67 entre el 3-20%. Todos los CNE son grado 3 (G3) con un Ki 67% superior al 20% y con un comportamiento agresivo.⁴³ (Tabla 5).

Tabla 5.- OMS 2010. Sistema de gradación de Tumores Neuroendocrinos pancreáticos⁴³

	Criterios
Bajo grado TNE G1	Mitosis < 2/10 CGA y/o índice Ki-67 ≤ 2%
Grado intermedio TNE G2	Mitosis 2-20/10 CGA y/o índice Ki-67 3-20%
Alto grado TNE G3	Mitosis >20/10 CGA y/o índice Ki-67 >20%
TNE: Tumor Neuroendocrino CGA: campos de gran aumento	

CLÍNICA

La sintomatología en el cáncer de páncreas es muy inespecífica y depende de la localización del tumor y de la compresión o infiltración de estructuras vecinas. Esto impide, en muchas ocasiones, la realización de un diagnóstico precoz.

En tumores localizados en cuerpo y cola, los síntomas tardan más en aparecer y se originan fundamentalmente por la compresión de estructuras vecinas. No es infrecuente que exista al diagnóstico enfermedad metastásica. El dolor abdominal y la pérdida de peso son los más característicos.

La localización de tumores en la cabeza pancreática habitualmente se manifiesta por la aparición de ictericia por compresión u obstrucción del colédoco intrapancreático. Suele ser progresiva e indolora. Es frecuente que se acompañe de prurito, coluria y acolia.

El dolor abdominal suele estar mal definido, cuando está presente. Si se refiere a la espalda, debe sospecharse infiltración tumoral de los plexos celíaco y/o mesentérico. La pérdida de peso suele ser importante en un corto periodo de tiempo. Se suele acompañar de anorexia, saciedad precoz y diarrea con o sin esteatorrea.

Si el crecimiento tumoral infiltra el duodeno, puede provocar síntomas debido a la dificultad de paso (vómitos) o por erosión de estructuras vasculares (hemorragia). En un 15% de los pacientes, la aparición de una diabetes “de novo” es el primer síntoma de la enfermedad.⁴⁴

Los signos clínicos incluyen la constatación de ictericia mucocutánea, palpación ocasional de una masa a nivel abdominal o ascitis. La palpación de la vesícula biliar distendida (signo de Courvoisier-Terrier), debido a la obstrucción del colédoco, es

frecuente pero no constante. Se debe explorar la existencia de adenopatías, sobre todo a nivel supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) y realizar un tacto rectal buscando la ocupación del fondo de saco de Douglas o del espacio rectovesical, en caso de enfermedad metastásica. El “nódulo de la Hermana M^a José” hace referencia a metástasis a nivel umbilical y puede ocurrir en caso de tumores digestivos, especialmente en los gástricos y pancreáticos, a veces como primer signo de cáncer de páncreas.^{45,46}

Otros signos incluyen la existencia de nódulos de necrosis grasa subcutánea, la tromboflebitis migratoria^{47,48} y poliartritis.

DIAGNÓSTICO

Incluirá la anamnesis detallada y una exploración física meticulosa. Existen una serie de pruebas complementarias que nos ayudarán a confirmar el diagnóstico de sospecha:

ANALÍTICA Y MARCADORES TUMORALES

Los datos analíticos pueden ser normales en muchas ocasiones, sobre todo en tumores de cuerpo y cola pancreáticos. En caso de tumores de cabeza que produzcan ictericia obstructiva, puede existir elevación de enzimas de colestasis, fundamentalmente de bilirrubina a expensas de la fracción directa, Gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT), Fosfatasa Alcalina y Lactato deshidrogenasa (LDH). Pueden afectarse las transaminasas (GOT y GPT) por alteración secundaria de la función hepática. No es infrecuente la existencia de un cierto grado de anemia propia de los trastornos crónicos.⁴⁹

CA 19-9

Los marcadores tumorales más utilizados y con más relevancia clínica son el CA 19-9 y el CEA (Antígeno Carcinoembrionario).

El CA 19-9 presenta una sensibilidad del 79-81% y una especificidad del 82-90% en pacientes sintomáticos con adenocarcinoma ductal, pero tiene un bajo valor predictivo positivo, por lo que no es útil como método de cribado.⁵⁰ Valores preoperatorios normales de CA 19-9 (<37 U/ml) se han asociado con una mediana de supervivencia mayor que aquellos con CA 19-9 elevados al diagnóstico. Quizá la mayor utilidad de este marcador sea en el seguimiento, para monitorizar la respuesta al

tratamiento. En los pacientes con niveles postoperatorios menores de 90 U/ml, la respuesta a la quimioterapia adyuvante parece ser beneficiosa, en términos de supervivencia, frente a aquellos con valores superiores. La normalización del marcador tumoral, en los seis meses siguientes a la intervención, parece estar asociado con un aumento en la supervivencia.⁵¹ En principio, la determinación de los valores de CA 19-9 se debería realizar en el momento del diagnóstico, una vez realizado el procedimiento terapéutico y durante el seguimiento.

Hay que tener en cuenta que el CA 19-9 se eleva en otras patologías benignas, como la ictericia obstructiva y las pancreatitis. Se han estudiado otros marcadores, como el antígeno polipeptídico tisular/antígeno polipeptídico específico (TPA/TPS), citokina inhibidora de macrófagos 1 (MIC-1), proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGFBP-1), haptoglobina, osteopontina (OPN), proteína HE4, y otros, pero ninguno ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad que el CA 19-9.⁵²

CEA

Otro marcador ampliamente utilizado en la práctica clínica de los tumores de origen digestivo es el CEA. Su sensibilidad y especificidad son inferiores a las del CA 19-9. Se ha planteado la determinación conjunta con CA242, lo que parece aumentar la especificidad a cifras en torno al 90%. La elevación de dos marcadores entre CA 19-9, CEA y CA242 se asocia con menor supervivencia.⁵³

PRUEBAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen son imprescindibles para un correcto diagnóstico y estadificación del tumor. Desde el punto de vista quirúrgico informan preoperatoriamente sobre la resecabilidad del tumor.

ECOGRAFÍA ABDOMINAL

La ecografía abdominal suele ser el estudio inicial para valorar una ictericia obstructiva. Aunque es una técnica operador-dependiente, su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del cáncer de cabeza de páncreas oscila entre el 75-89% y 90-99%, respectivamente.⁵⁴

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TC es la técnica habitualmente empleada para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas. Las imágenes se obtienen en triple o cuádruple fase. La administración de contraste vía oral puede mejorar la sensibilidad, sobre todo para lesiones situadas en la cabeza pancreática, con extensión o compromiso de la pared duodenal, pero puede interferir con la delimitación correcta de los vasos y su relación con el páncreas; por esta razón hay autores que propugnan la utilización de agua como “contraste negativo”, para diferenciar el duodeno de la cabeza pancreática.⁵⁵

Las cifras de sensibilidad y especificidad varían, según los autores consultados, entre un 80-98% y un 54-75%, respectivamente.^{54,56} La TC puede mostrar la presencia de una masa en el páncreas, dilatación de la vía biliar y del conducto de Wirsung. Es útil para la determinación del estadio tumoral según la clasificación TNM, la enfermedad extrapancreática y la infiltración vascular, con una predicción de resecabilidad que se acerca al 90%. La detección de adenopatías con esta técnica incluye aquéllas con tamaño inferior a los 5 mm. No obstante, la imagen no puede determinar si son o no tumorales, ya que existen adenopatías, con tamaño superior al centímetro, que luego resultan inflamatorias y otras menores de 5 mm., que se manifiestan como tumorales.⁵⁷

La TC es la prueba más sensible y específica, con un 90% y 99%, respectivamente para la predicción de resecabilidad⁵⁸. Aunque no existe unanimidad, los criterios de irresecabilidad radiológicos más utilizados son los siguientes.⁵⁹

Tumores resecables:

- No metástasis a distancia
- Plano graso claro entre el tumor y el tronco celíaco (TCe), la arteria hepática (AH) y la arteria mesentérica superior (AMS)
- No evidencia radiográfica de infiltración o “englobamiento” de la vena mesentérica superior (VMS) o trombosis de origen tumoral.

Tumores localmente avanzados, borderline o marginalmente resecables:

- No metástasis a distancia.
- Invasión de la VMS o vena porta (VP) demostrándose estenosis de la luz, “englobamiento” de VP y VMS pero sin afectación de arterias cercanas,

oclusión de segmentos cortos de las venas por trombo tumoral o “englobamiento” con segmentos proximal y distal del vaso libre permitiendo resección con márgenes libres.

- “Englobamiento” de la arteria gastroduodenal, con afectación de un segmento corto de la AH, sin extensión al TCe.
- Contacto con la AMS que no exceda de 180º de la circunferencia.

Tumores irresecables:

CABEZA:

- Metástasis a distancia
- “Englobamiento” de la AMS en más de 180 grados.
- Infiltración del TCe.
- Oclusión de la VMS o VP sin posibilidad de reconstrucción.
- Invasión de la aorta o “englobamiento” por el tumor.

CUERPO

- Metástasis a distancia.
- “Englobamiento” de la AMS o del TCe mayor de 180º.
- Oclusión de VP o VMS sin posibilidad de reconstrucción.
- Invasión aórtica.

COLA

- Metástasis a distancia.
- “Englobamiento” de la AMS o del TCe mayor de 180º.

GANGLIOS LINFÁTICOS

- Metástasis en ganglios linfáticos fuera del campo quirúrgico de resección.
- Trombosis completa de VMS o VP.
- “Englobamiento” circunferencial de AMS, TCe o AH proximal.
- Invasión o “englobamiento” de aorta o vena cava inferior (VCI).
- Invasión de VMS por debajo del mesocolon transversal.
- Ascitis

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Y COLANGIO-RM

La RM no muestra diferencias en cuanto a sensibilidad en el diagnóstico de cáncer de páncreas frente a la TC. Se usa con mayor frecuencia en la detección de cáncer de páncreas cuando no se identifica la masa en la TC. Sí puede ayudar a caracterizar lesiones de tipo quístico. La elección de una u otra técnica generalmente depende de la disponibilidad y de la experiencia del equipo en su interpretación.⁶⁰

La colangio-resonancia magnética (ColangioRM) se usa en combinación con las diferentes técnicas de imagen. Es útil en la definición de un mapa tridimensional del árbol biliar, parénquima hepático y estructuras vasculares. Es superior a la TC para la evaluación del árbol biliar, el conducto pancreático, la vía biliar antes y después de una estenosis y lesiones intrahepáticas. Es más útil para distinguir pancreatitis crónica del adenocarcinoma ductal. Es tan sensible como la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) en la detección de tumores pancreáticos, sin necesidad de administrar contraste, con lo que se evita la morbi-mortalidad asociada a esta última técnica.^{60,61}

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

Su uso ha disminuido conforme se va teniendo acceso a la realización de colangioRM. La ventaja con otras técnicas de imagen es la posibilidad de realizar extracción de material de la lesión mediante cepillado, biopsia con aguja fina o biopsia directa. La combinación de los tres procedimientos aumenta la sensibilidad de la prueba a un 77%. La CPRE tiene mayor sensibilidad en el diagnóstico de colangiocarcinoma frente al cáncer de páncreas.

La principal indicación actual es la colocación de manera paliativa de un “stent” para combatir la obstrucción producida por neoplasias de la vía biliar o de páncreas. En el caso de colocación de un “stent” preoperatorio en pacientes potencialmente resecables no existe unanimidad, puesto que la mayoría de los cirujanos prefieren un conducto hepático dilatado para una mejor anastomosis hepaticoyeyunal. La CPRE no es una técnica exenta de complicaciones, entre las que se encuentran un 5-7% de pancreatitis, hemorragia digestiva, perforación intestinal e infección.⁶⁰

ECOENDOSCOPIA

Es, en la actualidad, la prueba definitiva para la confirmación de cáncer de páncreas que no ha podido ser diagnosticado por técnicas convencionales. La sensibilidad conjunta con la realización de biopsia por punción con aguja fina (PAAF) llega al 80-95%. Su mayor utilidad se obtiene en la detección de tumores pequeños (entre 2-3 cm) no diagnosticados mediante TC. Puede ser útil en la detección de enfermedad metastásica y la infiltración de los ganglios del plexo celíaco por el tumor. Al igual que la ecografía abdominal, es una técnica operador-dependiente.

La sensibilidad diagnóstica de la combinación ecoendoscopia-PAAF llega al 98,3% en pacientes sin ictericia obstructiva, sin que parezca que tenga influencia la existencia de pancreatitis subyacente para alterar el resultado.⁶⁰

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La PET-TC es utilizada para evaluar la actividad metabólica mediante el empleo de sustancias marcadas con isótopos emisores de positrones, que son detectados por un receptor externo. El marcador más empleado es la fluorodesoxiglucosa (FDG) marcada, análogo de la glucosa. Muchos tumores son capaces de aumentar el metabolismo glucolítico (y con ello el trazador) y estos cambios en la actividad son detectados por el receptor externo. La PET parece tener mayor sensibilidad (84-97%) frente a la TC sola.⁶²

Puede diferenciar tumores benignos y malignos en lesiones quísticas y enfermedad metastásica. El principal inconveniente es la incapacidad para determinar la infiltración vascular y de territorios adyacentes. Existe mucha dificultad en la práctica clínica en la diferenciación entre lesiones inflamatorias y tumorales.

La PET-TC con FDG parece tener mayor sensibilidad en el diagnóstico de carcinoma de páncreas y de sus metástasis a distancia comparada con la PET aislada y las pruebas de imagen convencionales.^{63,64} Por el contrario, parece tener menor sensibilidad en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.⁶³

CITOLOGÍA

Ante una alta sospecha de cáncer de páncreas, la biopsia para confirmación histológica no debe retrasar la intervención quirúrgica. Las muestras para citología se pueden obtener generalmente mediante biopsias guiadas por ecografía, TC o por CPRE, pero la última guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda que es preferible la realización de una biopsia tras ecoendoscopia frente a la guiada por TC, debido al mejor rendimiento, seguridad y menor riesgo de siembra intraperitoneal en comparación con los métodos percutáneos.⁶⁵

Si la citología se obtiene de lavados durante una laparoscopia exploradora o durante la laparotomía, hay que considerar la enfermedad como extendida (M1) con un índice similar a aquellos con enfermedad metastásica.⁶⁶

LAPAROSCOPIA PARA ESTADIFICACIÓN

El papel de la laparoscopia en la estadificación del cáncer de páncreas es objeto de numerosos debates: aún hoy en día, con los numerosos avances en las pruebas de imagen, entre un 20-57% de los casos susceptibles de resección quirúrgica con intención curativa acaban siendo irresecables. La laparoscopia pretende identificar este tipo de pacientes y evitar la morbilidad de laparotomías innecesarias.⁶⁷

Un metaanálisis publicado en 2010 por Hariharan et al.⁶⁸ concluye que la laparoscopia para estadificación en pacientes con cáncer de páncreas inicialmente resecables ofrece ventajas significativas en cuanto que se pueden evitar laparotomías innecesarias y recomiendan se adopte su uso rutinario dentro de un algoritmo diagnóstico razonado.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El algoritmo diagnóstico inicial ante la sospecha de cáncer de páncreas según la guía de la NCCN se representa en la Figura 3.

La primera prueba a realizar sería un estudio con TC helicoidal o RM. Tanto si existe confirmación de masa pancreática como si no, la presencia de enfermedad a distancia impide la realización posterior de una cirugía radical, por lo que es recomendable conseguir una confirmación histológica para el tratamiento posterior no quirúrgico.

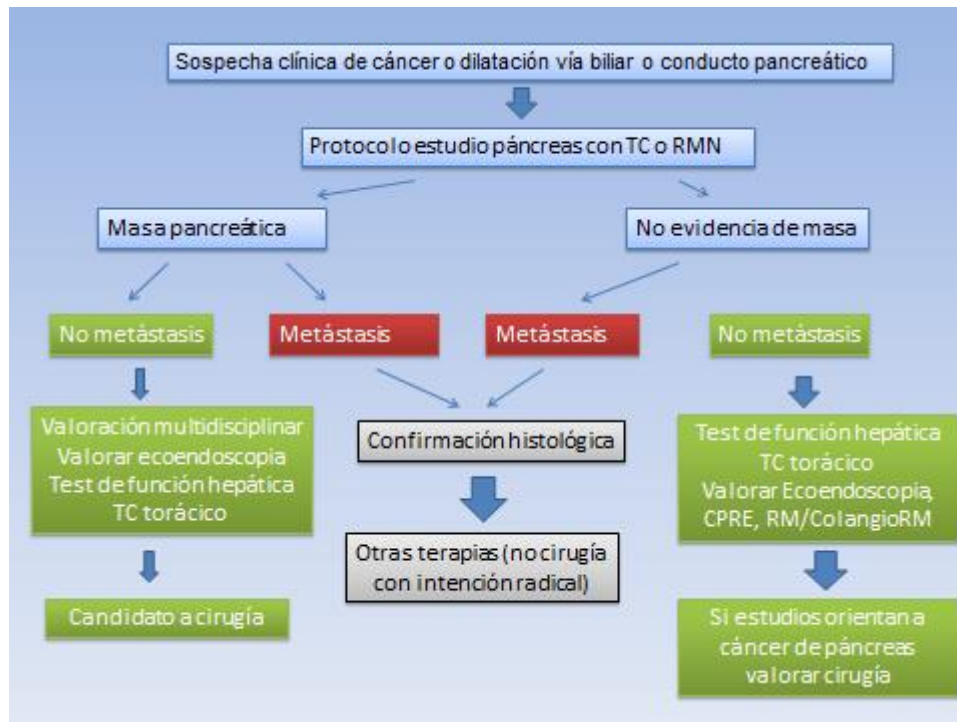


Figura 3.- ALGORITMO INICIAL DE DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

En el caso de existir masa pancreática diagnosticada sin metástasis puede clasificarse en resecable, borderline resecable sin metástasis (en los que habría que plantearse un tratamiento neoadyuvante) y localmente avanzada sin metástasis (plantear tratamiento con quimioterapia).

Si existe alta sospecha de cáncer de páncreas sin confirmación en las pruebas de imagen, la presencia de un CA 19-9 elevado en ausencia de coledocolitiasis es concordante con el diagnóstico de sospecha y nos debe hacer valorar el tratamiento quirúrgico con intención curativa como primera opción.

Este algoritmo diagnóstico es simplemente orientativo y deja en manos de los Comités de Tumores la decisión de cuantas pruebas diagnósticas consideren para evitar laparotomías innecesarias.

 ESTADIFICACIÓN

Se basa en la clasificación TNM (AJCC 7ª Edición).⁶⁹

TUMOR PRIMARIO (T)

TX: El tumor primario no puede evaluarse

T0: No hay prueba de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ**

T1: Tumor limitado al páncreas y mide de 2 cm o menos en su diámetro mayor

T2: Tumor limitado al páncreas y mide más de 2 cm en su dimensión mayor

T3: El tumor se extiende más allá del páncreas pero sin implicación alguna del TcE o la AMS

T4: El tumor comprende el TcE o la AMS (tumor primario irreseccable)

*Incluye la clasificación PanInIII

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1: Existe metástasis a los ganglios linfáticos regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

MX: Las metástasis a distancia no pueden evaluarse

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Existen metástasis a distancia

ESTADIOS

Estadio 0

- Tis, N0, M0

Estadio IA

- T1, N0, M0

Estadio IB

- T2, N0, M0

Estadio IIA

- T3, N0, M0

Estadio IIB

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0
- T3, N1, M0

Estadio III

- T4, cualquier N, M0

Estadio IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

DESCRIPTORES ADICIONALES

Grado histológico (G)

Gx	No puede determinarse
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado
G4	Indiferenciado

Tumor residual (R)

Rx	No puede determinarse
R0	Ausencia de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Invasión linfática (L)

Lx	No puede determinarse
L0	No invasión de vasos linfáticos
L1	Invasión de vasos linfáticos

Invasión venosa (V)

Vx	No puede determinarse
Vo	No invasión venosa
V1	Invasión venosa microscópica
V2	Invasión venosa macroscópica

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo del tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas debe ser la curación de la enfermedad loco-regional. Por tanto, los tumores que podrían ser curados tras una resección radical incluyen aquéllos limitados al páncreas y ganglios linfáticos regionales (Estadios I a III).

La existencia de metástasis a distancia es, a día de hoy, una contraindicación para realizar cualquier tipo de cirugía con intención curativa. Otras contraindicaciones se han descrito en el apartado de exploraciones complementarias e incluyen el

“englobamiento” del TCe o la AMS en más 180º, la oclusión de la VP o de la VMS sin posibilidad de reconstrucción, la infiltración del TCe y la infiltración o “englobamiento” de la aorta.

La disminución de la mortalidad (aunque todavía con altas cifras de morbilidad) tras cirugía pancreática, se debe a la mejora de la técnica quirúrgica, al soporte perioperatorio y a la existencia de centros especializados con alto volumen de pacientes que se someten a este tipo de cirugía⁷⁰.

La estrategia quirúrgica depende de la localización de la neoplasia. Cada vez se da más importancia a la preparación preoperatoria desde el punto de vista nutricional.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LA CABEZA PANCREÁTICA

DRENAJE BILIAR PREOPERATORIO

La realización de un drenaje preoperatorio de la vía biliar en pacientes con ictericia obstructiva que van a ser sometidos a cirugía pancreática es un tema controvertido.

Muchos autores aseguran que la colocación de drenajes es segura en el preoperatorio: evita la aparición de colangitis, no presenta habitualmente inconveniente para su retirada en el acto quirúrgico, son eficaces en pacientes en los que no se puede al fin realizar cirugía radical y el índice de complicaciones (pancreatitis, perforación y obstrucción del stent) son aceptables.^{71,72}

Otros grupos argumentan lo contrario: la manipulación de la vía biliar obstruida puede dar lugar a colangitis y pancreatitis. Y también la existencia de material protésico puede favorecer la colonización por microorganismos que complican el postoperatorio inmediato.⁴⁴

Parece existir acuerdo en que el drenaje biliar está indicado cuando exista una demora en la cirugía, en caso de que los valores de bilirrubina sérica superen el umbral de 15 mg/dl⁷³ y cuando se haya establecido una colangitis aguda.

DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) o técnica de Whipple constituye el procedimiento clásico para la resección de tumores situados en la cabeza pancreática

con intención radical. Habitualmente se accede a la cavidad abdominal a través de una incisión subcostal derecha ampliada a la izquierda o una laparotomía media supraumbilical. La primera maniobra comprende una exploración minuciosa para descartar la existencia de carcinomatosis peritoneal o metástasis hepáticas. Si existe enfermedad diseminada, la cirugía con intención curativa no es posible.

El procedimiento clásico se inicia generalmente (los pasos no son iguales en todos los autores) con la realización de una amplia maniobra de Kocher, con movilización de la cabeza pancreática y la segunda y tercera porción duodenales (en este paso se debe comprobar la viabilidad de la resección o el compromiso de la VMS, VP o AMS). Posteriormente se realiza colecistectomía y se disecciona el conducto hepático común cerca de la bifurcación y se secciona. Se identifica y secciona la arteria gastroduodenal (asegurando que existe flujo en la AH). Se disecciona la VP y se accede al cuello pancreático en su parte craneal. La DPC estándar incluye la realización de una antrectomía. La sección pancreática se realiza sobre el borde izquierdo de la VP incluyendo un fragmento para su estudio histológico intraoperatorio. Posteriormente se realizará la sección yeyunal aproximadamente a 10-15 cm. del ángulo de Treitz. Por último se procede al descruzamiento duodenal y a la sección de la lámina retroportal.

Se habrán resecado la cabeza pancreática, el duodeno, los primeros 10-15 cm de yeyuno, el colédoco, la vesícula biliar y el antro gástrico (Figura 4A). La linfadenectomía incluye los territorios ganglionares del pedículo hepático, territorios pancreaticoduodenales anteriores y posteriores, borde derecho y posterior de la AMS y del territorio interaortocava, desde el borde derecho de la VC inferior hasta la vena renal izquierda, la AMS y el borde izquierdo de la aorta.

La reconstrucción comprende la realización de una anastomosis pancreaticoyeyunal, una hepaticoyeyunostomía y una anastomosis gastroyeyunal (Figura 4B), aunque existen cirujanos partidarios de realizar una anastomosis pancreaticogástrica:

Anastomosis pancreaticoyeyunal: es la anastomosis clave en este tipo de cirugía. Según el calibre del conducto de Wirsung, el del yeyuno y el tamaño del muñón pancreático, se pueden utilizar distintos tipos de técnica. Entre ellas podemos citar la anastomosis terminolateral ducto-mucosa y la terminoterminal por intususpección.

Anastomosis hepático-yeyunal: suele realizarse a continuación de la anastomosis pancreático-yeyunal.

Anastomosis gastroyeyunal: se realiza en forma terminolateral y a distancia de la hepaticoyeyunostomía. Algunos autores han asociado una yeyunoyeyunostomía en el pie de asa (según Braun), para paliar el retraso del vaciamiento gástrico⁷⁴ y los efectos del paso de secreciones biliopancreáticas por la anastomosis gastroyeyunal. Otra opción técnica es la confección de un asa en Y de Roux (páncreas-vía biliar en un asa y estómago en otra de forma independiente).

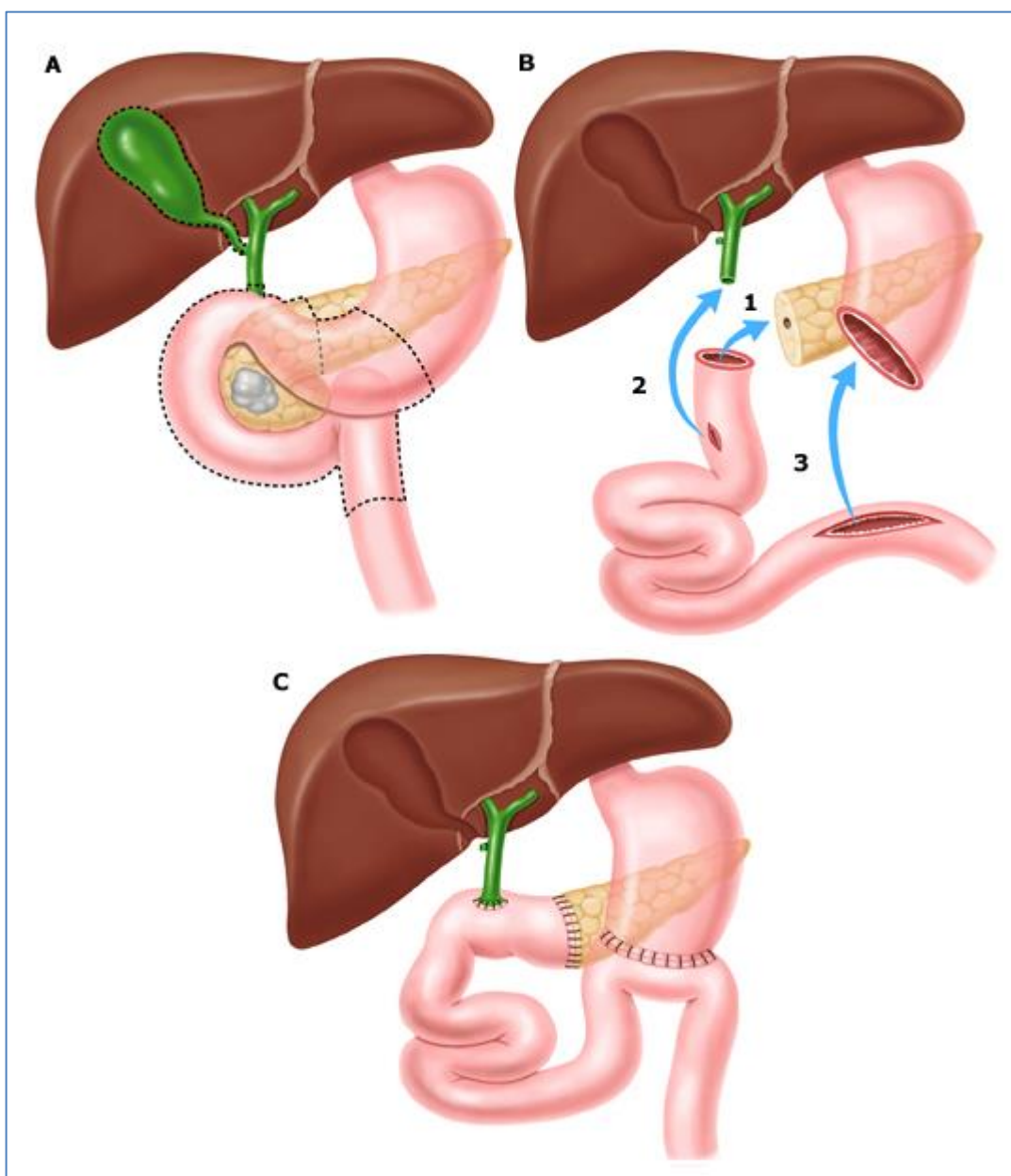


Figura 4.- TECNICA DE WHIPPLE Y RECONSTRUCCIÓN SEGÚN CHILD

DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA CON PRESERVACIÓN PILÓRICA

Constituye una variación de la técnica clásica de Whipple que cada vez cuenta con más adeptos entre aquéllos cirujanos especializados en patología pancreática. Fue descrita por Traverso-Longmire en 1978.⁷⁵ Consiste en la preservación del estómago, el píloro y los primeros 4-5 cm del duodeno. Entre las ventajas podrían situarse el menor tiempo operatorio y la necesidad de menor disección y agresión quirúrgica. Entre los inconvenientes, el menor margen de resección tumoral y que se discute si, en realidad, evita el retraso en el vaciamiento gástrico.

Leichtle et al⁷⁶ han llevado a cabo un estudio reciente en el que no encuentran diferencias entre la DPC clásica y la duodenopancreatectomía con preservación pilórica en cuanto a morbimortalidad y complicaciones mayores. Sí existen diferencias estadísticamente significativas, al valorar la estancia hospitalaria y el consumo de hemoderivados, a favor de la técnica con preservación pilórica.

PANCREATECTOMÍA TOTAL

La pancreatectomía total se ha defendido como el tratamiento idóneo para tumores multicéntricos. Por otro lado, comporta una menor dificultad técnica y evita la realización de la anastomosis pancreaticoyeyunal, que suele ser la que comporta mayor riesgo. La alta morbilidad, en cuanto a insuficiencia pancreática endocrina y exocrina, hace que la mayor parte de los cirujanos eviten este tipo de intervención. No obstante, existen grupos que defienden su utilización ya que la insuficiencia pancreática puede ser controlada de forma eficaz⁷⁷ y no supone un aumento en la morbi-mortalidad.⁷⁸

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CUERPO Y COLA DE PÁNCREAS

Los tumores de cuerpo y cola pancreáticos son más infrecuentes que los de la cabeza. Al no provocar síntomas obstructivos suelen diagnosticarse en estadios más avanzados y suelen tener peor pronóstico.⁷⁹

La técnica quirúrgica suele consistir en la realización de una pancreatectomía distal asociada a esplenectomía en tumores localizados. En tumores localmente avanzados se tiende a ser más agresivo para lograr la curación del tumor y se realizan resecciones del sistema portal o el arterial con resultados aceptables.⁸⁰

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES QUE AFECTAN AL EJE MESENTÉRICO-PORTAL

El tratamiento de los tumores que afectan al eje mesentérico portal es controvertido. Pertenecen a un grupo de tumores potencialmente curables pero cuyos márgenes de resección se encuentran comprometidos por afectar a estructuras vasculares. La administración de quimioterapia o quimiorradioterapia preoperatoria está en discusión. Mientras existen autores que la defienden⁸¹, otros consideran que no hay suficiente evidencia para su utilización sistemática.⁸²

En el tratamiento de los tumores que afectan al eje mesentérico-portal suele ser necesario realizar resecciones arteriales y venosas con reconstrucciones posteriores para lograr resecciones R0. La realización de estas complejas intervenciones puede ser segura en centros con alto volumen y experiencia en cirugía pancreática.⁸³

No obstante, los pacientes candidatos a resecciones arteriales (antes formalmente contraindicadas) deben ser cuidadosamente seleccionados ya que se pueden beneficiar de una supervivencia mayor frente a aquéllos no candidatos a cirugía.⁸⁴

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

La cirugía pancreática sigue presentando en la actualidad unos índices muy altos de morbi-mortalidad, aunque éstos han disminuido, como ya se ha comentado, debido al tratamiento especializado en centros con alto volumen de pacientes y gran experiencia quirúrgica (la mortalidad se reduce a menos del 5% en centros especializados).

Aun así en centros con acreditada experiencia como es el Hospital de Bellvitge, la mortalidad postoperatoria se sitúa en un 7%, y el 45% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación.⁸⁵

Las complicaciones de la cirugía del páncreas se deben clasificar según la clasificación de Dindo y Clavien.⁸⁶ (Tabla 6).

Tabla 6.- CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA CIRUGÍA PANCREÁTICA SEGÚN DINDO Y CLAVIEN⁸⁶

Grado	Definición
I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de herida.
II	Necesidad de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También se incluyen transfusión de sangre y nutrición parenteral total*.
III IIIa IIIb	Necesidad de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. Intervención sin anestesia general Intervención con anestesia general
IV IVa IVb	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente (incluyen complicaciones del Sistema Nervioso Central†) y requieren manejo en una Unidad de Cuidados Intermedios o Intensivos. Disfunción de un órgano (incluida diálisis). Disfunción multiorgánica
V	Muerte
Sufijo "d"	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, se añade el sufijo "d" (por discapacidad) al grado de la complicación (se incluye la resección del remanente pancreático). Este sufijo indica la necesidad de un seguimiento para evaluar de forma completa la complicación.

* Respecto al RVG: La colocación de una vía central para NPT o sonda nasoyeyunal por endoscopia en una complicación grado IIIa. Sin embargo, si la vía central o la sonda nasoyeyunal se han colocado durante la cirugía, entonces la NPT o nutrición enteral es una complicación grado II.

† Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, excluyendo ataques isquémicos transitorios.

Las complicaciones más significativas se relacionan a continuación:

RETASO EN EL VACIAMIENTO GÁSTRICO (RVG): constituye una de las causas más frecuentes de morbilidad postoperatoria. Se ha relacionado con la realización de pancreatomectomías con preservación pilórica, con la asociación de enterostomías tipo Braun o con el tipo de disposición de la anastomosis gastroyeyunal (antecólica vs. retrocólica). Clásicamente se ha empleado la vía retrocólica para la anastomosis gastroentérica. Recientemente se han comunicado mejores resultados utilizando la vía antecólica⁸⁷, pero no han podido ser demostrados.⁸⁸ La administración de eritromicina para solventar los efectos del RVG se ha utilizado sin que se haya podido demostrar su efecto beneficioso.⁸⁵ La definición de RVG expuesta por Wente et al.⁸⁹ es la actualmente aceptada y se expone en la Tabla 7:

Tabla 7.- DEFINICIÓN DE RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO (RVG)⁸⁹

Grado de RVG	Requerimiento de SNG	Incapacidad de tolerar ingesta oral a sólidos (DPO)	Vómitos/distensión gástrica	Empleo de procinéticos
A	4-7 días o reinserción > 3 DPO	7	±	±
B	8-14 días o reinserción > 7 DPO	14	+	+
C	>14 días o reinserción > 14 DPO	21	+	+

RVG: Retraso del vaciamiento gástrico; SNG: sonda nasogástrica; DPO: día postoperatorio.

Tabla 8. Parámetros para la gradación del RVG

RVG	Grado A	Grado B	Grado C
Situación clínica	Bien	Con frecuencia bien/leves molestias	Mal/molestias graves (riesgo global aumentado debido a complicaciones y procedimientos)
Comorbilidades	No	Posiblemente sí (fuga o Fístula pancreática, absceso intraabdominal)	Posiblemente sí (fuga o fístula pancreática, absceso intraabdominal)
Tto. específico	Posiblemente sí (fármacos procinéticos)	Sí (fármacos procinéticos, potencial reinserción de SNG)	Sí (fármacos procinéticos, SNG)
Soporte nutricional (enteral o parenteral)	Posiblemente si (lenta reinstauración de ingesta de sólidos)	Sí (nutrición parenteral parcial)	Sí (nutrición parenteral total enteral a través de SNG, prolongada, ej. > 3 semanas)
Evaluación diagnóstica	No	Posiblemente sí (endoscopia, estudio GI superior con contraste, TC)	Sí (endoscopia, estudio GI superior con contraste, TC)
Tto. intervencionista	No	No	Posiblemente sí (ej. drenaje de absceso, relaparotomía por complicación, relaparotomía por RVG)
Prolongación de estancia hospitalaria	Posiblemente sí	Sí	Sí
Retraso de la potencial terapia adyuvante	No	No	Sí

TC: tomografía computarizada; RVG: retraso del vaciamiento gástrico; GI: gastrointestinal; SNG: sonda nasogástrica.

Para excluir causas mecánicas de vaciado gástrico anormal, debe confirmarse la integridad de la gastroyeyunostomía o de la duodenoyeyunostomía por endoscopia o por serie gastrointestinal superior con gastrografín.

FÍSTULA PANCREÁTICA: es una complicación frecuente y en ocasiones mortal. Se define como la salida por los drenajes a partir del tercer día postoperatorio de un líquido con elevado contenido de amilasa (3 veces superior a su tasa sérica).⁹⁰ Se definen tres grados de acuerdo con el impacto que la fístula tiene sobre el estado clínico del paciente (Tabla 9).

Tabla 9.- CRITERIOS PARA CLASIFICAR POR GRADOS LA FÍSTULA PANCREÁTICA POSTOPERATORIA SEGÚN EL INTERNATIONAL STUDY GROUP ON PANCREATIC FISTULA

Criterios	No fístula	Fístula grado A	Fístula grado B	Fístula grado C
Amilasa en drenaje	< 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal
Situación clínica	Bien	Bien	Con frecuencia bien	Mal/grave
Tto. específico	No	No	Sí	Sí
ECO/CT (si obtenido)	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
Drenaje persistente (> 3 semanas)	No	No	Normalmente sí	Sí
Signos de infección*	No	No	Sí	Sí
Reingreso†	No	No	Sí	Sí/ No
Sepsis	No	No	No	Sí
Reoperación	No	No	No	Sí
Muerte 2ª a fístula	No	No	No	Sí

* Los signos de infección incluyen fiebre mayor de 38°C, leucocitosis, y eritema localizado, induración o drenaje purulento.

† Cualquier reingreso en el hospital dentro de los 30 días después del alta desde la intervención quirúrgica inicial.

Se relaciona con la experiencia del equipo quirúrgico, la fragilidad del tejido pancreático, el calibre del ducto pancreático, la existencia de malnutrición y el tipo de anastomosis realizada.⁴⁴ El tratamiento, si las condiciones del paciente lo permiten, puede realizarse de forma conservadora, gracias a los avances en la nutrición parenteral y a los nuevos materiales de drenaje en radiología intervencionista.⁸⁵ La utilización de análogos de la somatostatina, ampliamente difundidos en la práctica habitual, se viene cuestionando desde hace muchos años, de tal manera que algunos autores desaconsejan rotundamente su utilización.⁹¹ No parece que la existencia de fístula pancreática tenga impacto en la supervivencia en relación con el tumor.⁹²

FÍSTULA BILIOENTÉRICA: es una complicación más infrecuente. Su tratamiento habitual es conservador, aunque puede ser necesaria la reintervención.

DEHISCENCIA DE LA ANASTOMOSIS GASTROYEYUNAL: es una complicación infrecuente y su tratamiento es similar al de las que se producen en el tracto digestivo alto. Su presencia se relaciona en alguna serie con mayor mortalidad global. Los factores perioperatorios que influyen en su aparición podrían estar relacionados con niveles altos de urea y creatinina y la hemorragia intraoperatoria.⁸⁵

HEMORRAGIA: complicación potencialmente fatal que puede acontecer en las primeras horas postquirúrgicas debido, generalmente, a defectos en la técnica quirúrgica. Si la hemorragia ocurre a partir del 5-7º día postoperatorio puede deberse a la erosión de vasos sanguíneos tras el vertido de líquido pancreático a la cavidad abdominal. La afectación de vasos de grueso calibre como la arteria gastroduodenal, la hepática o la esplénica dan lugar a hemorragias masivas de difícil control y que puede precisar tratamiento quirúrgico emergente. La arteriografía tiene papel como diagnóstico y tratamiento a través de procedimientos endoluminales.⁴⁴ La clasificación aceptada es la de Wente et al⁸⁹, que se expone en la Tabla 10.

Tabla 10.- CLASIFICACIÓN DE HEMORRAGIA SEGÚN WENTE ET AL⁸⁹

Grado	Momento de aparición, localización, gravedad e impacto clínico del sangrado	Situación clínica	Secuencia diagnóstica	Secuencia terapéutica endoscópica
A	Temprana, intra o extraluminal, leve	Bien	Observación, hematología, ECO y si es necesario TC	No
B	Temprana, intra Tardía, intra o extraluminal, o extraluminal grave leve	Con frecuencia bien/intermedia Muy raramente compromete la vida	Observación, hematología, ECO, arteriografía, TC, endoscopia	Transfusión de sangre, UCI, embolización terapéutica, relaparotomía por hemorragia temprana
C	Tardía, intra o extraluminal, grave	Compromete la vida	Arteriografía, TC, endoscopia	Localización de sangrado, arteriografía y embolización, (endoscopia) o relaparotomía, UCI

OTRAS COMPLICACIONES: otras complicaciones que pueden desarrollarse en el postoperatorio son la aparición de hemorragia digestiva alta, abscesos o sepsis intraabdominal, infartos y abscesos hepáticos y/o esplénicos y pancreatitis del remanente.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

La quimioterapia continúa siendo uno de los pilares del tratamiento del cáncer de páncreas. En la actualidad los objetivos de este tratamiento no incluyen la curación de la enfermedad, pero sí el alivio de la sintomatología, la mejora de la calidad de vida y el aumento de la supervivencia.⁹³

A pesar del aparente beneficio de la gemcitabina que se muestra en el estudio llevado a cabo por Burris et al.^{94,95} en 1997, no existía un tratamiento adyuvante establecido para el cáncer de páncreas hasta que en el año 2006 finaliza el estudio CONKO-001 (Charité Onkologie Clinical). Obtuvo resultados estadísticamente significativos, demostrando así una mayor supervivencia libre de recurrencia en el grupo tratado con gemcitabina frente al grupo control, que se mantuvo en observación (13.4 meses vs. 6.9)⁹⁶. Se trata de un medicamento bien tolerado y con escasos efectos secundarios.

No obstante, ha aparecido un nuevo medicamento que ha logrado demostrar una mayor supervivencia. Se trata de FOLFIRINOX (5-fluorouracilo, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin). El grupo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) realizó un estudio con un total de 342 pacientes que demostró la superioridad de FOLFIRINOX frente a gemcitabina, aumentando la supervivencia libre de recurrencia de 6.8 meses a 11.1 meses.⁹⁷ El problema de este último tratamiento radica en su elevada toxicidad, lo que le ha llevado a reservarse para casos muy particulares y, sobre todo, en estado muy avanzado de la enfermedad. Entre otros efectos secundarios aparecen con cierta frecuencia diarrea, náuseas, vómitos, neuropatías, trombocitopenia o neutropenia^{97,98}.

FOLFIRINOX destaca por aumentar la supervivencia, lo que lo convierte en una alentadora promesa para el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de páncreas, principalmente en pacientes menores de 76 años con enfermedad metastásica, buen estado general, sin patología isquémica cardíaca y con cifras de bilirrubina en rangos cercanos a la normalidad⁹⁷.

TRATAMIENTO CON QUIMIORRADIOTERAPIA

La quimiorradioterapia como tratamiento adyuvante está aún en discusión, puesto que parece afectar de manera negativa a la supervivencia. Los grupos RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group), ESPAC-1 (The European Study Group of Pancreatic Cancer) y EORTC (The European Organization of Research and Treatment of Cancer) han llevado a cabo estudios para valorar su efecto, pero en todos ellos se han obtenido mejores resultados en el grupo de la quimioterapia aislada^{99,100,101,102}.

OTROS TRATAMIENTOS

Por otro lado existen una serie de fármacos que parecen ser eficaces en combinación con gemcitabina, resultando mejores que la gemcitabina en monoterapia. Encontramos en este grupo nab-paclitaxel (Abraxane®), 5-FU (5-Fluorouracilo), cisplatino o capecitabina, entre otros.

En el estudio MPACT103 se compara un grupo que recibe tratamiento con gemcitabina en monoterapia y otro grupo que recibe nab-paclitaxel combinado con gemcitabina, y las tasas de supervivencia libre de recurrencia pasan de 3,7 meses a 5,5 meses, respectivamente.

Se estudia, por otro lado el tratamiento con erlotinib. Es el único que parece mejorar la supervivencia en combinación con gemcitabina pero hasta el momento no ha dado resultados estadísticamente significativos^{94,97}.

La inmunoterapia está también siendo investigada para el tratamiento adyuvante de este tipo de tumores; trata de activar células T que reconozcan antígenos específicos del tumor.¹⁰⁴ Algenpantucel-L es hasta el momento el fármaco más avanzado en este campo. Sin embargo, existen otros estudios que se están llevando a cabo actualmente con anticuerpos monoclonales (cetuximab, ipilimumab)¹⁰⁵, factor de crecimiento endotelial (bevacizumab)⁹⁴, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e inhibidor de tirosin kinasa (dasatinib),¹⁰⁶ (Tabla 11).

Tabla 11.- FÁRMACOS EN ESTUDIO EN LA ADYUVANCIA DE CÁNCER DE PÁNCREAS

Centro	Fase de estudio	Fármaco
Multicéntrico	III	Algenpantucel-L
John Hopkins	II	GVAX +/- CRS-207
Multicéntrico	II	Dasatinib
John Hopkins	Ib	GM-CSF
Fukushima	I	Vacuna de péptido antigénico
Facultad de Medicina de Nueva Jersey	I	PANVAC

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El empleo de la neoadyuvancia en el cáncer de páncreas está bajo discusión, puesto que hay múltiples estudios y concluyen diferentes resultados en cuanto al tipo de tratamiento a administrar.

En contra de lo que ocurre con la adyuvancia, la quimiorradioterapia pudiera ser efectiva en pacientes con tumores localmente avanzados e irresecables, permitiendo posteriormente la cirugía en un mayor número de casos y aumentando así la supervivencia libre de recurrencia en estos pacientes. Combina la radioterapia y el tratamiento con gemcitabina. Es lo más empleado en la actualidad en estos casos^{93,107}.

Dados los buenos resultados obtenidos con FOLFIRINOX en términos de supervivencia, se está comenzando a investigar su uso también como tratamiento neoadyuvante, asociándolo a quimiorradioterapia posterior¹⁰⁸.

TRATAMIENTO PALIATIVO

El tratamiento paliativo del cáncer de páncreas se dirige hacia el alivio de la obstrucción biliar, la obstrucción gástrica y duodenal, el dolor abdominal, la insuficiencia pancreática exocrina, la enfermedad tromboembólica, la depresión y la malnutrición.

TRATAMIENTO DE LA OBSTRUCCIÓN BILIAR

Un alto porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas van a desarrollar una obstrucción biliar. Las opciones disponibles pasan por la colocación de prótesis o “stent” para salvar la estenosis o la realización de una cirugía derivativa paliativa.

Los “stent” han constituido un avance importante para el tratamiento de este tipo de complicación. Se prefieren los metálicos autoexpandibles porque tienden a obstruirse con menor frecuencia que los plásticos, aunque tienen el inconveniente de que generalmente no pueden ser reemplazados si es necesario. Los stent parecen tener un riesgo aumentado de colangitis en casos de supervivencias prolongadas (mayores de un año).¹⁰⁹ Otra opción en el caso de que no se pueda franquear la obstrucción puede ser la colocación de una prótesis con acceso percutáneo.⁶⁵

La opción de cirugía derivativa se reserva, en principio, para aquellos pacientes en los que no ha sido posible colocar una prótesis, aunque las tasas de morbimortalidad puedan ser aceptables (3,1% y 22%, respectivamente), sobre todo en centros de excelencia¹¹⁰. Sigue siendo válida para pacientes en los que, una vez realizada la laparotomía, el tumor es irreseccable. Se ha planteado realizar DPC paliativas, pero éstas sí están gravadas con morbimortalidades probablemente inaceptables. Una opción técnica sería practicar una hepaticoyeyunostomía asociada o no a una derivación gástrica.⁴⁴

TRATAMIENTO DE LA OBSTRUCCIÓN GÁSTRICA Y DUODENAL

La obstrucción duodenal y gástrica es otra de las complicaciones que se deben tratar en el contexto de la paliación de un cáncer de páncreas. La técnica más utilizada es una gastroyeyunostomía, cuya realización se discute si hacer de forma paliativa o una vez producida la obstrucción. Lillemoe et al.¹¹¹ defienden que debe ser realizada de forma rutinaria.

El uso de prótesis o stent es una opción válida para restablecer la alimentación enteral en pacientes con obstrucción maligna a nivel duodenal con mínima morbilidad, mortalidad prácticamente nula y una estancia postoperatoria mucho más corta comparada con la postoperatoria.¹¹²

DOLOR

El tratamiento del dolor de origen neurológico sigue siendo uno de los apartados más importantes en el tratamiento paliativo de los enfermos con cáncer de páncreas. Se estima que ocurre en el 80-85% de los pacientes con tumores irreseccables.¹¹³ Generalmente los opiáceos no consiguen controlar el dolor y tienen importantes efectos secundarios.

El procedimiento más útil en la actualidad consiste en la esplenocistectomía química del plexo celíaco mediante la inyección de diversos agentes, como puede ser el etanol. Las vías más frecuentemente utilizadas han sido la percutánea y tras laparotomía en tumores que, al final, son irresecables.

En los últimos años, se observa una tendencia a la realización de este procedimiento por ecoendoscopia, accediendo al plexo celíaco a través de la cara posterior gástrica. Esta técnica se ha mostrado segura y eficaz.^{113,114}

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Se ha observado una incidencia de malabsorción en forma de esteatorrea, pérdida de peso y malnutrición entre un 68-92% de los pacientes con cáncer de páncreas antes de la cirugía y en un 80% de los postquirúrgicos.¹¹⁵ Se ha asociado con deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), magnesio, calcio, y aminoácidos y grasas esenciales. Parece ser que, para que la malabsorción sea clínicamente significativa, debe perderse una cantidad de lipasa en torno al 90%.

El tratamiento consiste en el aporte de exógeno de enzimas pancreáticas que van a paliar la malabsorción grasa y proteica y la pérdida de peso. Estudios recientes hacen sospechar que queda mucho por avanzar en cuanto a dosis y tratamiento en este capítulo de las complicaciones derivadas del tratamiento del cáncer de páncreas.¹¹⁶

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Se ha asociado un riesgo significativamente más elevado de desarrollar enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer de páncreas. En la guía NCCN (basándose en un estudio realizado por Lee et al¹¹⁷ en 2003) se recomienda la utilización profiláctica de heparinas de bajo peso molecular frente a warfarinas debido a que el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica es menor y no existe un aumento en el riesgo de sangrado.⁶⁵

DEPRESIÓN

La depresión es una entidad frecuente en todos los enfermos oncológicos y en los que sufren un cáncer de páncreas. En un estudio de 2012 publicado por Boyd et al.¹¹⁸ se sugiere que la depresión tiene un impacto negativo en la supervivencia, tanto en pacientes que son sometidos a cirugía como los que llevan a cabo tratamientos con

quimioterapia. Una vez ajustado el tratamiento antidepresivo, las supervivencias son equiparables.

PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

En la actualidad, la supervivencia para el adenocarcinoma de páncreas intervenido en centros con experiencia es de alrededor del 20%. De todos los factores que afectan a la supervivencia quizá sea la reseccabilidad el más importante. No obstante, resecciones demasiado agresivas pueden no aportar beneficios en la supervivencia y aumentar la morbilidad postoperatoria. Los factores de buen pronóstico tras la resección son: márgenes de resección negativos (supervivencia del 26% vs. 8%), diámetro tumoral menor de 3 cm., el contenido de ADN diploide y la ausencia de extensión ganglionar de la enfermedad.

El grado de ictericia preoperatoria y la invasión perineural parecen desempeñar un papel en la supervivencia tras la resección y, en casos de cirugía paliativa, la administración de quimioterapia.¹¹⁹

En un estudio llevado a cabo por Distler et al¹²⁰, la elevación de CA19-9 y de CEA, el estadio tumoral y la consistencia dura de la glándula pancreática son factores pronósticos negativos para la supervivencia tras la resección en adenocarcinoma de la cabeza del páncreas.

REGISTROS DE TUMORES

VALORACIÓN Y MEJORA DE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN QUIRÚRGICA.

Entre los diversos debates que giran en la actualidad sobre la política de atención sanitaria, el tema más insistente es la mejora de la calidad de la atención sanitaria, en cuanto a conseguir una atención más segura, eficaz, eficiente, equitativa, centrada en el paciente y oportuna.¹²¹

Respecto a la cirugía, los esfuerzos por comprender y mejorar la calidad de la atención quirúrgica van adquiriendo una mayor importancia en relación con la búsqueda de la excelencia en la atención de nuestros pacientes. Además de la larga tradición de la revisión auditada local de la morbilidad y la mortalidad quirúrgicas,

existe un elevado número de artículos que hablan de los resultados de la investigación en resultados quirúrgicos.

Recientemente se han establecido registros clínicos de pacientes con cáncer o de pacientes sometidos a cirugía por cáncer en los Estados Unidos, en Asia y en varios países de Europa.^{122,123,124}

Uno de los principales programas en el ámbito del cáncer es el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos que recopila y publica los datos sobre localización del cáncer, estadio e histología sobre los nuevos casos diagnosticados de cáncer. La evaluación de la calidad quirúrgica como base para su perfeccionamiento continuo precisa, asimismo, un registro de datos clínicos. Esta evaluación es imprescindible en toda auditoria clínica y en la evaluación de una técnica quirúrgica. El registro de los datos clínicos para estos procesos no debería ser episódico, anecdótico y dirigido por la administración o gestión del centro asistencial, sino rutinario, continuo, basado en ciertos objetivos y dirigido por los propios cirujanos.

Por ello, en las dos últimas décadas han surgido varias iniciativas importantes para medir y mejorar la calidad del cuidado quirúrgico, entre ellas el American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP, desarrollado inicialmente en la Veterans Administration y después extrapolado al sector público)^{125,126}, las iniciativas sobre atención quirúrgica del Leapfrog Group, el Michigan Plan¹²⁷ y el Surgical Care Outcomes Evaluation Program.¹²⁸

El ACS-NSQIP es un programa bien establecido y ampliamente difundido de mejora de la calidad, que ha basado tradicionalmente la evaluación de la calidad en los resultados con ajustes de riesgo. Aunque ha tenido éxito, en los últimos años ha aumentado el reconocimiento de la necesidad de añadir medidas de procesos de atención a este programa, como un medio para evaluar la calidad de los hospitales y una forma de identificar áreas para la mejora de la calidad.¹²⁹ Aunque la evaluación de los procesos de atención presenta claras ventajas teóricas, existen limitaciones prácticas importantes para este enfoque. La atención quirúrgica es compleja y difícil de separar en procesos independientes individuales. Existe una falta de procesos de atención en cirugía identificables, con base científica y aceptada de forma universal.

Por desgracia, apenas existen esfuerzos de mejora de la calidad basados en procesos y sólo ofrecen un planteamiento parcial para mejorar la calidad de la atención quirúrgica.

REGISTROS DE TUMORES EN CARCINOMA DE PÁNCREAS

Debido a que los carcinomas de páncreas y de la región periampular presentan una menor incidencia que otros tipos de cáncer y a las dificultades en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, pocos centros han comunicado resultados con un número importante de pacientes y con seguimiento a largo plazo. Además, puesto que existen diferencias importantes en la reseccabilidad entre distintos cirujanos y centros con mayor o menor experiencia, siempre ha surgido de forma espontánea la necesidad de realizar estudios cooperativos y multicéntricos que reúnan la mayor cantidad de casos posibles y, de esta forma, conseguir mejorar el conocimiento de estas lesiones y el tratamiento aplicado.

La información que aportan los registros es especialmente útil en los casos en que los procedimientos se aplican a un pequeño número de pacientes por ser técnicas no estandarizadas, en patologías de escasa prevalencia y en los que la experiencia se limita a un reducido número de cirujanos. Este tipo de registros permite acumular gran cantidad de información, cuyo análisis ayuda a identificar problemas técnicos y establecer una serie de recomendaciones para evitarlos, así como determinar la viabilidad y la eficacia de las nuevas técnicas a largo plazo, especialmente en patología oncológica.

En el ámbito de la cirugía pancreática, en España no existen registros estatales de base poblacional que incluyan los resultados quirúrgicos a corto plazo (morbilidad y mortalidad) de este tipo de cirugía. Sólo algunos autores han publicado datos de esta patología a nivel monocéntrico,^{130,131} pero, como se ha dicho, no se ha establecido una base de datos nacional para conocer la realidad clínica y establecer las posibilidades de mejora. El análisis de la información de estos registros nacionales específicos para el carcinoma de páncreas permitiría conocer las características sociodemográficas de los pacientes, las características clínicas de los tumores, los intervalos asistenciales, los tratamientos administrados y su impacto en la supervivencia y la calidad de vida.

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de páncreas exocrino en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el cáncer de páncreas exocrino recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).
3. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de páncreas exocrino mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER (SIDC)

La población estudiada en este trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del SIDC de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM)¹³².

El SIDC recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales incluidos en el programa.

Muchos de estos hospitales son universitarios, y, por tanto, con capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran; están incluidos todos los hospitales de referencia de las Áreas de Salud de la CAM.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. *Archivos de historias clínicas.*
2. *Anatomía patológica.*
3. *Admisión de enfermos.*
4. *Informes de alta médica.*
5. *Comité de Tumores.*
6. *Servicios de Oncología (médica y radioterapia).*

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3¹³³) sea igual o superior a 2.

En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

La población estudiada consta de 1.763 pacientes, diagnosticados y/o tratados de cáncer de páncreas exocrino en la CAM, en el período 1990-2012.

El concepto de cáncer de páncreas es aquél que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIEO-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.¹³³ En esta clasificación el cáncer de páncreas se codifica C25.

Las sublocalizaciones están detalladas en el capítulo de variables proporcionadas por el SIDC.

VARIABLES UTILIZADAS

VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC¹³² para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente: Estos datos no han estado disponibles para mantener la confidencialidad de los mismos.

Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad.

- 1. Edad en el momento del diagnóstico.**
- 2. Código de la institución.** Hospital de procedencia.
- 3. Zona Sanitaria.**
- 4. Procedencia del paciente.**

1 Mismo Hospital.

2 Atención Primaria.

- 3 Medicina Privada.
- 4 Atención Especializada.
- 5 Urgencias Hospital.
- 6 Otra Comunidad Autónoma.
- 7 Desconocido.

DATOS DEL DIAGNÓSTICO

5. Fecha del primer diagnóstico.

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

6. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 No.
- 3 Diagnosticado pero no tratado.
- 4 Diagnosticado y tratado en otro centro.
- 9 Sin información.

7. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No.
- 1 Clínica solamente.
- 2 Investigaciones clínicas.
- 3 Cirugía sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.

- 5 Citología.
- 6 Histología.
- 7 Histología en otro centro.
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

8. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.

9. Fuente de la información. Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión.
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

DATOS DEL TUMOR

10. Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-03 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.¹³³

Los códigos topográficos de la CIE-03 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones. Así el cáncer de páncreas se codifica C25.

Las sublocalizaciones son las siguientes:

(C25.0): Neoplasias malignas de la cabeza del páncreas

(C25.1): Neoplasias malignas del cuerpo del páncreas

(C25.2): Neoplasias malignas de la cola del páncreas

(C25.3): Neoplasias malignas del conducto pancreático

(C25.4): Tumores del páncreas endocrino

(C25.7): Neoplasias malignas de otras partes del páncreas

(C25.8): Neoplasias malignas del solape del páncreas

(C25.9): Neoplasias malignas sin especificar del páncreas

El término SAI es la abreviatura de "*Sine Alter Indicatio*" (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

11. Codificación morfológica. Histología del tumor.

En lo que se refiere a la histología del tumor, según la CIE-O3¹³³, los cuatro primeros dígitos indican los términos histológicos específicos, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa el comportamiento del tumor y el sexto dígito expresa el grado de diferenciación tumoral. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales las histologías también lo son.

En el caso del páncreas, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

800 Neoplasias SAI.

- 8000/3 Neoplasia maligna.
- 8001/3 Células tumorales, malignas.
- 8002/3 Tumor maligno, tipo células pequeñas.

801 –804 Neoplasias epiteliales SAI.

- 8010/3 Carcinoma, SAI
- 8012/3 Carcinoma de células grandes, SAI.
- 8020/3 Carcinoma, indiferenciado, SAI
- 8021/3 Carcinoma anaplásico, SAI
- 8022/3 Carcinoma pleomórfico.
- 8031/3 Carcinoma de células gigantes.
- 8041/3 Carcinoma de células pequeñas, SAI
- 8044/3 Carcinoma de células pequeñas, células fusiforme.
- 8046/3 Carcinoma de células no pequeñas.

805-808 Neoplasias de células escamosas.

- 8050/3 Carcinoma papilar, SAI
- 8070/3 Carcinoma de células escamosas, SAI

812-813 Papilomas y carcinomas células transicionales.

- 8120/3 Carcinoma de células transicionales, SAI

814-838 Adenomas y adenocarcinomas.

- 8140/3 Adenocarcinoma, SAI
- 8141/3 adenocarcinoma escirroso
- 8144/3 Adenocarcinoma, tipo intestinal
- 8200/3 Carcinoma quístico adenoide.
- 8211/3 Adenocarcinoma tubular
- 8230/3 Adenocarcinoma sólido, SAI.
- 8260/3 Adenocarcinoma papilar, SAI.
- 8290/3 Adenocarcinoma oxifílico.

8350/3 Carcinoma esclerosante no encapsulado.

844-849 Neoplasias quísticas, mucinosas y serosas.

8440/3 Cistadenocarcinoma, SAI.

8441/3 Cistadenocarcinoma seroso, SAI.

8453/3 Carcinoma papilar mucinoso intraductal, invasivo.

8470/3 Cistadenocarcinoma mucinoso, SAI.

8471/3 Cistadenocarcinoma mucinoso papilar.

8480/3 Adenocarcinoma mucinoso.

8481/3 Adenocarcinoma productor de mucina.

8490/3 Carcinoma de células en anillo de sello.

850-854 Neoplasias ductales y lobulares.

8500/3 Carcinoma ductal infiltrante, SAI.

8514/3 Carcinoma ductal, tipo desmoplásico.

8521/3 Carcinoma ductular infiltrante.

855 Neoplasias de células acinosas.

8550/3 Carcinoma de células acinosas.

856-857 Neoplasias epiteliales complejas.

8560/3 Carcinoma adenoescamoso.

8576/3 Adenocarcinoma hepatoide.

880 Sarcomas y neoplasias de tejidos blandos, SAI.

8800/3 Sarcoma, SAI.

8850/3 Liposarcoma, SAI.

889-892 Neoplasias miomatosas.

8890/3 Leiomiocarcinoma.

893-899 Neoplasias complejas mixtas y del estroma.

8936/3 Sarcoma del estroma gastrointestinal, SAI.

938-948 Gliomas.

9440/3 Glioblastoma.

959-972 Linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.

9590/3 Linfoma maligno, SAI.

9591/3 Linfoma maligno, no Hodgkin, SAI.

9680/3 Linfoma maligno, células B, grandes, difuso, SAI.

9690/3 Linfoma folicular, SAI.

9990/3 Tumores sin confirmación histológica.

12. Extensión tumoral.

El grado de extensión tumoral hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar determinado por el SEER y el KCR (Kentucky Cancer Registry). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

1. In Situ: tumor maligno no invasivo.
2. Localizado: el tumor está confinado en el órgano de origen.
3. Regional: el tumor está extendido por continuidad a otros órganos.
4. Diseminado: actualmente recogido como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos.
5. Desconocido: no existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS, Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el sistema internacional de intercambio de datos de pacientes con cáncer (ICPDES)¹³⁴.

13. Estadio del tumor.

Se han tomado como referencia los estadios establecidos por la American Joint Commite on Cancer (AJCC) basados en la clasificación TNM edición del 2010.⁶⁹

Los estadios en la recogida de la base de datos han sido codificados en numerosas ocasiones como I o II sin hacer referencia al subestadio A o B por lo que, para el análisis estadístico, se han agrupado todos los estadios IA y IB en I y IIA y IIB con el fin de evitar

sesgos en la interpretación de los datos.

En la base de datos no viene recogido, en cuanto al cáncer de páncreas exocrino, ni el tamaño tumoral ni la afectación ganglionar, ni la existencia o no de metástasis a distancia.

DATOS DEL TRATAMIENTO

14. Fecha de inicio del tratamiento.

15. Tratamiento en el centro que informa.

Son doce variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 1 Sin tratamiento.
- 2 Cirugía.
- 3 Quimioterapia.
- 4 Paliativo.
- 5 Otras terapias.
- 6 Desconocido o sin información.
- 7 Cirugía y Radioterapia.
- 8 Cirugía y Quimioterapia.
- 9 Cirugía y Paliativos.
- 10 Quimioterapia y Radioterapia.
- 11 Quimioterapia y Paliativos.
- 12 Cirugía, Quimioterapia y Radioterapia.

16. Evolución.

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas información sobre el estado vital del

paciente:

- 0 No aplicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 5 Sin información.
- 6 Desconocido o perdido definitivamente.

DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

17. Fecha de la muerte

18. Causa de muerte respecto al tumor

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 1 Vivo.
- 2 Progresión tumoral.
- 3 Complicaciones clínicas.
- 4 Toxicidad del tratamiento.
- 5 No relacionada con el tumor.
- 6 Sin información.

19. Codificación internacional de la causa de la muerte. CIE-9.

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena (CIE-9)¹³⁵.

20. Fecha del último contacto.

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

21. Supervivencia.

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

22. Status

Informa sobre el estado del paciente en el último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido.
- 3 Sin información.

VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1. Edad

Se han realizado dos variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión.

“Edad agrupada en decenios “

La población estudiada se ha dividido previamente en 6 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar así su estudio estadístico y poder establecer comparaciones con series internacionales. La agrupación por edades elegida es la misma que emplea el programa SEER (edad agrupada en decenios) a partir de los 30 años.

“Edad agrupada en menores de 65 años y 65 o más años”.

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

2. Histología

La variable histológica que proporciona el SIDC se agrupó, por motivos estadísticos, en 6 grupos histológicos.

- **“Histología modificada”.**

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos. Para realizar el análisis estadístico se empleó la variable “histología modificada” por grupos de interés, en función de los tipos histológicos más característicos del páncreas exocrino. Grupos histológicos de menor relevancia por ser infrecuentes se reagruparon bajo el nombre de “otros”.

1 Neoplasia maligna SAI: se incluyeron los códigos 80003 a 80023.

2 Adenocarcinoma: se incluyeron en este grupo todos los tumores clasificados como carcinoma o adenocarcinoma, con los códigos 80103 a 85763 incluyendo las distintas variantes de adenocarcinoma ductal, salvo los adenocarcinomas mucinosos.

3 Cistoadenocarcinoma: en este grupo se incluyeron el cistoadenocarcinoma seroso, el cistoadenocarcinoma mucinoso y el carcinoma papilar intraductal (códigos 84403 a 84713).

4 Otras histologías: se incluyeron todas las histologías que no fueron catalogadas en ninguno de los otros grupos (incluyendo sarcomas y linfomas).

5 Adenocarcinoma mucinoso: aun siendo una variante del adenocarcinoma ductal, se analizó en un grupo aparte por la alta proporción de diagnósticos junto con el adenocarcinoma productor de mucina (Códigos 84803 y 84813).

6 Tumor sin confirmación histológica: en este grupo se incluyeron todos los diagnósticos de cáncer de páncreas sin confirmación anatomopatológica (Código 99903).

En la mayoría de posteriores análisis estadísticos se utiliza dicha variable “Histología modificada”.

3. Nº de diagnósticos por quinquenios

El tiempo total del estudio se dividió en cinco periodos. Los cuatro primeros corresponden a quinquenios y el último a tres años por haber finalizado el estudio en diciembre de 2012. Esta división se realizó para valorar la evolución del número de diagnósticos:

- 1 1990-1994
- 2 1995-1999
- 3 2000-2004
- 4 2005-2009
- 5 2010-2012

4. “Extensión tumoral definitiva”.

Agrupar la extensión del tumor en tres categorías principales:

- 1 Localizado
- 2 Regional
- 3 Diseminado
- 4 Desconocido

5. Referentes al tratamiento.

Se establecieron dos variables relacionadas con el tratamiento.

- **“Tratamientos Agrupados”**

Realizada para analizar aquellos esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados, bien fueran mono o multidisciplinarios.

- 1 Paliativos/ Sin tratamiento.
- 2 Cirugía.

- 3 Quimioterapia.
- 4 Cirugía y otros tratamientos.
- 5 Quimioterapia y otros tratamientos.

- **“Tratamiento Quirúrgico”**

Debido a la alta proporción de tratamiento quirúrgico se decidió establecer una nueva variable que diferenciara a los individuos que habían recibido algún tipo de gesto quirúrgico de aquellos en los que no fue posible o no se decidió ninguna actuación quirúrgica.

6. Causa de muerte respecto al tumor.

Para el estudio de las causas de muerte y su asociación con otras variables se excluyeron los casos recogidos como sin información (desconocemos si está vivo o muerto).

- 1 Vivo, no aplicable.
- 2 Progresión tumoral.
- 3 Complicaciones clínicas.
- 4 Toxicidad del tratamiento.
- 5 No relacionada con el tumor.

7. Status vital.

Para el estudio de supervivencia solo se tuvieron en cuenta los sujetos fallecidos por progresión del tumor.

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido por progresión tumoral.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Como programa estadístico se utilizó la aplicación SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, USA) en su versión 16 para Windows®.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se emplearon, como índices de tendencia central y de dispersión: la media aritmética y su desviación típica – representados como \bar{x} (DE)- o la mediana y el rango intercuartílico – representados como Md (IQR)- , en función de asumirse, o no, el supuesto de la normalidad de las distribuciones, determinado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se utilizaron sus frecuencias absolutas y relativas en tantos por ciento.

La representación gráfica de las variables cuantitativas se efectuó mediante figuras de: barras, cajas o líneas; para las variables categóricas se utilizaron figuras de: barras de frecuencia o sectores; y, para los estudios de supervivencia, la curva de supervivencia acumulada generada por las tablas de supervivencia.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas eran dicotómicas.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se empleó la t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulneraba el supuesto de la normalidad (K-S) se empleó el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medianas.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y dependiente cuantitativa se estimó con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano o no (K-S), respectivamente, de dicha variable cuantitativa. Las comparaciones múltiples “*post hoc*” se efectuaron mediante el test de Bonferroni, para distribuciones paramétricas, o con el test de las medianas, para distribuciones no paramétricas, previa corrección del nivel de significación estadística según el número de comparaciones.

En todos los casos, como grado de significación estadística se consideró un valor de $p < 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite¹³⁶. El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo "k", sobreviva también al "k+1". El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.^{137,138}

Se consideran "casos censurados", aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º, 5º y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank (Mantel-Cox). Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001.^{139,140}

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral. Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

ANÁLISIS DE COX

Para valorar el efecto de más de un factor pronóstico sobre la mortalidad se empleó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.^{139,141}

Fueron seleccionados para participar en este modelo todos aquellos potenciales factores pronósticos que obtuvieron un valor de $p < 0,250$ en los estudios bivariados realizados mediante el método Log Rank.¹⁴²

Las variables categóricas fueron transformadas en variables "dummy",

estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero.¹⁴³

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $p < 0,05$. No obstante, hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo.¹⁴²

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95%).

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este trabajo respeta las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y sigue las normas de buena práctica clínica en su realización según la Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica.

CONFIDENCIALIDAD

Previo a la realización del estudio, se solicitó y obtuvo la cesión de la Base de Datos del SIDC de la CAM, correspondiente a la localización tumoral C25 "Páncreas" y al período 1990-2012, con la finalidad de realizar la presente Tesis Doctoral.

Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales, garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Los sujetos del estudio se identificaron sólo con sus iniciales y el número de sujeto en el estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población estudiada consta de 1.763 pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la CAM, o Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CAM, entre 1 de enero de 1990 y el 24 de octubre de 2012.

El número de pacientes diagnosticados por quinquenios ascendió progresivamente hasta el periodo 2005-2009, momento en el que se diagnosticaron el mayor número de casos. La tendencia en el periodo 2010-2012 muestra un descenso en el número de diagnósticos, aunque el último periodo estudiado (hasta el inicio del análisis estadístico de este trabajo) comprende algo menos de 3 años (Figura 5).

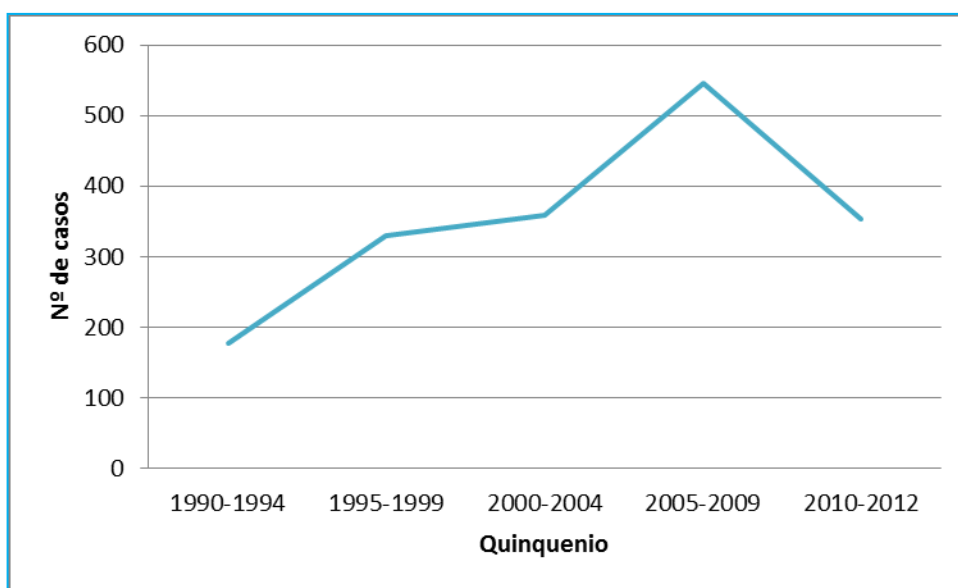


FIGURA 5.- DISTRIBUCIÓN NÚMERO DE CASOS POR QUINQUENIOS

SEXO

La distribución del cáncer de páncreas en relación con el sexo fue de 954 varones frente a 809 mujeres.

La relación varón/mujer es de 1,18:1, que representa un 54,11% de los casos para los varones y un 45,89% para las mujeres (Figura 6).

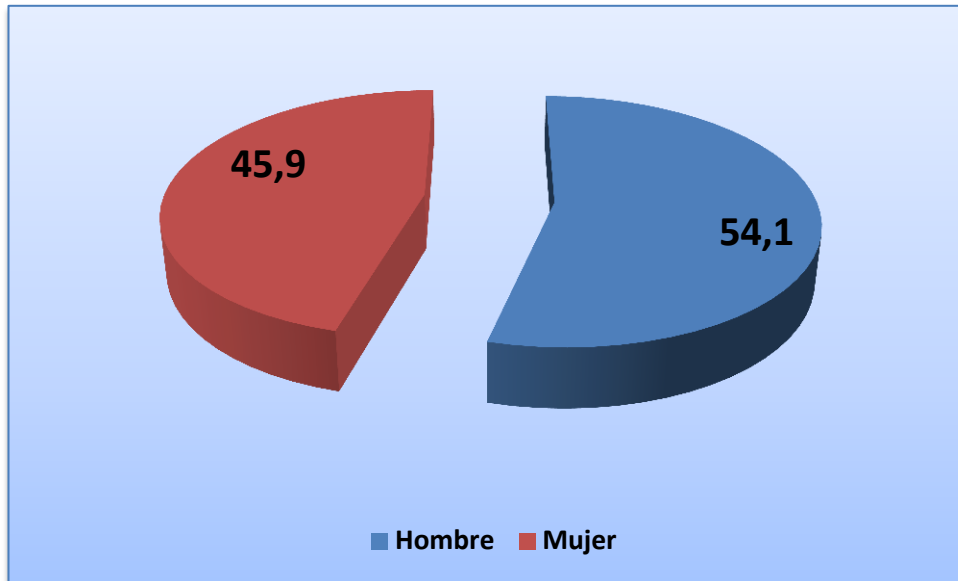


Figura 6.- DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL SEXO

EDAD

Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 22 y los 97 años cuando fueron diagnosticados. La edad media fue de 67,42 años (con una desviación estándar (DE) de 12,1 años).

Al agrupar la edad por decenios se observó que el mayor número de diagnósticos se llevó a cabo a partir de los 60 años, siendo el grupo de 70 a 79 años aquél con mayor número de casos (580 casos, 32,9% del total). El 91,4% de todos los casos de cáncer de páncreas se dan en mayores de 50 años (Figura 7).

Sólo se han comunicado al SIDC 152 casos de cáncer de páncreas en menores de 50 años.

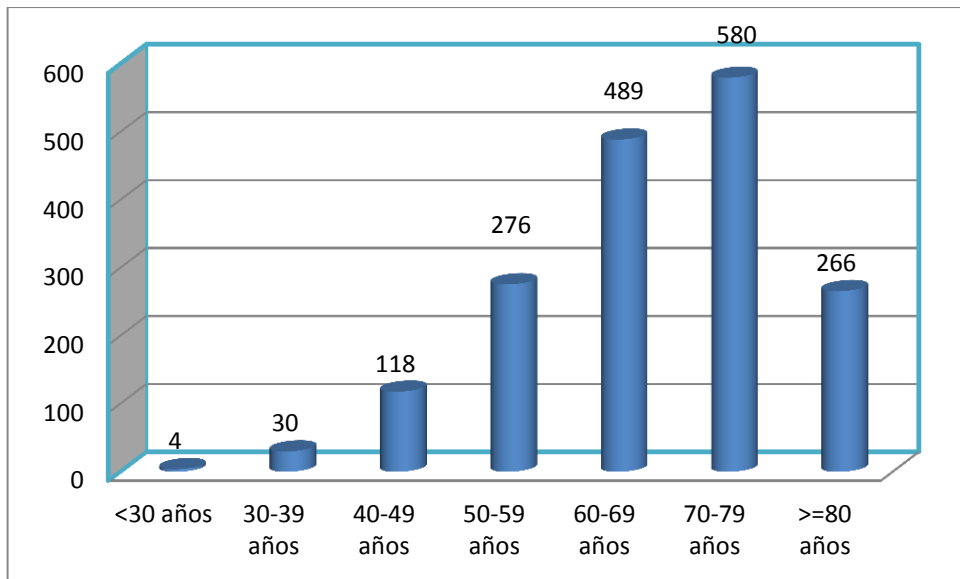


Figura 7.- DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Dado que la edad media de presentación fue de 67 años \pm 12,06, se decidió realizar un punto de corte en los 65 años para obtener una mejor distribución de los casos para el análisis. Se obtuvo un grupo de menores de 65 años con 653 casos y otro de 65 o más años con 1.110 casos respectivamente (Figura 8).

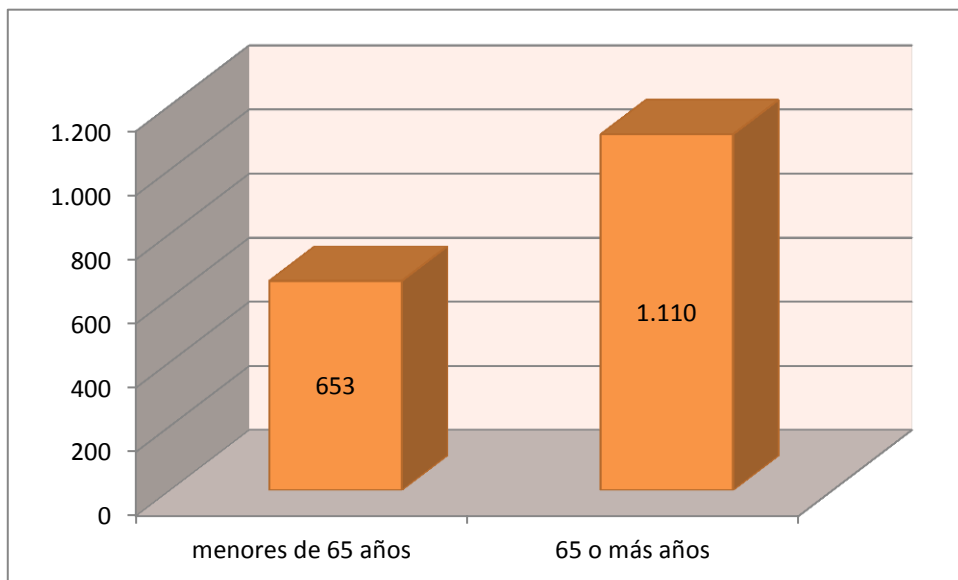


Figura 8.- DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS SEGÚN LA EDAD MODIFICADA

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Atendiendo al aspecto histológico, según la CIE-O-3, es el adenocarcinoma SAI (adenocarcinoma sin especificar) el más frecuente con el 57,5% y 1.014 casos. Le sigue el carcinoma ductal infiltrante con un 8,2% y 145 casos y el carcinoma SAI con el 6,2% y 110 casos. Un número elevado de pacientes han quedado sin confirmación histológica representando 274 casos, un 15,5% del total (Tabla 12).

Tabla 12.- DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO CIE-03

HISTOLOGÍA	Frecuencia	Porcentaje	Código CIE-3
neoplasia maligna SAI	61	3,5%	80003-80023
carcinoma SAI	110	6,2%	80103-80313 81203-83503
carcinoma de células grandes	4	0,2%	80123
carcinoma indiferenciado	12	0,7%	80203
carcinoma de células pequeñas	5	0,3%	80413-80443
carcinoma papilar	5	0,3%	80503
carcinoma de células escamosas	4	0,2%	80703
adenocarcinoma SAI	1.014	57,5%	81403-83503
cistoadenocarcinoma	18	1,0%	84403-84713
adenocarcinoma mucinoso	60	3,4%	84803-84813
carcinoma ductal infiltrante	145	8,2%	85003-85213
carcinoma de células en anillo de sello	8	0,5%	84903
carcinoma de células acinares	4	0,2%	85503
carcinoma adenoescamoso	7	0,4%	85603
tumor sin confirmación histológica	274	15,5%	99903
otras histologías	32	1,8%	Resto códigos
Total	1.763	100,0%	

La diversidad de diagnósticos histológicos, el amplio periodo de tiempo estudiado y el reducido número de casos reportados en muchos de ellos ha hecho necesario durante el análisis estadístico la agrupación atendiendo a características histológicas semejantes (Tabla 13).

Tabla 13.- TIPOS HISTOLÓGICOS (HISTOLOGÍA MODIFICADA)

TIPO HISTOLÓGICO	CASOS	PORCENTAJE
Neoplasia maligna SAI	61	3,5%
Adenocarcinoma	1.296	73,5%
Cistoadenocarcinoma	18	1,0%
Otras histologías	54	3,1%
Adenocarcinoma mucinoso	60	3,4%
Tumor sin confirmación histológica	274	15,5%

De esta forma, se han agrupado todos los subgrupos de adenocarcinoma ductal incluidos en la clasificación de la OMS³² como adenocarcinomas, excluyendo los adenocarcinomas mucinosos que, aun estando incluidos dentro del grupo de adenocarcinomas, tienen una incidencia significativamente superior al resto de subgrupos. Se ha mantenido la neoplasia SAI y los tumores quísticos malignos (cistoadenocarcinomas). El resto está compuesto por otras histologías no incluidas dentro del grupo actual de tumores malignos del páncreas exocrino de la OMS³² y los tumores sin confirmación histológica. Los resultados se exponen en la Figura 9.

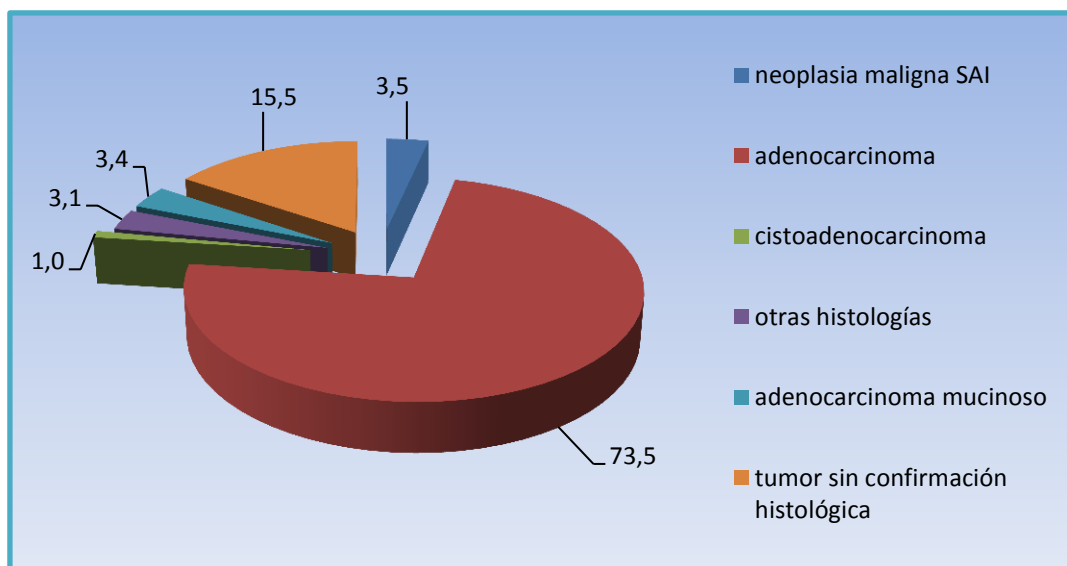


Figura 9.- TIPOS HISTOLÓGICOS ANALIZADOS.

LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización tumoral ha sido expresada en la base de datos como “cabeza de páncreas”, “cuerpo de páncreas”, “cola de páncreas”, “lesiones de sitios contiguos al páncreas” y “páncreas SAI” (Figura 10). En 571 casos (32,4%) no se ha especificado la localización y queda como tumor de localización en páncreas sin especificar. La localización más frecuente es la cabeza pancreática, con 819 casos que representan el 46,5% del total.

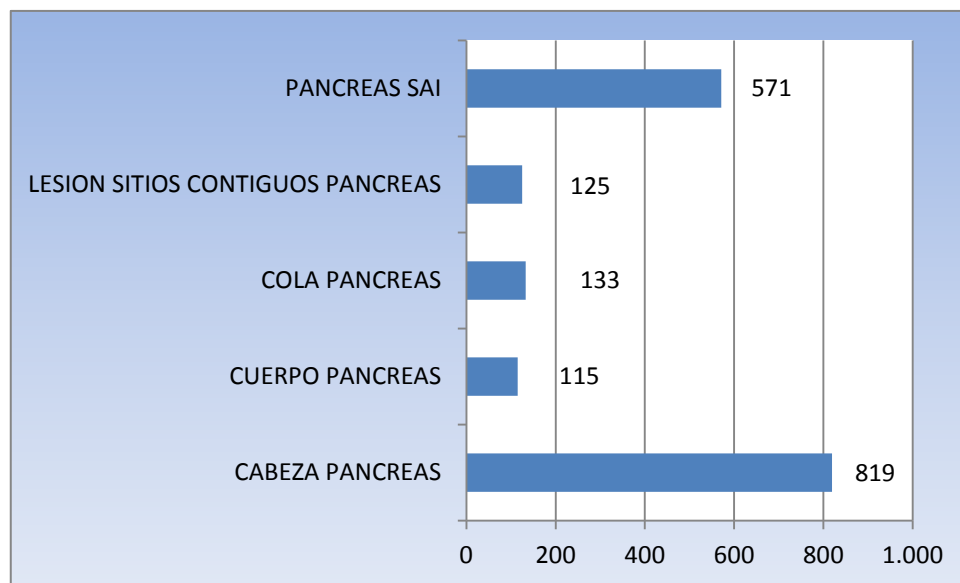


Figura 10.- LOCALIZACIÓN TUMORAL

Si excluimos los casos en los que no se especifica una localización concreta, observamos que el 68,7% están situados en la cabeza pancreática, distribuyéndose cuerpo, cola y lesión de sitios contiguos en una proporción muy similar (Figura 11).

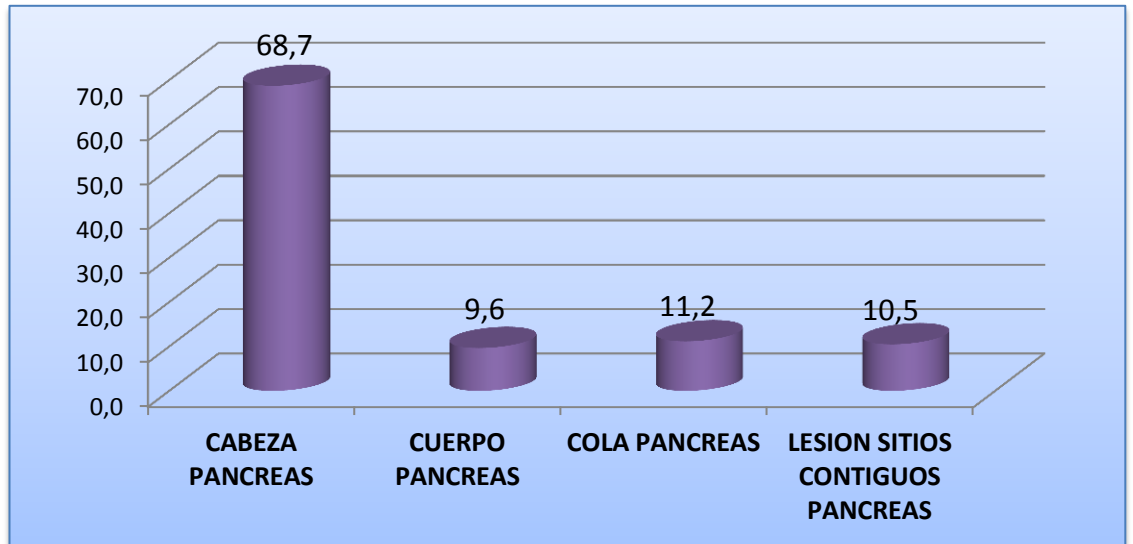


Figura 11.- DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOCALIZACIÓN (VARIABLE MODIFICADA)

EXTENSIÓN TUMORAL

Se han clasificado en localizado, regional, diseminado y desconocido (Figura 12). En 851 casos (48,3%) los tumores han sido diagnosticados como diseminados. El porcentaje de tumores diagnosticados al inicio como localizados se reduce a un 21,1% (372 casos).

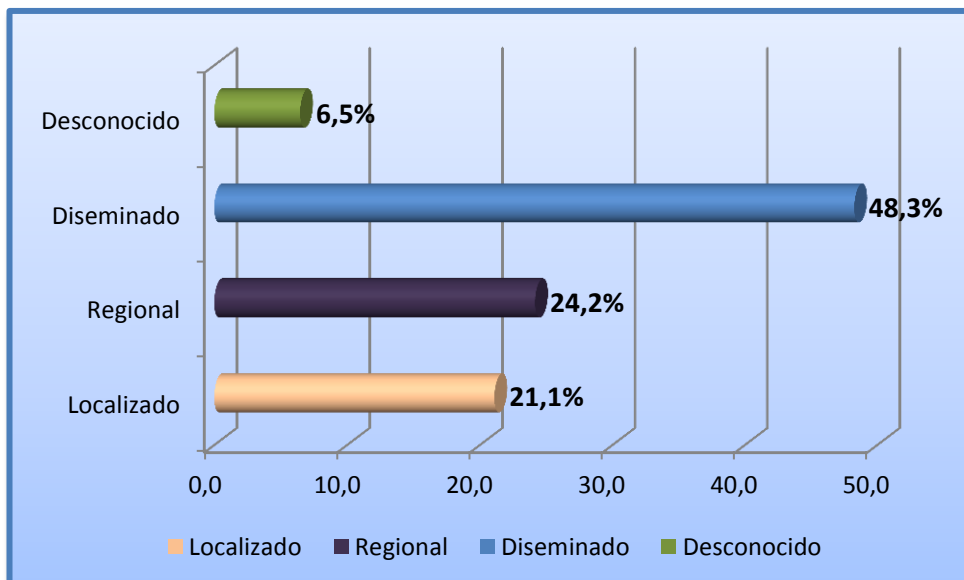


Figura 12.- EXTENSIÓN TUMORAL

ESTADIO TUMORAL

Como se comentó en el apartado de sujetos y métodos y, debido a que en la base de datos no se han recogido en muchos casos la diferenciación de los estadios I y II en A y B, se decidió no hacer diferencias entre éstos y clasificarlos en I y II. En nuestro estudio, el estadio tumoral es desconocido en 890 pacientes (50,5%). De aquellos pacientes que conocemos su estadio, la mayor parte (520 pacientes con un 29,5%) se clasificaron en estadio IV con metástasis a distancia. La suma de los estadios I y II representó tan sólo el 13,3% del total (Tabla 14).

Hay que hacer mención igualmente a que la base de datos impide realizar una nueva clasificación de los casos en estadios puesto que no se recoge en ella ni el tamaño tumoral, ni la presencia o no de ganglios con afectación tumoral.

Tabla 14.- CLASIFICACIÓN SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL

ESTADIO TUMORAL	CASOS	PORCENTAJE
ESTADIO I	43	2,4%
ESTADIO II	192	10,9%
ESTADIO III	118	6,7%
ESTADIO IV	520	29,5%
DESCONOCIDO	890	50,5%

Se ha realizado una nueva clasificación por estadios, eliminando aquellos casos que son desconocidos. Los resultados se exponen en la Tabla 15. De esta forma obtenemos que el 59,6% de los tumores de páncreas de nuestra serie de los que conocemos el estado se diagnosticaron en estadio IV. Tan sólo un 4,9% se han diagnosticado en estadio I y los estadios II y III se reparten el 22% y el 13,5% de los casos respectivamente.

Tabla 15.- CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS MODIFICADA

ESTADIO TUMORAL	CASOS	PORCENTAJE
ESTADIO I	43	4,9%
ESTADIO II	192	22,0%
ESTADIO III	118	13,5%
ESTADIO IV	520	59,6%
Total	873	100,0%

TRATAMIENTOS

SECUENCIA DE TRATAMIENTOS

En la base de datos se contemplan numerosos tratamientos y la combinación de uno o varios de ellos. En la Tabla 16 se exponen los resultados.

Tabla 16.- SECUENCIA DE TRATAMIENTOS

SECUENCIA DE TRATAMIENTOS	Número	Porcentaje
Sin tratamiento	90	5,1%
Cirugía	362	20,5%
Quimioterapia	159	9,0%
Paliativo	821	46,6%
Otras Terapias	17	1,0%
Desconocido o sin información	60	3,4%
Cirugía y Radioterapia	17	1,0%
Cirugía y Quimioterapia	114	6,5%
Cirugía y Paliativos	22	1,2%
Quimioterapia y Radioterapia	27	1,5%
Quimioterapia y Paliativos	18	1,0%
Cirugía, Quimioterapia y Radioterapia	56	3,2%
Total	1.763	100,0%

Para facilitar el análisis estadístico se ha creado una nueva variable y se mantiene el tratamiento paliativo, la cirugía y la quimioterapia como posibilidades de monoterapia y se combinan cualquiera de ellos con el resto (Tabla 17). En esta nueva variable se han excluido los 60 pacientes en los que se desconoce el tratamiento recibido.

Tabla 17.- TRATAMIENTOS AGRUPADOS

TRATAMIENTOS AGRUPADOS	Nº CASOS	FRECUENCIA
Paliativos/Sin tratamiento	968	54,9%
Cirugía	364	20,6%
Quimioterapia	153	8,7%
Cirugía y otros tratamientos	225	12,8%
Quimioterapia y otros tratamientos	53	3,0%

Como se puede observar, la mayoría de los pacientes han sido clasificados como paliativos o sin tratamiento. Los hemos agrupado en uno solo porque entendemos que ningún paciente ha quedado sin ningún tratamiento (la simple administración de analgésicos debe ser entendida como tratamiento sin fines curativos).

Para mayor claridad y hacer hincapié en el alto porcentaje de pacientes que sólo recibe tratamiento paliativo en este tipo de tumor, se expresan los resultados en la Figura 13.

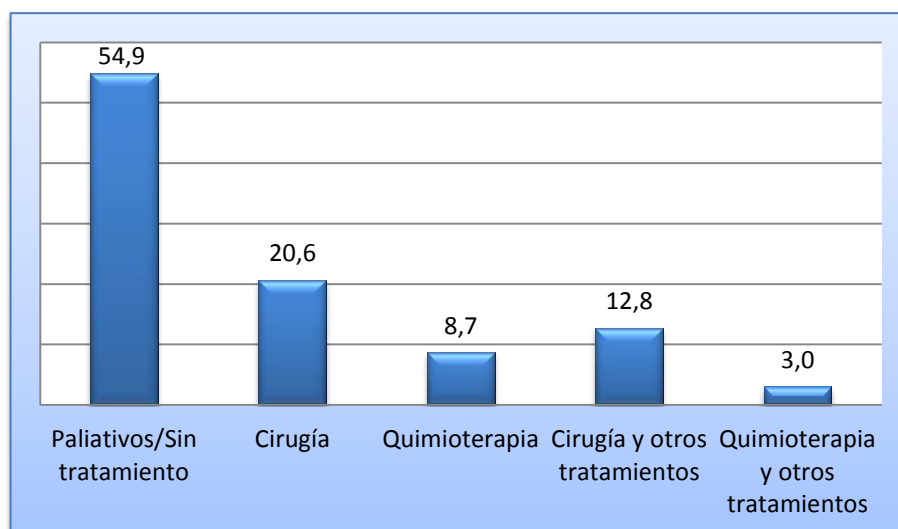


Figura 13.- TRATAMIENTOS AGRUPADOS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Atendiendo a la alta frecuencia de tratamientos quirúrgicos se decidió establecer una nueva variable modificada que diferencia aquellos pacientes que han recibido algún tratamiento quirúrgico, independientemente de su combinación con otras terapias, de aquéllos en los que no se realizó ningún tipo de gesto quirúrgico, ni siquiera con carácter paliativo (Figura 14).

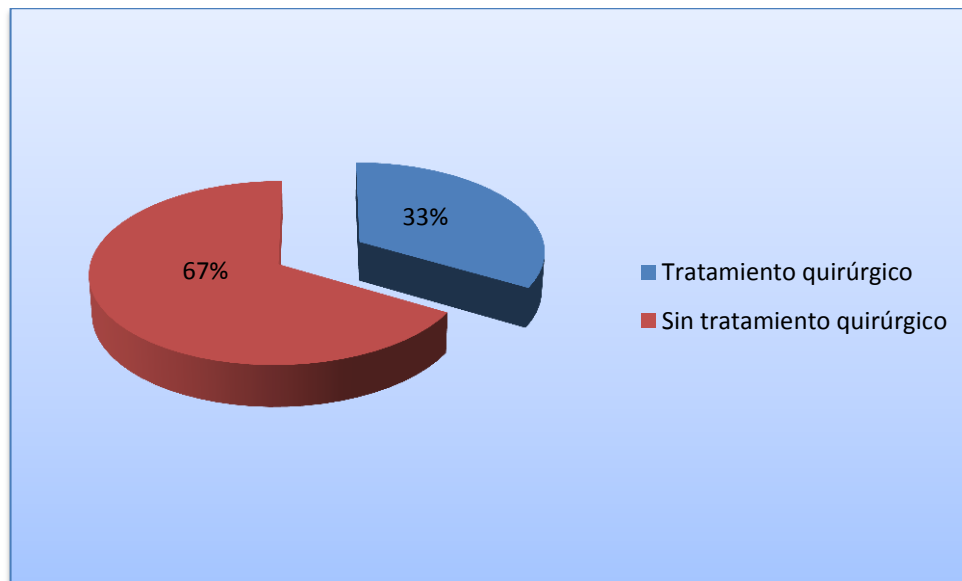


Figura 14.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO VS. NO QUIRÚRGICO

Se realizó tratamiento quirúrgico solo o combinado con alguna otra terapia a 589 sujetos. El resto (1.174) no fueron candidatos a ningún tipo de intervención quirúrgica.

ANÁLISIS BIVARIANTE

EDAD

EDAD Y SEXO

La edad media para los varones es de 65,54 años (DE: 11,6) mientras que en las mujeres se sitúa en 69,64 años (DE: 12,2) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Al relacionar el sexo con los grupos de edad (Figura 15), se observa que la frecuencia de cáncer de páncreas es superior en hombres durante la 7ª década de

la vida, mientras que esta tendencia se invierte a favor de las mujeres durante la 8ª y 9ª décadas, no siendo estas diferencias debidas al azar.

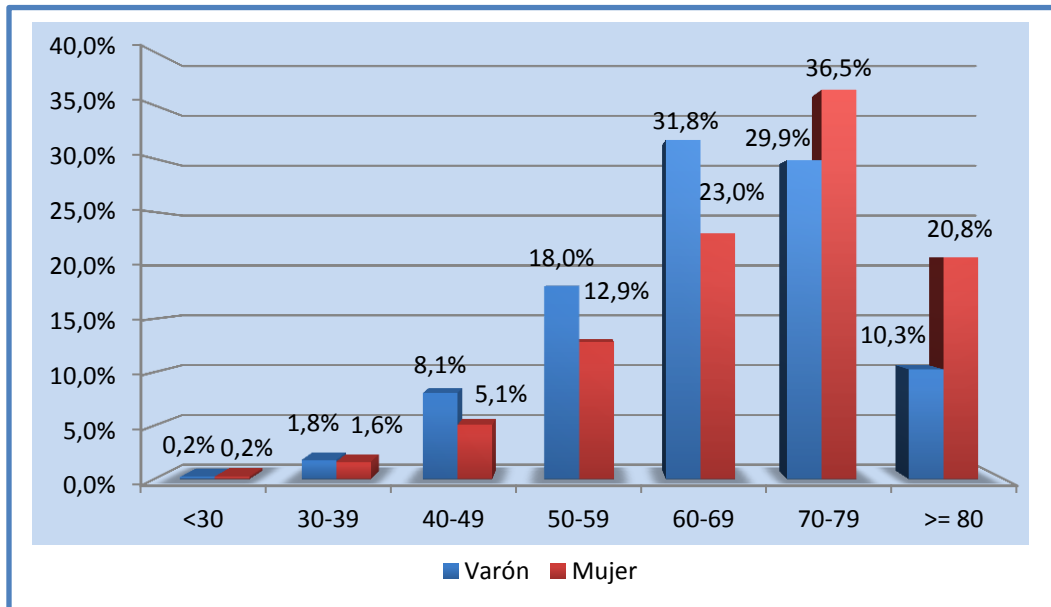


Figura 15.- RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE EDAD Y EL SEXO

Si comparamos el sexo y la edad diferenciada en grupos de menores y mayores de 65 años, existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Podemos decir que el cáncer de páncreas es más frecuente en varones antes de los 65 años y en mujeres después de esta edad. En concreto, el 70,7% ($n=572$) de los casos en mujeres se producen a partir de los 65 años, mientras que la cifra disminuye, en el mismo grupo de edad, al 56,4% ($n=538$) de los casos si seleccionamos a los hombres (Figura 16).

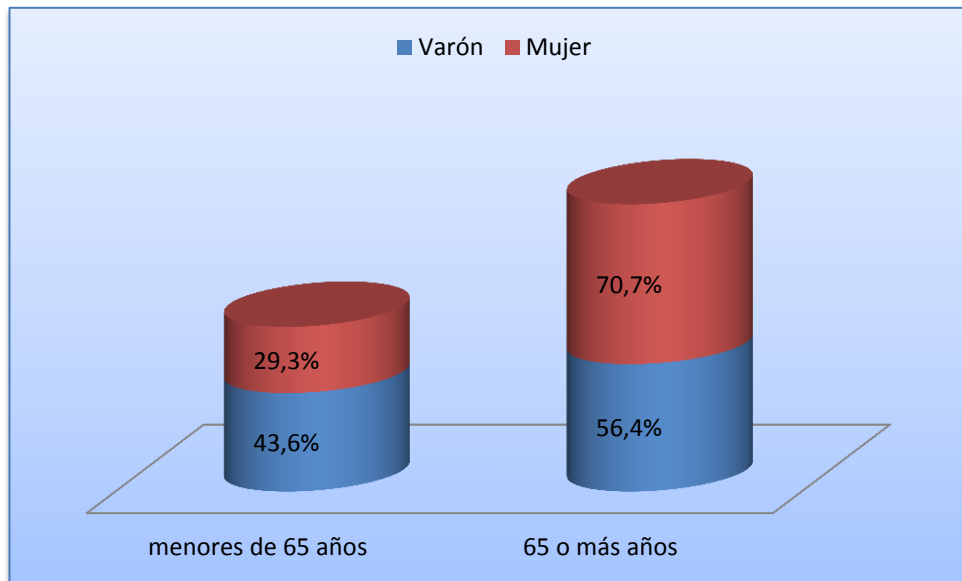


Figura 16.- RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y LA EDAD (VARIABLE MODIFICADA)

EDAD E HISTOLOGÍA

Si comparamos la edad y la histología encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Salvo en el grupo etario de menores de 30 años, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma. El porcentaje de tumores sin confirmación histológica se mantiene entre un 7,6% y un 10% durante la 4ª a la 7ª década y luego aumenta hasta alcanzar su mayor proporción en mayores de 80 años.

Existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la histología con la edad distribuida en mayores y menores de 65 años. El cistoadenocarcinoma se distribuye al 50% entre los dos grupos de edad pero representa tan sólo 18 casos del total de cáncer de páncreas estudiado. Se observa una frecuencia claramente superior en el grupo de mayores de 65 años para los tumores sin confirmación histológica y la neoplasia maligna SAI. El adenocarcinoma es el grupo histológico más frecuente en los dos grupos de edad, si bien en los menores de 65 años representa el 80% de los tumores y en los de 65 o más años el 69%. Los resultados se exponen en la Figura 17 y Figura 18.

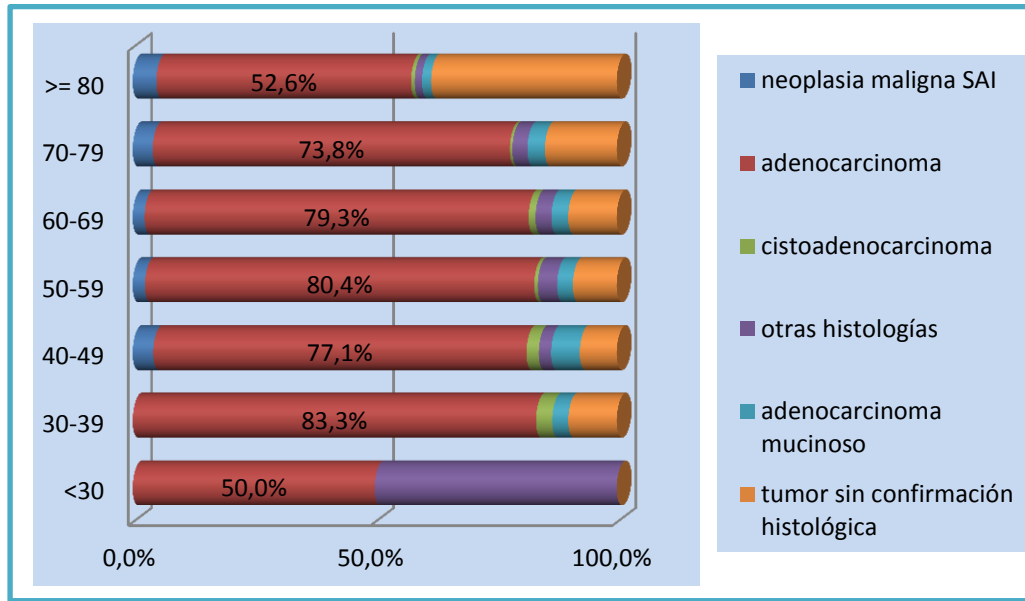


Figura 17.- RELACIÓN ENTRE LA HISTOLOGÍA Y LA EDAD

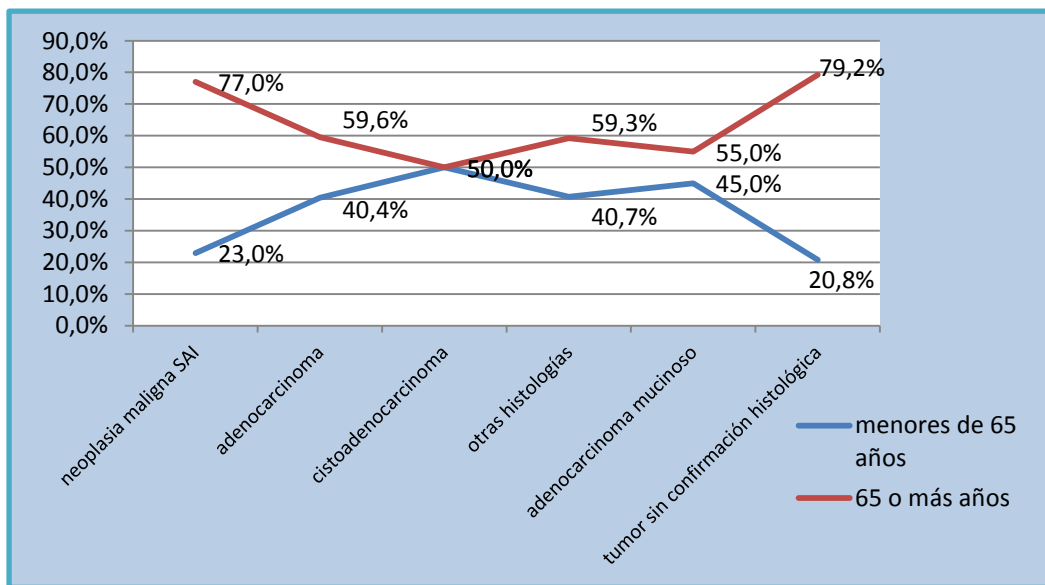


Figura 18.- COMPARACIÓN ENTRE LA HISTOLOGÍA Y LA EDAD MODIFICADA

EDAD Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad con la localización tumoral ni al agruparla en decenios ni al diferenciarla en mayores y menores de 65 años (Tabla 18).

Tabla 18.- RELACIÓN ENTRE LA EDAD MODIFICADA Y LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

		CABEZA PÁNCREAS	CUERPO PÁNCREAS	COLA PÁNCREAS	LESIÓN SITIOS CONTIGUOS PÁNCREAS	PÁNCREAS SAI
Menores de 65 años	Recuento	294	35	47	49	228
	% de edad	45,0%	5,4%	7,2%	7,5%	34,9%
	% localización	35,9%	30,4%	35,3%	39,2%	39,9%
65 o más años	Recuento	525	80	86	76	343
	% de edad	47,3%	7,2%	7,7%	6,8%	30,9%
	% localización	64,1%	69,6%	64,7%	60,8%	60,1%
Total	Recuento	819	115	133	125	571
	% de edad	46,5%	6,5%	7,5%	7,1%	32,4%
	% localización	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

El análisis estadístico de los datos del estudio no muestra diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de edad con la extensión tumoral.

Tampoco hay diferencias cuando se compara la extensión tumoral con la edad modificada en mayores y menores de 65 años. A pesar de ser más frecuente en el grupo de 65 y mayores de 65 años, los porcentajes en relación a la extensión tumoral son prácticamente idénticos. Los resultados se exponen en la Tabla 19.

Tabla 19.- COMPARACIÓN ENTRE LA EDAD MODIFICADA Y LA EXTENSIÓN TUMORAL

GRUPOS DE EDAD		EXTENSIÓN TUMORAL			
		Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido
< de 65 años	Recuento	124	166	326	37
	% de edad	19,0%	25,4%	49,9%	5,7%
> 65 o más años	Recuento	248	260	525	77
	% de edad	22,3%	23,4%	47,3%	6,9%

EDAD Y ESTADIO TUMORAL

No existen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la edad y el estadio tumoral. Se puede observar que, para todos los grupos de edad, este tipo de tumor se diagnostica con más frecuencia en estadio IV o desconocido (Tabla 20).

Si se compara la edad clasificada en mayores y menores de 65 años con el estadio tumoral las frecuencias son similares y no podemos establecer diferencias que sean estadísticamente significativas.

Tabla 20.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EDAD Y EL ESTADIO TUMORAL

EDAD	ESTADIO	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	DESCONOCIDO
<30	Recuento	0	0	0	2	2
	% de Edad	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%
30-39	Recuento	1	1	1	10	17
	% de Edad	3,3%	3,3%	3,3%	33,3%	56,7%
40-49	Recuento	2	9	10	39	58
	% de Edad	1,7%	7,6%	8,5%	33,1%	49,2%
50-59	Recuento	11	36	17	88	124
	% de Edad	4,0%	13,0%	6,2%	31,9%	44,9%
60-69	Recuento	7	57	30	133	262
	% de Edad	1,4%	11,7%	6,1%	27,2%	53,6%
70-79	Recuento	16	65	43	171	285
	% de Edad	2,8%	11,2%	7,4%	29,5%	49,1%
≥ 80	Recuento	6	24	17	77	142
	% de Edad	2,3%	9,0%	6,4%	28,9%	53,4%
TOTAL	Recuento	43	192	118	520	890
	% de Edad	2,4%	10,9%	6,7%	29,5%	50,5%

EDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

Al estudiar la asociación entre la edad clasificada en mayores y menores de 65 años y el tipo de tratamiento recibido, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Se puede destacar que los pacientes mayores de 65 años reciben más frecuentemente tratamiento paliativo. Por el contrario, la asociación de cirugía más otros tratamientos es significativamente superior en el grupo de menores de 65 años (18,7% del total de tratamientos realizados frente al 9,3% en mayores de 65 años). Los resultados se exponen en la Tabla 21.

Tabla 21.- ANÁLISIS DE LA EDAD MODIFICADA FRENTE A LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS

EDAD	TRATAMIENTOS UTILIZADOS					Total
	Paliativos/ sin tratamiento	Cirugía	Quimioterapia	Cirugía + otros tratamientos	Quimioterapia+ otros tratamientos	Paliativos/ sin tratamiento
menores de 65 años	283	128	87	122	33	653
% edad	43,3%	19,6%	13,3%	18,7%	5,1%	100,0%
% tratamientos	29,2%	35,2%	56,9%	54,2%	62,3%	37,0%
65 o más años	685	236	66	103	20	1110
% edad	61,7%	21,3%	5,9%	9,3%	1,8%	100,0%
% tratamientos	70,8%	64,8%	43,1%	45,8%	37,7%	63,0%
Total	968	364	153	225	53	1763
% edad	54,9%	20,6%	8,7%	12,8%	3,0%	100,0%
% tratamientos	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Estas diferencias se pueden observar con mayor claridad en la Figura 19, en la que se representan los tratamientos agrupados y el porcentaje para cada grupo etario.

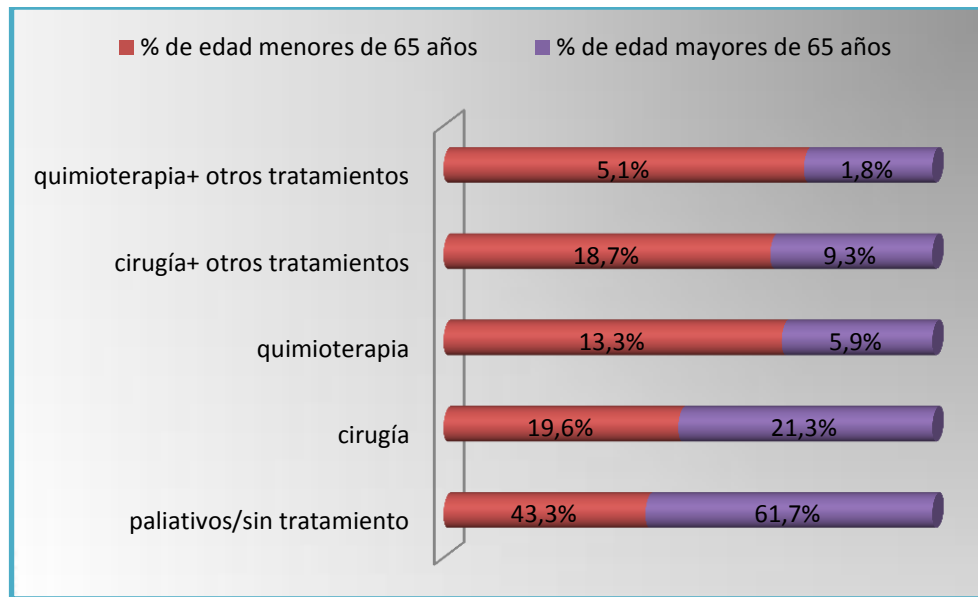


Figura 19.- RELACIÓN DE LA EDAD MODIFICADA FRENTE A LOS TRATAMIENTOS

EDAD Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se ha analizado y representado en la Figura 20 la relación de la edad clasificada en mayores y menores de 65 años con la ejecución de algún tipo de gesto quirúrgico y se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El grupo de pacientes menores de 65 años diagnosticados de cáncer de páncreas han recibido un porcentaje significativamente mayor de intervenciones quirúrgicas, ya sea en monoterapia o combinada con otras terapias, frente al casi 70% de mayores de 65 años en los que no ha llegado a realizarse ningún tipo de tratamiento quirúrgico.

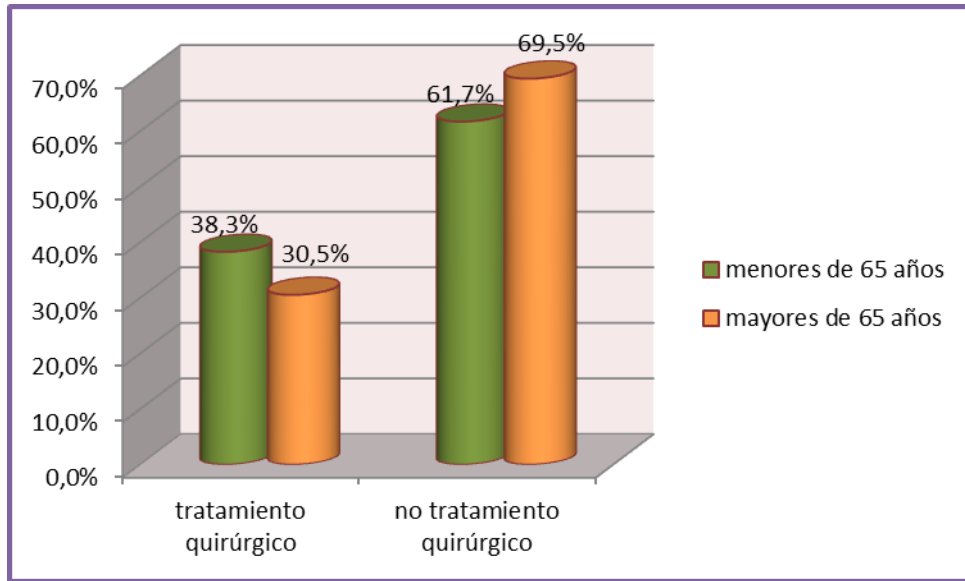


Figura 20.- RELACIÓN ENTRE LA EDAD MODIFICADA Y EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

SEXO

SEXO E HISTOLOGÍA

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el sexo con la histología. Tanto en hombres como en mujeres el adenocarcinoma es el tumor más frecuente (Figura 21).

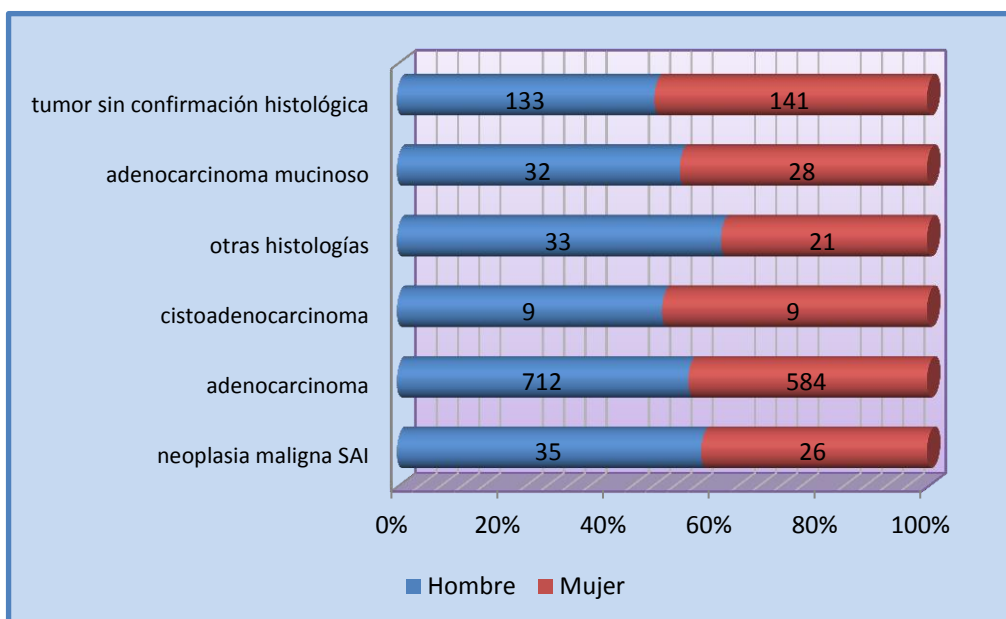


Figura 21.- DISTRIBUCIÓN SEGÚN HISTOLOGÍA Y SEXO

SEXO Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

Si comparamos el sexo con la localización tumoral comprobamos que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). La localización más frecuente es en la cabeza (dato reseñado anteriormente). En este caso destaca que, el porcentaje de casos en los que la lesión afecta a sitios contiguos, es claramente superior en los varones frente a las mujeres (63,2% vs 36,8%). Los datos se muestran en la Tabla 22.

En cuanto a la localización sin especificar (SAI), también podemos observar una diferencia importante entre sexos (56,4% en hombres frente al 43,6% en mujeres).

Tabla 22.- COMPARACIÓN ENTRE EL SEXO Y LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

		LOCALIZACIÓN					
SEXO		CABEZA	CUERPO	COLA	LESION SITIOS CONTIGUOS	PANCREAS SAI	Total
Hombre	Recuento	433	60	60	79	322	954
	% de sexo	45,4%	6,3%	6,3%	8,3%	33,8%	100,0%
	% de localización	52,9%	52,2%	45,1%	63,2%	56,4%	54,1%
Mujer	Recuento	386	55	73	46	249	809
	% de sexo	47,7%	6,8%	9,0%	5,7%	30,8%	100,0%
	% de localización	47,1%	47,8%	54,9%	36,8%	43,6%	45,9%
Total	Recuento	819	115	133	125	571	1763
	% de sexo	46,5%	6,5%	7,5%	7,1%	32,4%	100,0%
	% de localización	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al comparar el sexo con la extensión tumoral. Se han diagnosticado un mayor número

de varones con cáncer de páncreas en estado diseminado (51,3%), mientras en las mujeres esta cifra desciende al 44,7%.

Por el contrario, en las mujeres existe un porcentaje ligeramente superior en el diagnóstico en extensión localizada y regional (Tabla 23).

Tabla 23.- RELACIÓN ENTRE SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL

		EXTENSION TUMORAL				Total
		Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	
Hombre	Recuento	192	218	489	55	954
	% de sexo	20,1%	22,9%	51,3%	5,8%	100,0%
	% de extensión	51,6%	51,2%	57,5%	48,2%	54,1%
Mujer	Recuento	180	208	362	59	809
	% de sexo	22,2%	25,7%	44,7%	7,3%	100,0%
	% de extensión	48,4%	48,8%	42,5%	51,8%	45,9%
Total	Recuento	372	426	851	114	1763
	% de sexo	21,1%	24,2%	48,3%	6,5%	100,0%
	% de extensión	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

SEXO Y ESTADIO TUMORAL

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al analizar el sexo y el estadio tumoral, aunque se puede observar que los diagnósticos en estadio IV son más frecuentes en varones (Tabla 24).

Tabla 24.- RELACIÓN ENTRE SEXO Y ESTADIO TUMORAL

		Estadio tumoral					Total
		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	DESCONOCIDO	
Hombre	Recuento	24	89	59	295	487	954
	% de sexo	2,5%	9,3%	6,2%	30,9%	51,0%	100,0%
Mujer	Recuento	19	103	59	225	403	809
	% de sexo	2,3%	12,7%	7,3%	27,8%	49,8%	100,0%

SEXO Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

De igual manera, el estudio no muestra diferencias estadísticamente significativas al comparar el sexo y los tratamientos agrupados (Figura 22).

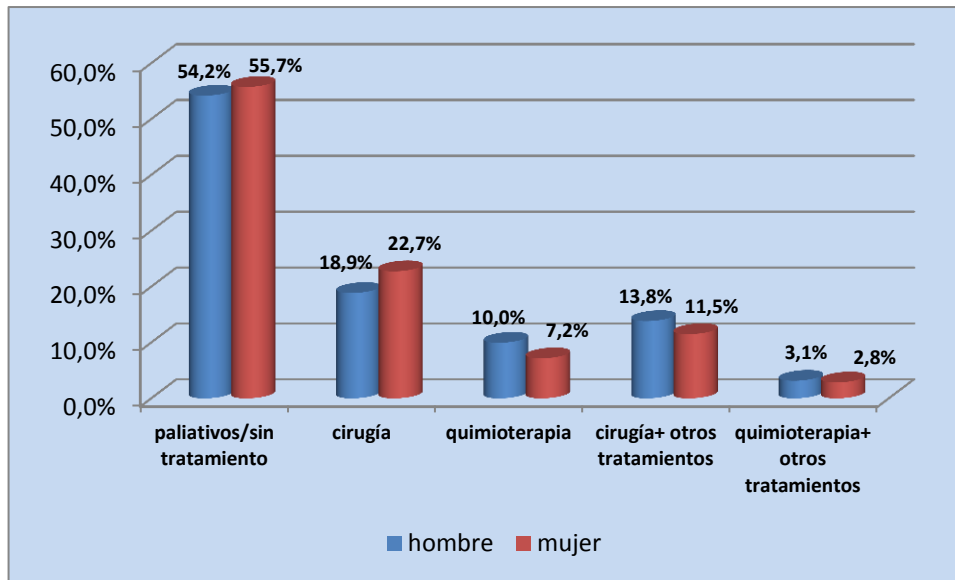


Figura 22.- RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y EL TIPO DE TRATAMIENTO

Como puede observarse en la Figura 22, las frecuencias en cuanto al tipo de tratamientos empleados son similares, tanto en varones como en mujeres. No podemos decir que las diferencias sean estadísticamente significativas ($p=0,054$).

SEXO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas al comparar el sexo con la utilización de, al menos, un tipo de tratamiento quirúrgico (Tabla 25). A pesar de contar con un número mayor de varones en el estudio, los porcentajes son prácticamente iguales.

Tabla 25.- COMPARACIÓN ENTRE EL SEXO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Sexo		Tratamiento quirúrgico	Sin tratamiento quirúrgico
Hombre	Recuento	312	642
	% de sexo	32,7%	67,3%
Mujer	Recuento	277	532
	% de sexo	34,2%	65,8%

HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Al analizar la histología y extensión tumoral y, para obtener una potencia estadística mayor, se han eliminado los tumores de los que se desconoce su extensión tumoral y que representan 114 casos (6,5% de los tumores analizados) (Tabla 26).

Aunque el número de casos es muy bajo destaca el cistoadenocarcinoma, que, en el 50% de los casos diagnosticados, tiene una extensión localizada. El adenocarcinoma se diagnostica en más del 50% de los casos en estado diseminado, al igual que el adenocarcinoma mucinoso. En el estadio localizado, el adenocarcinoma mucinoso es más frecuente que el adenocarcinoma (26,8% vs. 20,1%). Existe un dato que llama la atención y es que el 29,8% de los que no tienen confirmación histológica se diagnostican en una fase localizada.

Tabla 26.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO HISTOLÓGICO Y LA EXTENSIÓN TUMORAL

TIPO HISTOLÓGICO	EXTENSIÓN TUMORAL	LOCALIZADO	REGIONAL	DISEMINADO	TOTAL
neoplasia maligna SAI	Recuento	13	16	29	58
	% de tipo	22,4%	27,6%	50,0%	100,0%
	% extensión	3,5%	3,8%	3,4%	3,5%
adenocarcinoma	Recuento	243	341	627	1.211
	% de tipo	20,1%	28,2%	51,8%	100,0%
	% extensión	65,3%	80,0%	73,7%	73,4%
cistoadenocarcinoma	Recuento	9	5	4	18
	% de tipo	50,0%	27,8%	22,2%	100,0%
	% extensión	2,4%	1,2%	0,5%	1,1%
otras histologías	Recuento	15	11	22	48
	% de tipo	31,3%	22,9%	45,8%	100,0%
	% extensión	4,0%	2,6%	2,6%	2,9%
adenocarcinoma mucinoso	Recuento	15	12	29	56
	% de tipo	26,8%	21,4%	51,8%	100,0%
	% extensión	4,0%	2,8%	3,4%	3,4%
tumor sin confirmación histológica	Recuento	77	41	140	258
	% de tipo	29,8%	15,9%	54,3%	100,0%
	% extensión	20,7%	9,6%	16,5%	15,6%

HISTOLOGÍA Y ESTADIO TUMORAL

Al analizar la histología y el estadio tumoral eliminando aquellos casos en los que se desconoce el estadio, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En todos los tipos histológicos predomina el estadio IV, salvo en el caso de los cistoadenocarcinomas en los que, a pesar de tener un número reducido de casos, en el 61,6% de los casos se han diagnosticado en estadios iniciales. Tanto el adenocarcinoma como el adenocarcinoma mucinoso se diagnostican en estadios I y II en un porcentaje muy similar: 27,6% frente al 26,7%. Destaca que el 76,5% de las neoplasias malignas SAI y el 67,6% de aquéllos tumores que no tienen confirmación histológica han sido clasificados como estadio IV (Tabla 27).

Tabla 27.- RELACIÓN ENTRE LA HISTOLOGÍA Y EL ESTADIO TUMORAL

HISTOLOGÍA		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
neoplasia maligna SAI	Recuento	1	1	2	13
	% de tipo	5,9%	5,9%	11,8%	76,5%
	% de estadio	2,3%	,5%	1,7%	2,5%
adenocarcinoma	Recuento	27	159	92	395
	% de tipo	4,0%	23,6%	13,7%	58,7%
	% de estadio	62,8%	82,8%	78,0%	76,0%
cistoadenocarcinoma	Recuento	5	3	2	3
	% de tipo	38,5%	23,1%	15,4%	23,1%
	% de estadio	11,6%	1,6%	1,7%	,6%
otras histologías	Recuento	2	9	3	15
	% de tipo	6,9%	31,0%	10,3%	51,7%
	% de estadio	4,7%	4,7%	2,5%	2,9%
adenocarcinoma mucinoso	Recuento	6	2	3	19
	% de tipo	20,0%	6,7%	10,0%	63,3%
	% de estadio	14,0%	1,0%	2,5%	3,7%
tumor sin confirmación histológica	Recuento	2	18	16	75
	% de tipo	1,8%	16,2%	14,4%	67,6%
	% de estadio	4,7%	9,4%	13,6%	14,4%

Para una mejor comprensión, se exponen los resultados en la Tabla 28, representando el tipo histológico y el estadio y expresando el número de casos encontrados.

Tabla 28.- RELACIÓN ENTRE LA HISTOLOGÍA Y EL ESTADIO TUMORAL

					Total
	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	
neoplasia maligna SAI	1	1	2	13	17
adenocarcinoma	27	159	92	395	673
cistoadenocarcinoma	5	3	2	3	13
otras histologías	2	9	3	15	29
adenocarcinoma mucinoso	6	2	3	19	30
tumor sin confirmación histológica	2	18	16	75	111
	43	192	118	520	873

HISTOLOGIA Y LOCALIZACIÓN

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al comparar la histología con la localización (Tabla 29).

Todos los tipos histológicos han sido más frecuentes en la cabeza del páncreas, seguido de la cola y cuerpo, aunque hay un alto porcentaje de tumores diagnosticados como páncreas SAI.

Tabla 29.- COMPARACIÓN ENTRE HISTOLOGÍA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

		CABEZA PÁNCREAS	CUERPO PÁNCREAS	COLA PÁNCREAS	LESION SITIOS CONTIGUOS PÁNCREAS	PÁNCREAS SAI
neoplasia maligna SAI	Recuento	28	4	7	4	18
	% tipo	45,9%	6,6%	11,5%	6,6%	29,5%
	% localización	3,4%	3,5%	5,3%	3,2%	3,2%
adenocarcinoma	Recuento	598	84	87	83	444
	% tipo	46,1%	6,5%	6,7%	6,4%	34,3%
	% localización	73,0%	73,0%	65,4%	66,4%	77,8%
Cistoadenocarcino- ma	Recuento	9	2	4	0	3
	% tipo	50,0%	11,1%	22,2%	,0%	16,7%
	% localización	1,1%	1,7%	3,0%	,0%	,5%
otras histologías	Recuento	28	2	6	2	16
	% tipo	51,9%	3,7%	11,1%	3,7%	29,6%
	% localización	3,4%	1,7%	4,5%	1,6%	2,8%
adenocarcinoma mucinoso	Recuento	24	2	6	2	26
	% tipo	40,0%	3,3%	10,0%	3,3%	43,3%
	% localización	2,9%	1,7%	4,5%	1,6%	4,6%
tumor sin confirmación histológica	Recuento	132	21	23	34	64
	% tipo	48,2%	7,7%	8,4%	12,4%	23,4%
	% localización	16,1%	18,3%	17,3%	27,2%	11,2%
Total	Recuento	819	115	133	125	571
	% tipo	46,5%	6,5%	7,5%	7,1%	32,4%
	% localización	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

ESTADIO TUMORAL

ESTADIO TUMORAL Y LOCALIZACIÓN

Al analizar el estadio tumoral (excluyendo los estadios desconocidos) y la localización, las diferencias han resultado estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los resultados se exponen en la Tabla 30.

Tabla 30.- RELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN Y ESTADIO TUMORAL

LOCALIZACIÓN		ESTADIO TUMORAL			
		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
CABEZA PÁNCREAS	Recuento	31	132	84	166
	% de localización	7,5%	32,0%	20,3%	40,2%
CUERPO PÁNCREAS	Recuento	2	12	5	50
	% de localización	2,9%	17,4%	7,2%	72,5%
COLA PÁNCREAS	Recuento	3	8	3	76
	% de localización	3,3%	8,9%	3,3%	84,4%
LESION SITIOS CONTIGUOS PÁNCREAS	Recuento	0	9	12	57
	% de localización	0,0%	11,5%	15,4%	73,1%
PÁNCREAS SAI	Recuento	7	31	14	171
	% de localización	3,1%	13,9%	6,3%	76,7%
TOTAL	Recuento	43	192	118	520
	% de localización	4,9%	22,0%	13,5%	59,6%

Podemos observar que los tumores de la cabeza se presentan en estadio IV en un 40,2% de los casos, mientras que para el resto de las localizaciones el estadio IV supone entre el 72,5% y el 84,4% de los diagnósticos.

ESTADIO TUMORAL Y EXTENSIÓN TUMORAL

Se ha analizado la relación entre el estadio tumoral y la extensión tumoral. Queríamos comprobar si en la base de datos se correlaciona la teórica extensión diseminada con el estadio IV y los localizados con el Estadios I y II. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El 97,7% de los estadios I coinciden con extensión localizada. Hay un solo caso diagnosticado como regional en estadio I. Los diagnosticados como estadio II son el 99% en extensión localizada o regional y tan sólo un 1% (2 casos) en diseminado. Y casi el 98% de los diseminados corresponden al estadio IV (Tabla 31).

Tabla 31.- RELACIÓN ENTRE LA EXTENSIÓN Y EL ESTADIO TUMORAL

		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	DESCONOCIDO	TOTAL
Localizado	Recuento	42	100	10	1	219	372
	% extensión	11,3%	26,9%	2,7%	0,3%	58,9%	100,0%
	% estadio	97,7%	52,1%	8,5%	0,2%	24,6%	21,1%
Regional	Recuento	1	90	104	9	222	426
	% extensión	0,2%	21,1%	24,4%	2,1%	52,1%	100,0%
	% estadio	2,3%	46,9%	88,1%	1,7%	24,9%	24,2%
Diseminado	Recuento	0	2	2	509	338	851
	% extensión	0,0%	0,2%	0,2%	59,8%	39,7%	100,0%
	% estadio	0,0%	1,0%	1,7%	97,9%	38,0%	48,3%
Desconocido	Recuento	0	0	2	1	111	114
	% extensión	0,0%	0,0%	1,8%	0,9%	97,4%	100,0%
	% estadio	0,0%	0,0%	1,7%	0,2%	12,5%	6,5%
TOTAL	Recuento	43	192	118	520	890	1.763
	% extensión	2,4%	10,9%	6,7%	29,5%	50,5%	100,0%
	% estadio	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Puesto que la base de datos cuenta con un elevado número de casos en los que se desconoce el estadio tumoral se ha vuelto a analizar la relación entre la extensión y el estado tumoral excluyendo los desconocidos y las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el sentido descrito en el párrafo anterior (Figura 23).

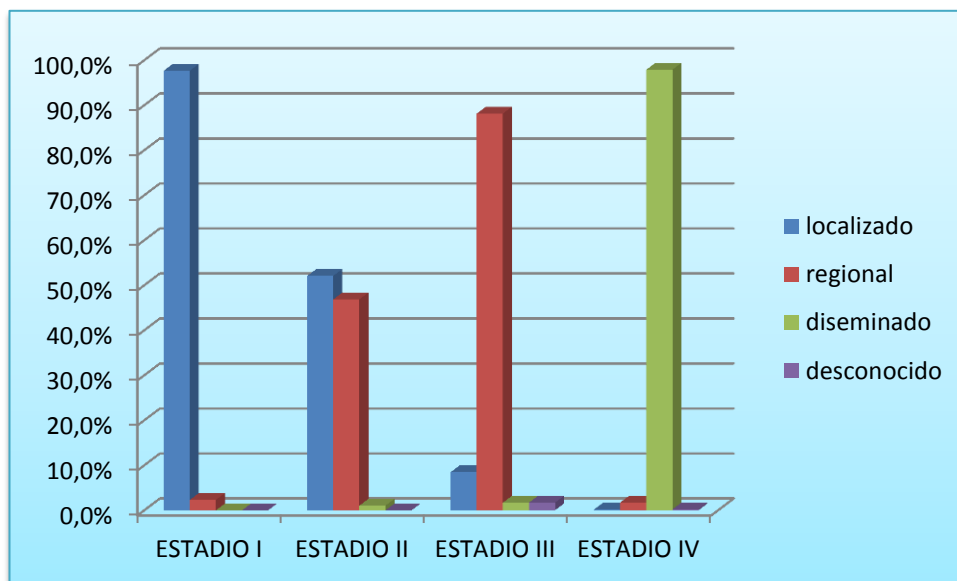


Figura 23.- ANÁLISIS DE LA EXTENSIÓN FRENTE AL ESTADIO TUMORAL

ESTUDIO DE MORTALIDAD

Al final del estudio, en octubre de 2012, de los 1.763 pacientes de nuestra muestra, 1.271 (72,1%) han fallecido, 338 (19,2%) están vivos y de 154 (8,7%) se desconoce su estatus vital.

Para evitar sesgos en el análisis de la mortalidad por cáncer de páncreas exocrino, se han eliminado los casos en los que la causa de la muerte han sido complicaciones clínicas no relacionadas con el tumor, así como aquellos en los que no hay información o se desconoce la situación vital (Figura 24).

Esta selección nos deja una población de 1.569 individuos sobre los que se va a realizar el estudio de mortalidad: 1.271 (78%) fallecidos y 338 (22%) vivos a la conclusión del estudio.

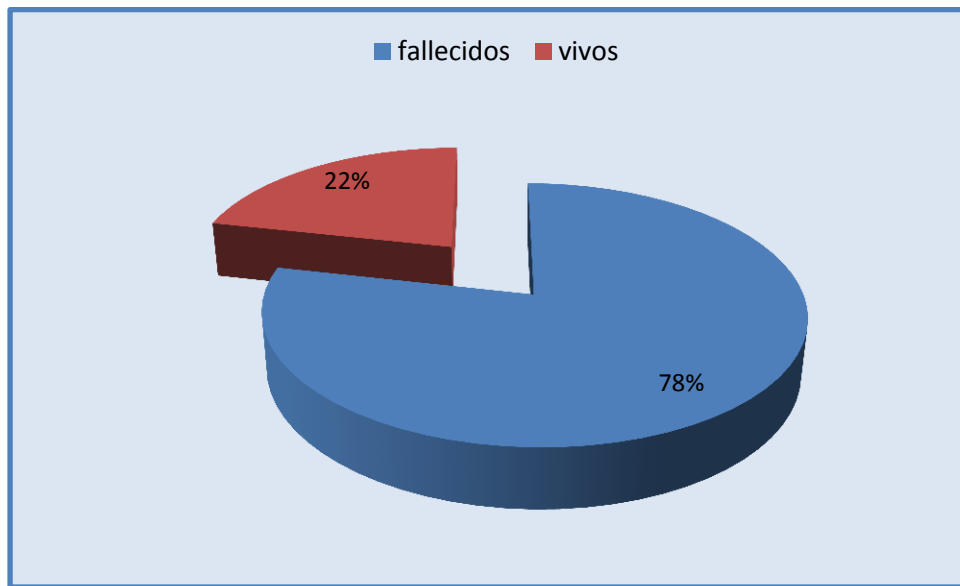


Figura 24.- ESTATUS VITAL DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Por quinquenios, se observa una mortalidad similar durante los periodos 1990-1994, 1995-1999 y 2000-2004, de entre el 90,1% y el 94,2%. En el 2005-2009, la cifra de mortalidad desciende al 79,5%, dato que parece confirmarse en el último quinquenio, si bien el número de años estudiado es menor (47,4%) y no existen seguimientos de más de 5 años. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los datos se expresan en la Tabla 32.

Tabla 32.- ESTATUS VITAL POR QUINQUENIOS

ESTATUS VITAL	QUINQUENIOS					Total
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012	
FALLECIDOS	145	267	281	380	158	1.231
	94,2%	91,4%	90,1%	79,5%	47,4%	78,5%
VIVOS	9	25	31	98	175	338
	5,8%	8,6%	9,9%	20,5%	52,6%	21,5%
TOTAL	154	292	312	478	333	1.569
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

ESTATUS VITAL Y EDAD MODIFICADA

Con respecto al total de fallecidos y la edad modificada en mayores y menores de 65 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$). El 64,1% de los fallecidos se encuentran en el grupo de 65 o más años (Figura 25).

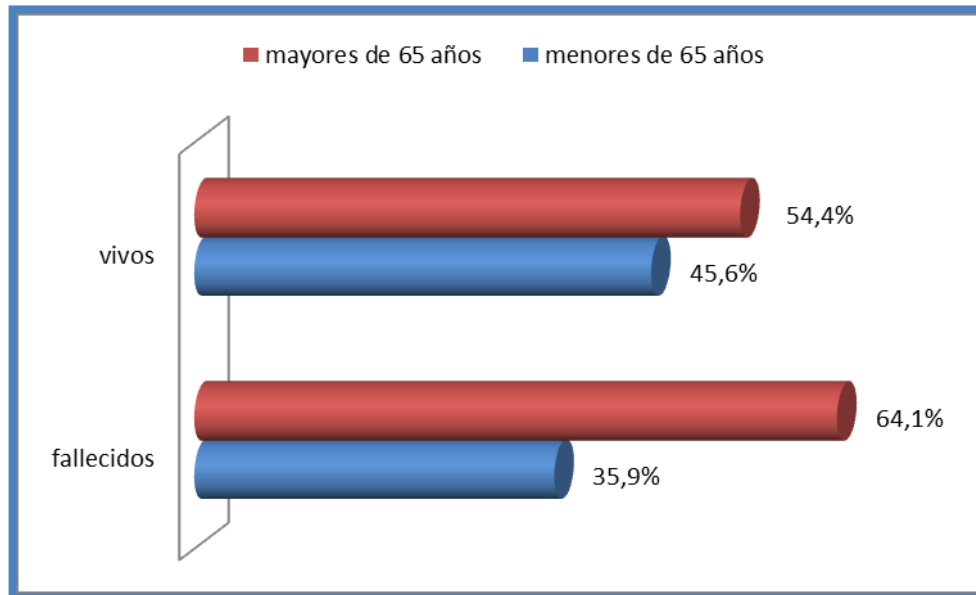


Figura 25.- RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS VITAL Y LA EDAD MODIFICADA

No obstante, hay que destacar la altísima mortalidad de este tipo de tumor en ambos grupos: al cierre del estudio han fallecido el 74,2% de los menores de 65 años y el 81,1% de los mayores de esta edad.

ESTATUS VITAL Y SEXO

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la mortalidad, aunque se observa que el 22,5% del total de las mujeres están vivas a la conclusión del estudio frente al 20,7% de los varones (Tabla 33).

Tabla 33.- RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS VITAL Y EL SEXO

SEXO		Estatus vital		Total
		fallecidos	vivos	
Hombre	Recuento	688	180	868
	% de sexo	79,3%	20,7%	100,0%
Mujer	Recuento	543	158	701
	% de sexo	77,5%	22,5%	100,0%

ESTATUS VITAL E HISTOLOGÍA

Existen diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad y la histología. El 94,8% de los pacientes con cáncer de páncreas sin confirmación histológica han fallecido, seguido de la neoplasia maligna SAI con un 84,6%. Por otra parte, el cistoadenocarcinoma es el que presenta menor mortalidad y el 64,7% de los casos están vivos con fecha de octubre de 2012, aunque sólo representan 11 pacientes del total de 1569.

Entre los tumores definidos como otras histologías han fallecido el 58,3%. El adenocarcinoma y el adenocarcinoma mucinoso presentan una mortalidad casi idéntica con 76,5% y 76,4% fallecidos de entre los diagnosticados con esos tipos histológicos (Tabla 34).

Las diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0,001$.

Tabla 34.- ESTATUS VITAL EN RELACIÓN CON LA HISTOLOGÍA

		Fallecidos	Vivos	Total
Neoplasia maligna SAI	Recuento	44	8	52
	% histología	84,6%	15,4%	100,0%
	% estatus	3,6%	2,4%	3,3%
Adenocarcinoma	Recuento	893	274	1.167
	% histología	76,5%	23,5%	100,0%
	% estatus	72,5%	81,1%	74,4%
Cistoadenocarcinoma	Recuento	6	11	17
	% histología	35,3%	64,7%	100,0%
	% estatus	0,5%	3,3%	1,1%
Otras histologías	Recuento	28	20	48
	% histología	58,3%	41,7%	100,0%
	% estatus	2,3%	5,9%	3,1%
Adenocarcinoma mucinoso	Recuento	42	13	55
	% histología	76,4%	23,6%	100,0%
	% estatus	3,4%	3,8%	3,5%
Tumor sin confirmación histológica	Recuento	218	12	230
	% histología	94,8%	5,2%	100,0%
	% estatus	17,7%	3,6%	14,7%
Total	Recuento	1.231	338	1.569
	% histología	78,5%	21,5%	100,0%
	% estatus	100,0%	100,0%	100,0%

ESTATUS VITAL Y LOCALIZACIÓN

Al analizar la mortalidad con la localización del adenocarcinoma de páncreas se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los resultados se exponen en la Tabla 35.

Tabla 35.- RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS VITAL Y LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

LOCALIZACION		Estatus vital		Total
		fallecidos	vivos	
CABEZA PANCREAS	Recuento	543	190	733
	% de localización	74,1%	25,9%	100,0%
CUERPO PANCREAS	Recuento	77	18	95
	% de localización	81,1%	18,9%	100,0%
COLA PANCREAS	Recuento	83	35	118
	% de localización	70,3%	29,7%	100,0%
LESION SITIOS CONTIGUOS PANCREAS	Recuento	94	16	110
	% de localización	85,5%	14,5%	100,0%
PANCREAS SAI	Recuento	434	79	513
	% de localización	84,6%	15,4%	100,0%

Los tumores clasificados como SAI y como lesiones contiguas de páncreas han tenido los porcentajes de fallecimientos más altos, con un 84,6% y un 85,5%, mientras que aquéllos situados en la cola han tenido el menor número de fallecimientos relativo en su propio grupo (70,3 %), seguidos de los de cabeza de páncreas con un 74,1%.

Se ha realizado el análisis de mortalidad excluyendo los “páncreas SAI” y las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas en el sentido expresado en el párrafo anterior.

ESTATUS VITAL Y EXTENSIÓN TUMORAL

Los resultados obtenidos en este apartado han sido estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Se expresan en la Tabla 36.

Tabla 36.- RELACIÓN ENTRE ESTATUS VITAL Y EXTENSIÓN TUMORAL

Extensión	Estatus	Fallecidos	Vivos	Total
Localizado	Recuento	230	107	337
	% extensión	68,2%	31,8%	100,0%
	% estatus	18,7%	31,7%	21,5%
Regional	Recuento	291	93	384
	% extensión	75,8%	24,2%	100,0%
	% estatus	23,6%	27,5%	24,5%
Diseminado	Recuento	664	84	748
	% extensión	88,8%	11,2%	100,0%
	% estatus	53,9%	24,9%	47,7%
Desconocido	Recuento	46	54	100
	% extensión	46,0%	54,0%	100,0%
	% estatus	3,7%	16,0%	6,4%
Total	Recuento	1.231	338	1.569
	% extensión	78,5%	21,5%	100,0%
	% estatus	100,0%	100,0%	100,0%

En la forma diseminada han fallecido el 88,8% de los sujetos, en la regional el 75,8% y un 68,2% de los que han sido diagnosticados en teóricos estadios localizados. La menor mortalidad se ha obtenido en aquéllos en los que se desconoce su extensión y cuyo número es de 100 individuos, con tan sólo un 46% de fallecidos.

Los resultados se expresan de manera más clara en la Figura 26.

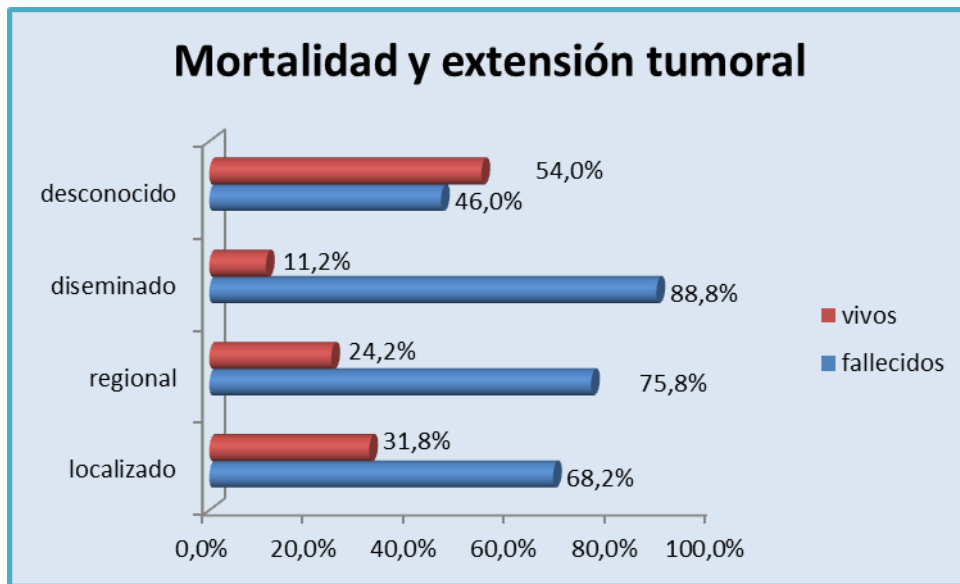


Figura 26.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

ESTATUS VITAL Y ESTADIO TUMORAL

Se han obtenido resultados estadísticamente significativos al comparar el estatus vital y el estadio tumoral ($p < 0,001$). Los datos se exponen en la Tabla 37.

TABLA 37.- RELACIÓN ENTRE EL ESTATUS VITAL Y EL ESTADIO TUMORAL

		Estatus vital		Total
		fallecidos	vivos	
ESTADIO I	Recuento	9	30	39
	% de estadio tumoral	23,1%	76,9%	100,0%
	% de estatus vital	0,7%	8,9%	2,5%
ESTADIO II	Recuento	97	89	186
	% de estadio tumoral	52,2%	47,8%	100,0%
	% de estatus vital	7,9%	26,3%	11,9%
ESTADIO III	Recuento	73	33	106
	% de estadio tumoral	68,9%	31,1%	100,0%
	% de estatus vital	5,9%	9,8%	6,8%
ESTADIO IV	Recuento	382	72	454
	% de estadio tumoral	84,1%	15,9%	100,0%
	% de estatus vital	31,0%	21,3%	28,9%
DESCONOCIDO	Recuento	670	114	784
	% de estadio tumoral	85,5%	14,5%	100,0%
	% de estatus vital	54,4%	33,7%	50,0%
TOTAL	Recuento	1.231	338	1.569
	% de estadio tumoral	78,5%	21,5%	100,0%
	% de estatus vital	100,0%	100,0%	100,0%

En el estadio I se han obtenido cifras de mortalidad del 23,1%. Estos porcentajes aumentan al 52,2% en el estadio II, al 68,9% en el estadio III y a un 84,1% en el estadio IV. En este apartado cabe destacar que son aquellos tumores de los que se desconoce el estadio los que más mortalidad han presentado, cifrándose ésta en un 85,5%.

ESTATUS VITAL Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

Al comparar el estatus vital y los tratamientos agrupados se han obtenido resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$).

La combinación de cirugía y otros tratamientos obtiene las menores cifras de mortalidad con un 61,9% de fallecidos dentro de este grupo de tratamiento (Tabla 38). Por el contrario, en lo que a mortalidad se refiere, los peores resultados se han obtenido en el grupo de pacientes que recibió tan sólo tratamiento paliativo, con el 86,1% de los estudiados fallecidos a la conclusión del estudio. Tras la cirugía asociada a otras terapias, es la cirugía como monoterapia la que obtiene cifras de mortalidad del 69%, seguida de la quimioterapia sola con un 77,8% y la quimioterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos con un 82,6% de mortalidad.

Tabla 38.- ANÁLISIS DEL ESTATUS VITAL Y LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS

		Estatus vital		Total
		fallecidos	vivos	
Paliativos/sin tratamiento	Recuento	732	118	850
	% de tratamientos	86,1%	13,9%	100,0%
	% de estatus vital	59,5%	34,9%	54,2%
Cirugía	Recuento	223	100	323
	% de tratamientos	69,0%	31,0%	100,0%
	% de estatus vital	18,1%	29,6%	20,6%
Quimioterapia	Recuento	105	30	135
	% de tratamientos	77,8%	22,2%	100,0%
	% de estatus vital	8,5%	8,9%	8,6%
Cirugía + otros tratamientos	Recuento	133	82	215
	% de tratamientos	61,9%	38,1%	100,0%
	% de estatus vital	10,8%	24,3%	13,7%
Quimioterapia + otros tratamientos	Recuento	38	8	46
	% de tratamientos	82,6%	17,4%	100,0%
	% de estatus vital	3,1%	2,4%	2,9%
Total	Recuento	1.231	338	1.569
	% de tratamientos	78,5%	21,5%	100,0%
	% de estatus vital	100,0%	100,0%	100,0%

SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE PANCREAS

Al analizar la supervivencia hemos tenido en cuenta dos consideraciones:

1. Como se ha especificado en sujetos y métodos, hemos analizado la supervivencia específica, es decir, solo hemos tenido en cuenta los pacientes que han fallecido como consecuencia del cáncer de páncreas, bien por progresión tumoral bien por complicaciones clínicas relacionadas con el mismo.
2. Como se especifica en sujetos y métodos, la variable **Evolución** en el SIDC se codifica como variable revisión1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente. Para analizar la supervivencia hemos excluido los sujetos que en esta variable se codifican como Sin información y desconocidos o perdidos por el sistema.

Teniendo en cuenta estas dos consideraciones el total de sujetos analizados ha sido de 1.486 (1.231 fallecidos y 255 vivos).

La mediana del tiempo de supervivencia de nuestra población se ha situado en $5,77 \pm 0,28$ meses (IC95% (5,22-6,32)) (Tabla 39).

Tabla 39.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Media				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

La evolución de la supervivencia en el tiempo se expresa en la Figura 27.

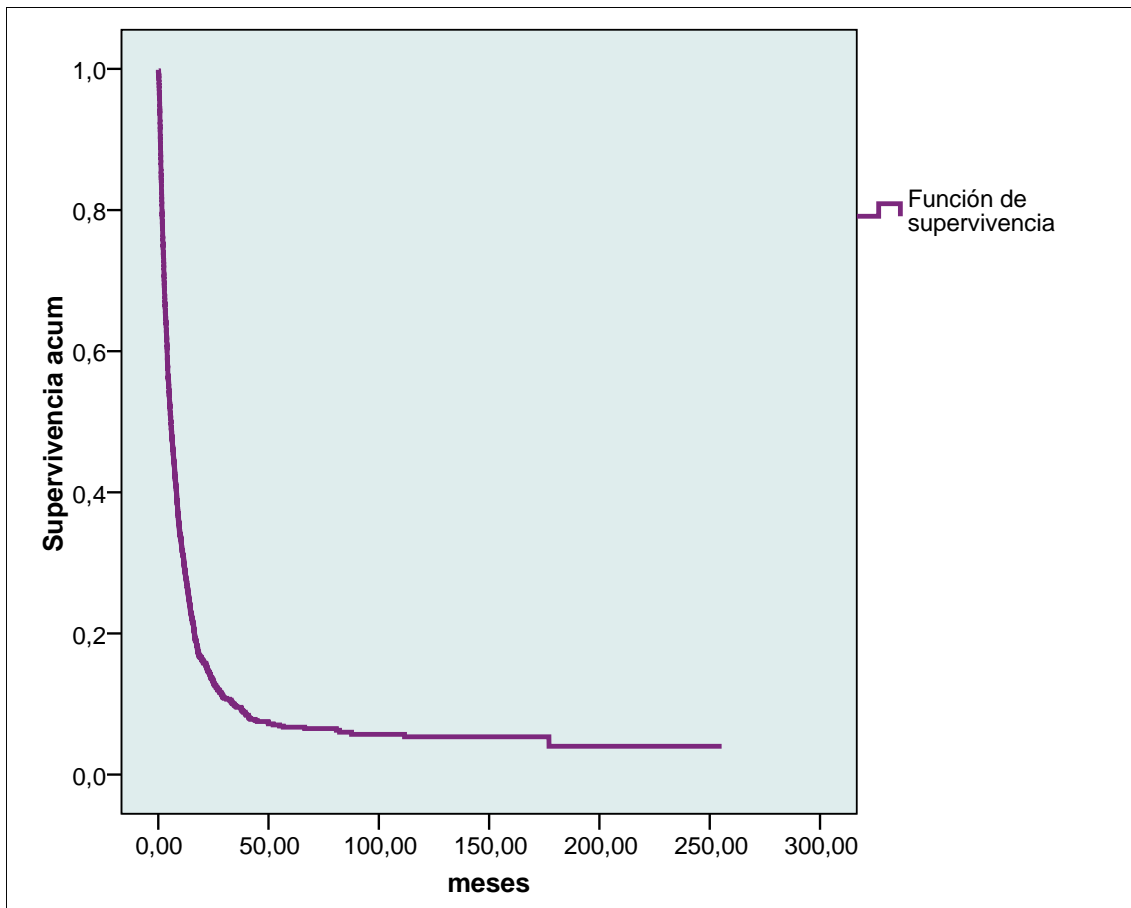


Figura 27.- EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN EL TIEMPO

El estudio de la supervivencia pasa necesariamente por un análisis previo de las tablas de mortalidad, cuyos resultados se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40.- TABLA DE MORTALIDAD

Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
0,000	1.486	125	1.423,500	988	0,69	0,31	0,31
365,000	373	55	345,500	177	0,51	0,49	0,15
730,000	141	27	127,500	40	0,31	0,69	0,10
1.095,000	74	10	69,000	15	0,22	0,78	0,08
1.460,000	49	4	47,000	5	0,11	0,89	0,07
1.825,000	40	5	37,500	1	0,03	0,97	0,07
2.190,000	34	10	29,000	2	0,07	0,93	0,06
2.555,000	22	3	20,500	1	0,05	0,95	0,06
2.920,000	18	1	17,500	0	0,00	1,00	0,06
3.285,000	17	5	14,500	1	0,07	0,93	0,06
3.650,000	11	3	9,500	0	0,00	1,00	0,06
4.015,000	8	1	7,500	0	0,00	1,00	0,06

Como se puede ver en la Tabla 40, conforme avanza el tiempo, disminuyen el número de pacientes que van entrando en los diferentes intervalos. El número de sujetos que entran en cada uno de ellos dependerá del número de muertes y del número de “censuras” producidas en el intervalo anterior.

La probabilidad de supervivencia no acumulada va aumentando conforme aumenta el tiempo. Ello no implica que los sujetos tengan más probabilidad de sobrevivir al final del período que al principio, sino que al haber más sujetos en los momentos iniciales probablemente habrá por lógica más cantidad de eventos (muerte); y al contrario, en los últimos intervalos, al entrar menos sujetos en los

mismos, y no haber ningún evento, la supervivencia para dichos intervalos es del 100%).

Por ello resulta de más utilidad la información que nos da la columna de Proporción Acumulada de Supervivencia, que muestra cómo la probabilidad de supervivencia disminuye conforme pasa el tiempo.

Nos interesa conocer el número de sujetos que, habiendo llegado vivos a un intervalo, continúen vivos en el siguiente, es decir, la probabilidad condicionada de que, estando vivo en tiempo t , lo esté también en tiempo $t + 1$.

Así, al finalizar el primer año desde el diagnóstico, el 34% de los pacientes permanecían vivos, a los cinco años el 10% y a los 10 años el 8%.

SUPERVIVENCIA Y PERIODO DE DIAGNÓSTICO

Al agrupar el año del diagnóstico por quinquenios, se observa un aumento de supervivencia a medida que se avanza en el tiempo. De esta forma, se pasa de una mediana de 4,25 meses en el primer periodo estudiado (1990-1994) a 7,09 meses en el periodo 2005-2009. En el último periodo (2010-2012) asciende a 9 meses, pero apenas son tres años los analizados (Tabla 41).

Tabla 41.- SUPERVIVENCIA Y PERIODO DE DIAGNÓSTICO

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Diagnóstico quinquenios	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1990-1994	19,667	4,102	11,626	27,707	4,258	0,664	2,956	5,560
1995-1999	12,679	1,928	8,900	16,459	4,290	0,349	3,606	4,974
2000-2004	13,433	1,636	10,226	16,641	4,935	0,435	4,083	5,788
2005-2009	13,955	1,013	11,970	15,940	7,097	0,617	5,887	8,307
2010-2012	13,831	0,853	12,159	15,503	9,065	1,107	6,895	11,234
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	0,282	5,221	6,327

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Al comparar por parejas sobre estratos, existen diferencias estadísticamente significativas del último periodo con todos los anteriores y del periodo 2004-2009 con todos menos el periodo 1990-1994 (aunque está cerca de obtener la significación estadística con una $p=0,094$) (Tabla 42).

Tabla 42.- LOG RANK (MANTEL-COX) COMPARACIONES POR PARES

Diag. Quinq.*	1990-1994		1995-1999		2000-2004		2005-2009		2010-2012	
	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.
1990-1994			2,160	0,142	0,132	0,717	2,808	0,094	18,689	0,000
1995-1999	2,160	0,142			2,277	0,131	19,554	0,000	46,006	0,000
2000-2004	0,132	0,717	2,277	0,131			6,990	0,008	28,483	0,000
2005-2009	2,808	0,094	19,554	0,000	6,990	0,008			10,469	0,001
2010-2012	18,689	0,000	46,006	0,000	28,483	0,000	10,469	0,001		

*Diag. Quinq.: diagnóstico por quinquenios

SUPERVIVENCIA Y SEXO

Si analizamos la supervivencia de nuestra población según el sexo, observamos que la mediana del tiempo de supervivencia es mayor en las mujeres que en los hombres (5,51 vs 5,96 meses), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 43).

Tabla 43.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

sexo	Media(a)				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombre	19,834	2,391	15,149	24,520	5,516	,362	4,807	6,225
Mujer	20,818	2,284	16,340	25,295	5,968	,421	5,142	6,793
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

(a) La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La supervivencia acumulada por sexos al año, a los cinco años y a los diez años se muestra en la Tabla 44, donde se observa una mayor supervivencia en las mujeres al año, a los cinco y a los diez años.

Tabla 44.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA POR SEXOS

SEXO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
HOMBRE	30%	6%	5%
MUJER	31%	9%	6%

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer páncreas en función del sexo, se representa en la Figura 28.

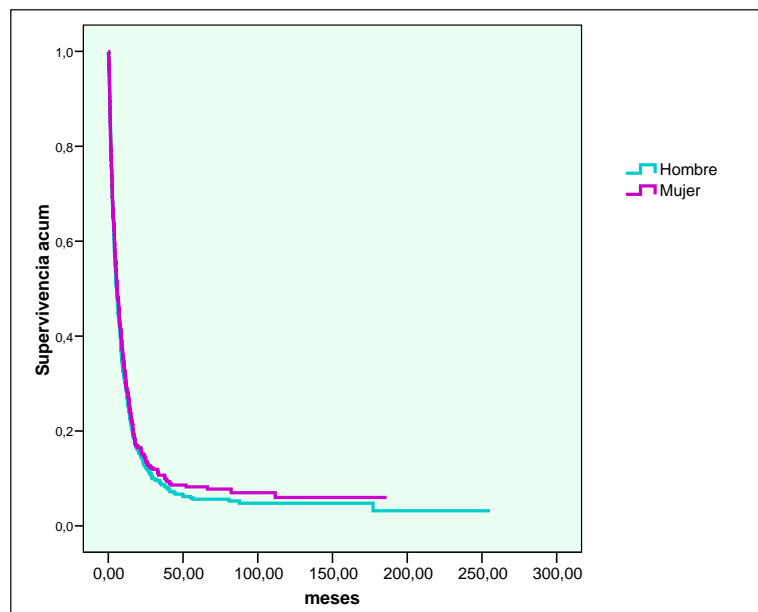


Figura 28.- EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL SEXO

SUPERVIVENCIA Y EDAD

Si analizamos la supervivencia de nuestra población según los diferentes grupos etarios establecidos por el SEER, observamos que las mayores medianas de supervivencias se presentan en los sujetos menores de 30 años con 21,6 meses (pero hay que tener en cuenta que son solo 4 pacientes) y en los comprendidos en el rango etario de 50-59 años con 8,5 meses. La mediana del tiempo de supervivencia menor es para el grupo etario de 80 o más años con 3 meses; para el resto de grupos etarios es la representada en la Tabla 45.

Tabla 45.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Edad	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<30	46,484	28,917	,000	103,160	21,613	16,435	,000	53,826
30-39	19,235	8,325	2,919	35,551	6,742	,922	4,936	8,548
40-49	24,728	5,678	13,599	35,856	8,161	1,228	5,754	10,569
50-59	40,056	6,311	27,686	52,425	8,516	1,089	6,382	10,650
60-69	13,741	1,490	10,820	16,662	6,000	,535	4,951	7,049
70-79	13,734	1,418	10,955	16,513	5,419	,471	4,496	6,343
>= 80	6,487	,603	5,304	7,669	3,129	,456	2,235	4,023
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

Las diferencias observadas son estadísticamente significativas $p < 0.001$, si bien al comparar por parejas sobre estratos (Tabla 46), las diferencias entre los diferentes grupos etarios no siempre es significativa ($p > 0,05$).

Observamos que la diferencia en el tiempo de supervivencia en los grupos etarios de pacientes menores de 30 años y 30-39 años solo presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes del grupo etario de 80 o más años; los grupos etarios de 40-49 y 50-59 presentan diferencias estadísticamente significativas con los grupos etarios a partir de los 60 años. Entre

el grupo etario de 60-69 y el grupo de 70-79 las diferencias observadas no son significativas, y si lo son en ambos grupos con respecto a los de 80 o más años.

Tabla 46.- LOG RANK (MANTEL-COX) COMPARACIONES POR PARES

Edad_SEER	<30		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		≥ 80	
	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.
<30			0,56	0,46	1,19	0,28	0,60	0,44	2,28	0,13	1,92	0,17	4,53	0,03
30-39	0,56	0,46			0,00	0,96	0,30	0,58	1,42	0,23	1,09	0,30	7,05	0,01
40-49	1,19	0,28	0,00	0,96			1,14	0,28	3,95	0,05	4,05	0,04	25,05	0,00
50-59	0,60	0,44	0,30	0,58	1,14	0,28			19,47	0,00	18,45	0,00	61,02	0,00
60-69	2,28	0,13	1,42	0,23	3,95	0,05	19,47	0,00			0,10	0,75	22,97	0,00
70-79	1,92	0,17	1,09	0,30	4,05	0,04	18,45	0,00	0,10	0,75			25,35	0,00
≥ 80	4,53	0,03	7,05	0,01	25,05	0,00	61,02	0,00	22,97	0,00	25,35	0,00		

La supervivencia acumulada por grupos etarios al año, a los cinco años y a los diez años se muestran en la Tabla 47, donde observamos que, a partir del grupo etario de 60-69 años y sucesivos, la supervivencia acumulada desciende considerablemente, fundamentalmente a los cinco y diez años, siendo del 5% en el grupo de 70-79 años y del 0% en el de 80 o más años.

Tabla 47.- SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD

EDAD	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
<30	67%	33%	33%
30-39	33%	14%	14%
40-49	33%	12%	5%
50-59	43%	15%	14%
60-69	30%	7%	3%
70-79	30%	5%	5%
≥ 80	18%	0%	0%

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer páncreas, en función de los grupos etarios, se representa en la Figura 29.

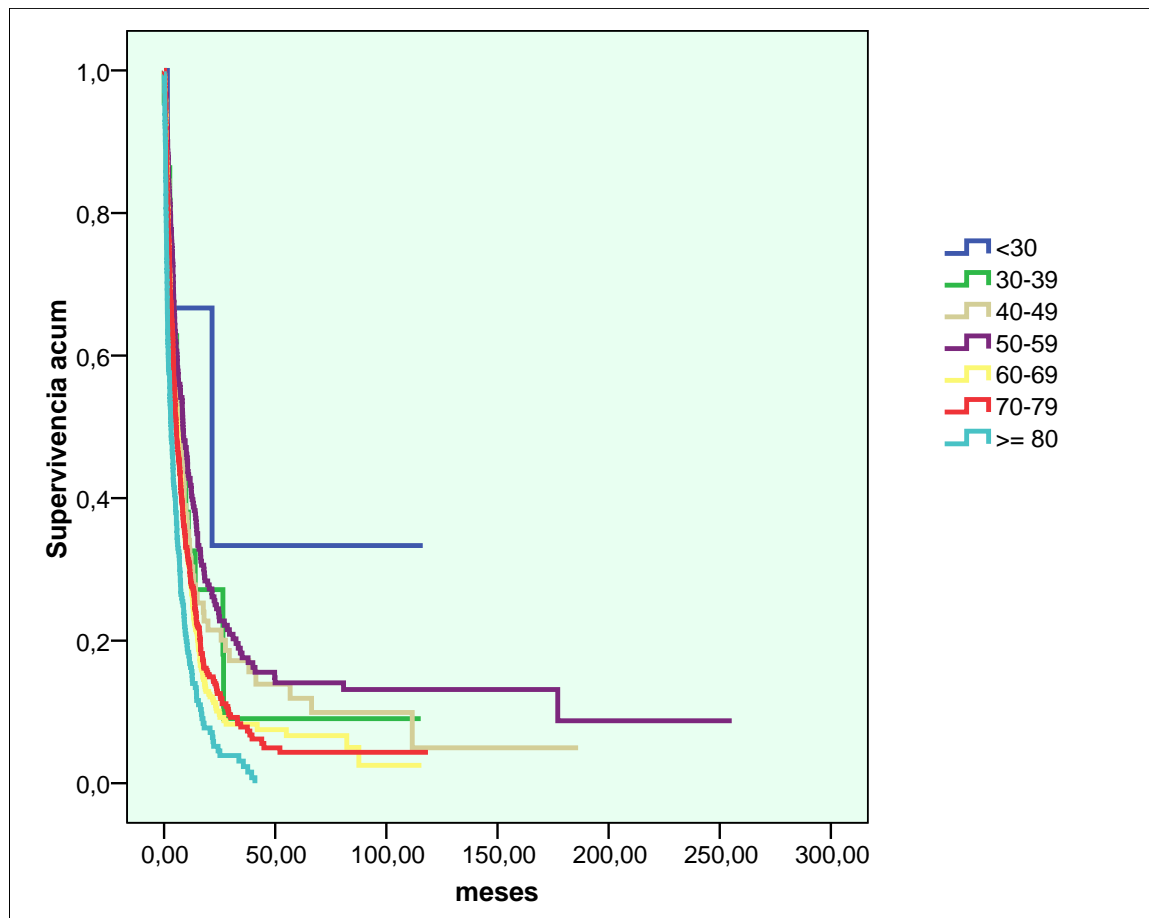


Figura 29.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE GRUPOS DE EDAD

SUPERVIVENCIA Y EDAD 65 AÑOS

Al analizar la expectativa de vida en el corte de edad de 65 años, observamos que ésta es mayor en los sujetos de menos de 65 años.

La mediana de supervivencia en los menores de 65 años fue de 7,38 meses frente a los 4,96 meses en los sujetos de 65 o más años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 48).

Tabla 48.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

edad65	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
menores de 65 años	31,338	3,762	23,965	38,711	7,387	,522	6,363	8,411
65 o más años	11,878	,911	10,093	13,664	4,968	,300	4,381	5,555
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas, en función de si su edad es menor o mayor de 65 años a lo largo del periodo estudiado, se representa en la Figura 30.

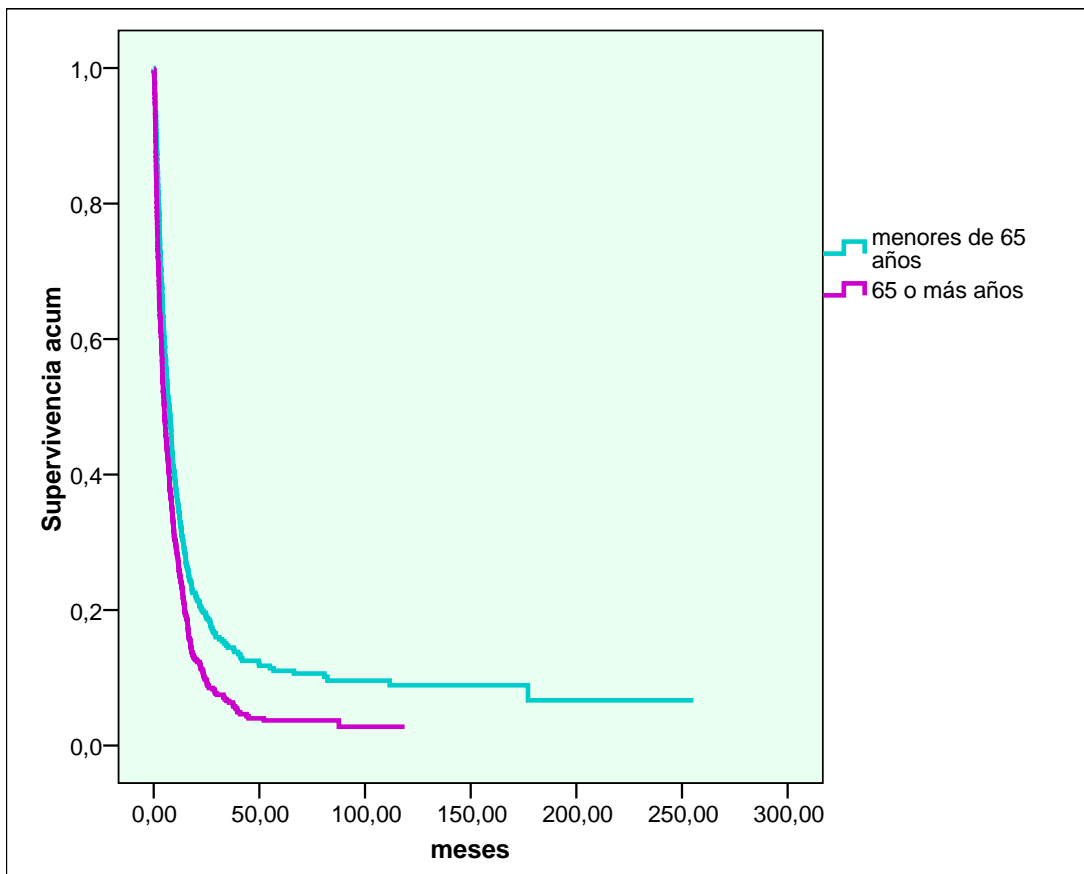


Figura 30.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA EDAD MODIFICADA

Las supervivencias acumuladas a lo largo de los años son más favorables para los sujetos menores de 65 años que para aquellos de 65 o más años. Así,

tenemos una supervivencia acumulada en el primer año de 36% para los menores de 65 años y del 28% para los mayores de esa edad.

A los 5 años las diferencias en la supervivencia acumulada entre ambos grupos se acusan más, observándose 11% frente a 4% respectivamente. Estas diferencias se mantienen a los 10 años, con una supervivencia acumulada del 9% en los menores de 65 años, frente al 3% en los sujetos de 65 o más años (Tabla 49).

Tabla 49.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA SEGÚN EDAD MODIFICADA

EDAD	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
< 65 AÑOS	36%	12%	9%
≥ 65 AÑOS	28%	4%	3%

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGIA

Los sujetos que han sido diagnosticados de un cistoadenocarcinoma son los que presentan una mayor supervivencia, con una media de 85,5 meses. En aquellos con un tumor sin confirmación histológica, la mediana del tiempo de supervivencia es tan solo de 3 meses (Tabla 50).

Tabla 50.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Histología	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
neoplasia maligna SAI	12,606	3,894	4,974	20,238	3,419	,865	1,724	5,114
adenocarcinoma	21,708	2,380	17,042	26,373	6,290	,343	5,617	6,963
cistoadenocarcinoma	85,516	20,335	45,660	125,372	*	*	*	*
otras histologías	48,851	13,018	23,335	74,366	12,000	5,492	1,235	22,765
adenocarcinoma mucinoso	35,863	10,428	15,424	56,301	8,129	1,636	4,923	11,335
tumor sin confirmación histológica	5,768	,656	4,483	7,053	3,129	,464	2,219	4,039
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

*En este grupo histológico no existe el valor de la mediana del tiempo de supervivencia por no haber fallecido al menos el 50% de los sujetos.

Cistoadenocarcinoma: han presentado diferencias estadísticamente significativas con todos los grupos histológicos excepto con “otras histologías”, siendo éstos los que presentan una mayor supervivencia.

Tumor sin confirmación histológica: han presentado diferencias estadísticamente significativas con todos los grupos histológicos, siendo éstos los que presentan una menor supervivencia.

Neoplasia Maligna SAI: han presentado diferencias estadísticamente significativas, además de con los anteriores, con el grupo denominado “otras histologías” con una mediana de tiempo de supervivencia de 3,4 meses vs. 12 meses ($p < 0,01$).

Adenocarcinomas: han presentado diferencias estadísticamente significativas, además de con cistoadenocarcinoma y tumor sin confirmación

histológica, con el grupo denominado “otras histologías”, con una mediana de tiempo de supervivencia de 6,2 meses vs. 12 meses ($p < 0,001$) (Tabla 51).

Tabla 51.- LOG RANK (MANTEL-COX) COMPARACIONES POR PARES

Histología	Neoplasia maligna SAI		Adenocarcinoma		Cistoadenocarcinoma		Otras histologías		Adenocarcinoma mucinoso		Tumor sin confirmación histológica	
	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.
Neoplasia maligna SAI			3,43	0,06	10,82	0,00	7,45	0,01	3,52	0,06	5,16	0,02
Adenocarcinoma	3,43	0,06			9,88	0,00	6,46	0,01	0,82	0,37	78,81	0,00
Cistoadenocarcinoma	10,82	0,00	9,88	0,00			2,02	0,16	5,19	0,02	23,53	0,00
Otras histologías	7,45	0,01	6,46	0,01	2,02	0,16			1,50	0,22	31,14	0,00
Adenocarcinoma mucinoso	3,52	0,06	0,82	0,37	5,19	0,02	1,50	0,22			21,32	0,00
Tumor sin confirmación histológica	5,16	0,02	78,81	0,00	23,53	0,00	31,14	0,00	21,32	0,00		

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas, en función de los grupos histológicos, se representa en la Figura 31.

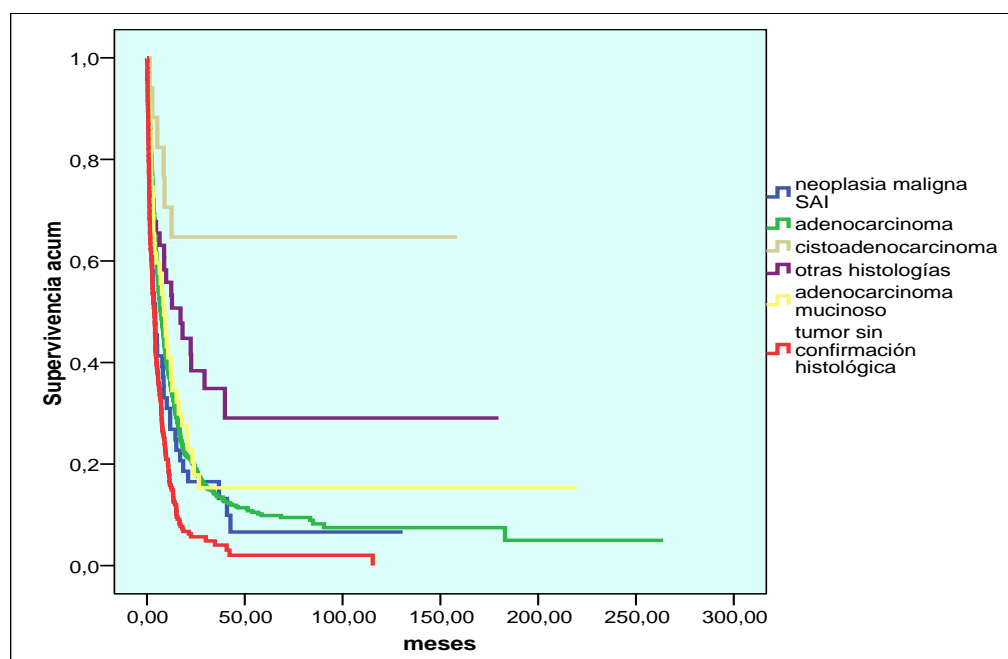


Figura 31.- EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA HISTOLOGÍA

Los cistoadenocarcinomas han presentado la mejor supervivencia tanto al año (62%) como a los cinco y los diez años (53%). Como se observa en la Tabla 52, en el resto de las histologías la supervivencia disminuye considerablemente al año, los cinco y los diez años con respecto a estos tumores.

Destacar que los adenocarcinomas, que representan en nuestra población de estudio más del 74% de los cánceres de páncreas, a los cinco años solo sobreviven 7 de cada 100 sujetos. En los tumores sin confirmación histológica el pronóstico es más infausto: al año solo ha sobrevivido el 12% y a los cinco años no ha sobrevivido ningún sujeto.

Tabla 52.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN FUNCIÓN DE LA HISTOLOGÍA

HISTOLOGIA	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
Neoplasia Maligna SAI	23%	5%	5%
Adenocarcinoma	33%	7%	6%
Cistoadenocarcinoma	62%	53%	53%
Otras histologías	53%	25%	25%
Adenocarcinoma mucinoso	39%	13%	13%
Tumor sin confirmación histológica	12%	0%	0%

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Atendiendo a la extensión tumoral se observa que, a mayor extensión del tumor, menor es la mediana del tiempo de supervivencia, pasando de casi 12 meses en los tumores localizados a 4 meses en los diseminados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. ($p < 0,001$). Los resultados se exponen en la Tabla 53.

Tabla 53.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

EXTENSION TUMORAL	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Localizado	47,205	5,987	35,470	58,940	11,871	,999	9,912	13,830
Regional	18,000	1,805	14,461	21,539	8,290	,720	6,879	9,701
Diseminado	7,149	,737	5,705	8,593	3,935	,165	3,611	4,260
Desconocido	14,998	3,051	9,019	20,978	8,935	1,982	5,051	12,820
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas, en función de la extensión tumoral, se representa en la Figura 32.

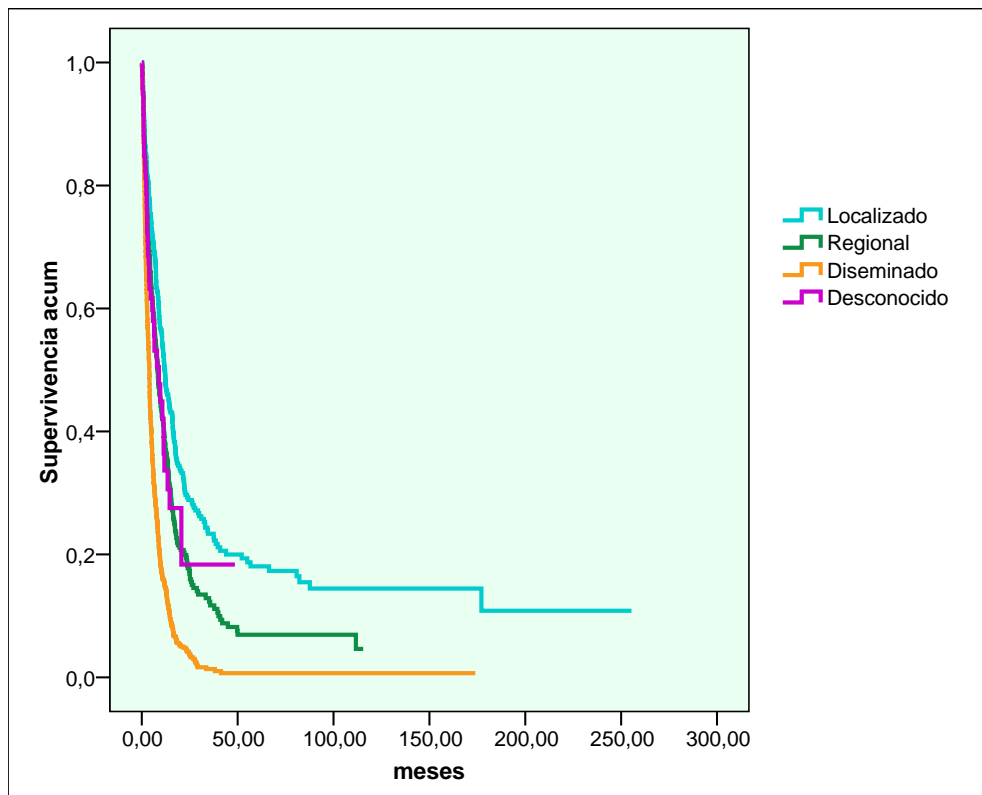


Figura 32.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL

Desde el primer año la supervivencia disminuye cuanto menos localizado es el tumor (Tabla 54), pasando de una supervivencia acumulada a los cinco años del 18% en los tumores localizados, al 7% en los tumores con extensión regional y al 1% en los diseminados.

Tabla 54.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN FUNCIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSION TUMORAL	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
LOCALIZADO	51%	18%	15%
REGIONAL	39%	7%	4%
DISEMINADO	17%	1%	1%
DESCONOCIDO	45%	29%	

SUPERVIVENCIA Y ESTADIO TUMORAL

Nuestros resultados muestran cómo la supervivencia disminuye a medida que aumenta el estadio tumoral; así, mientras que los pacientes que presentan un tumor en estadio I al diagnóstico tienen una mediana de supervivencia de 177 meses, para los que presentan un estadio IV es de tan solo 4 meses (Tabla 55).

Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 55.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Estadio tumoral	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
ESTADIO I	109,312	20,851	68,443	150,180	177,129	,000	.	.
ESTADIO II	33,473	3,564	26,488	40,458	16,161	1,825	12,584	19,738
ESTADIO III	18,880	3,665	11,697	26,063	10,452	1,757	7,009	13,895
ESTADIO IV	9,152	1,424	6,362	11,942	4,194	,280	3,645	4,742
DESCONOCIDO	17,380	1,944	13,571	21,190	4,839	,263	4,323	5,355
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas, en función del estadio tumoral, se representa en la Figura 33.

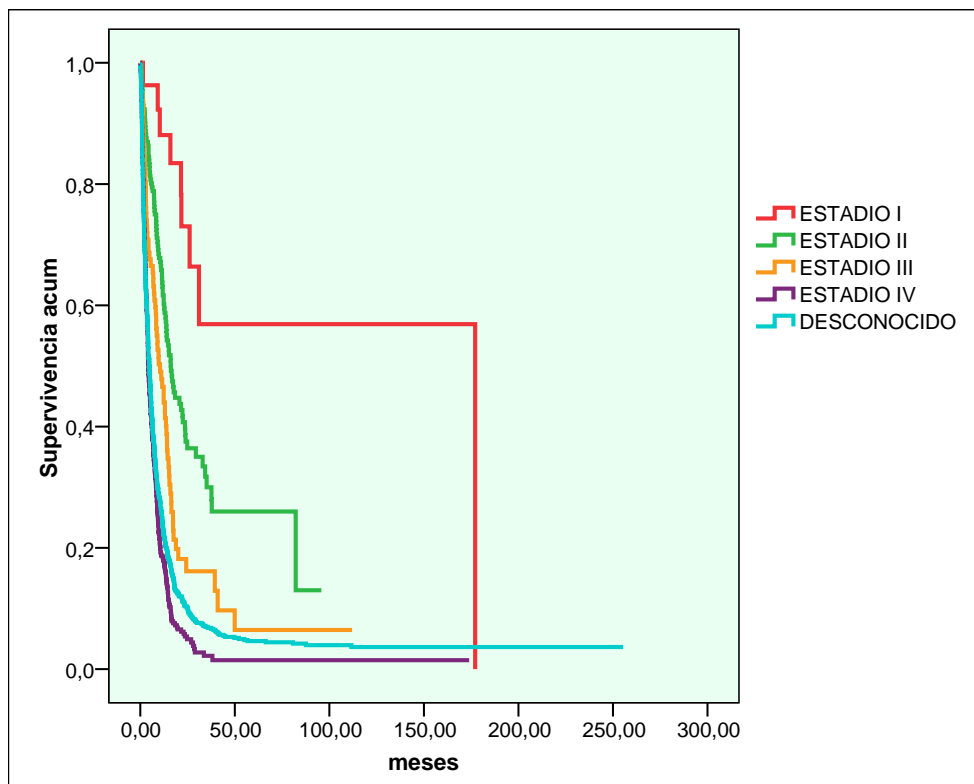


Figura 33.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL ESTADIO

Existen diferencias en la proporción de sujetos que sobreviven, al año, a los cinco años y a los diez años, dependiendo del estadio del tumor (Tabla 56).

En el estadio I, la supervivencia es excelente: al año el 92% de los pacientes permanecen vivos y a los cinco y diez años el 71%. Sin embargo, en los estadios más avanzados, la supervivencia cae progresivamente de forma muy acusada: en el estadio III al año sobreviven el 51% y a los cinco años tan solo el 9%.

De los pacientes que presentaron un tumor en estadio IV, a los cinco años sobrevivieron el 3%.

Tabla 56.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN FUNCIÓN DEL ESTADIO TUMORAL

ESTADIO TUMORAL	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
ESTADIO I	92%	71%	71%
ESTADIO II	66%	30%	20%
ESTADIO III	51%	9%	9%
ESTADIO IV	22%	3%	3%
DESCONOCIDO	28%	8%	6%

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Los pacientes que han presentado una localización en cabeza de páncreas son los que más sobreviven con una mediana de tiempo de supervivencia de casi 8 meses.

Los tumores localizados en cabeza de páncreas han tenido un mayor tiempo de supervivencia que los que se encuentran en el resto de localizaciones, no siendo estas diferencias debidas al azar ($p < 0,05$). Las diferencias en la expectativa de vida observadas entre las otras localizaciones no son estadísticamente significativas (Tabla 57) (Tabla 58).

Tabla 57.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

LOCALIZACIÓN	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CABEZA PANCREAS	25,629	2,663	20,410	30,849	7,903	,373	7,173	8,634
CUERPO PANCREAS	13,696	2,812	8,185	19,207	5,839	1,382	3,130	8,547
COLA PANCREAS	26,906	6,497	14,171	39,641	4,839	,628	3,608	6,069
LESION SITIOS CONTIGUOS PANCREAS	13,754	4,005	5,904	21,604	4,484	,773	2,970	5,998
PANCREAS SAI	13,337	2,126	9,170	17,503	4,290	,267	3,766	4,814
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

Tabla 58.- LOG RANK (MANTEL-COX) COMPARACIONES POR PARES

LOCALIZACIÓN	CABEZA PÁNCREAS		CUERPO PANCREAS		COLA PANCREAS		LESION SITIOS CONTIGUOS PANCREAS		PANCREAS SAI	
	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.
CABEZA PANCREAS			4,06	0,04	4,27	0,04	22,70	0,00	36,18	0,00
CUERPO PANCREAS	4,06	0,04			0,00	0,96	3,18	0,07	1,13	0,29
COLA PANCREAS	4,27	0,04	0,00	0,96			1,96	0,16	1,43	0,23
LESION SITIOS CONTIGUOS PANCREAS	22,70	0,00	3,18	0,07	1,96	0,16			1,27	0,26
PANCREAS SAI	36,18	0,00	1,13	0,29	1,43	0,23	1,27	0,26		

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas, en función de la localización del tumor, se representa en la Figura 34.

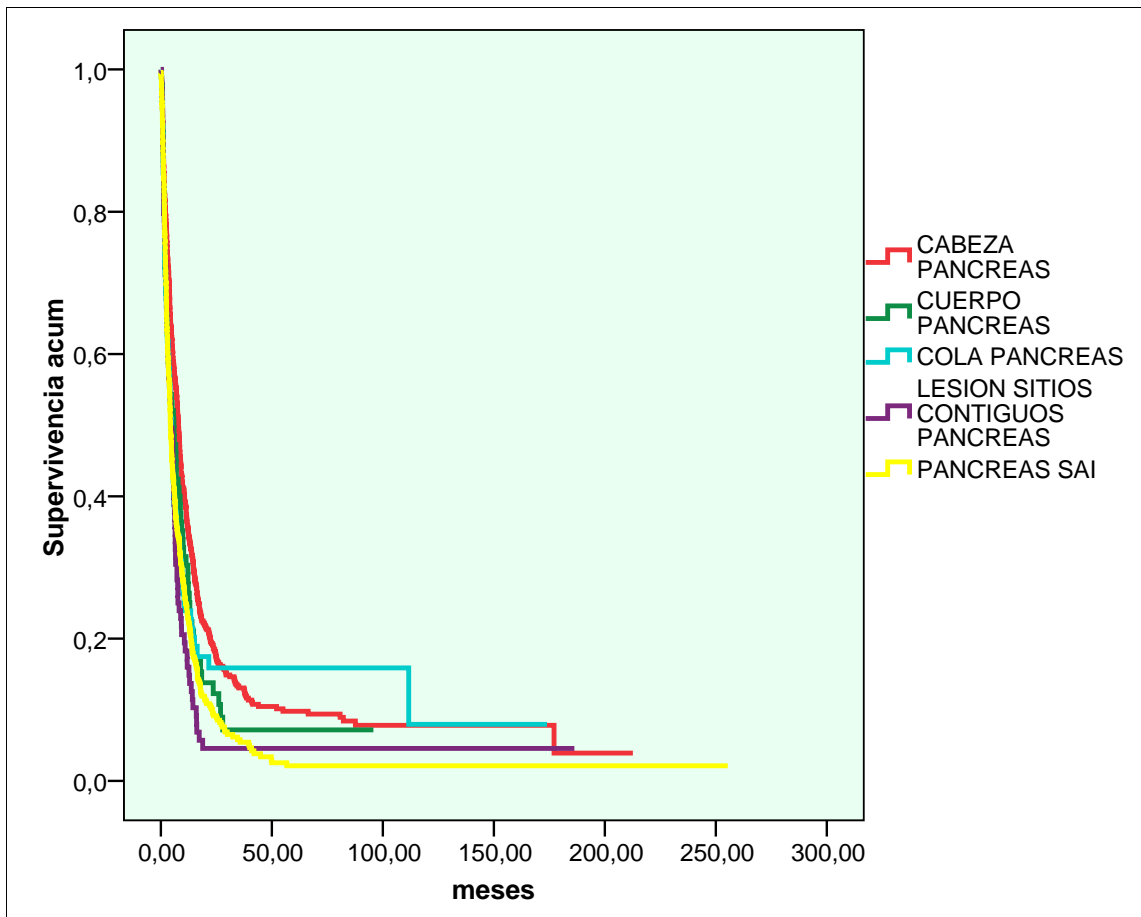


Figura 34.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN

La supervivencia acumulada al año es más favorable para los sujetos con un tumor localizado en cabeza de páncreas (37%); sin embargo, la supervivencia a los cinco y diez años es mayor para los que tienen un tumor localizado en cola de páncreas, principalmente a los cinco años (18%) (Tabla 59).

Tabla 59.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN

LOCALIZACIÓN TUMORAL	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
CABEZA PÁNCREAS	37%	10%	8%
CUERPO PÁNCREAS	30%	7%	7%
COLA PÁNCREAS	27%	18%	9%
LESION SITIOS CONTIGUOS PÁNCREAS	19%	4%	4%
PÁNCREAS SAI	25%	2%	2%

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTOS

La expectativa de vida en relación con la asociación de tratamientos que recibieron los pacientes de nuestro estudio fue la que se observa en la Tabla 60.

Tabla 60.-MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Tratamiento	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Cirugía	42,492	5,751	31,220	53,763	8,452	1,296	5,912	10,991
Quimioterapia	11,484	1,383	8,774	14,195	7,387	,623	6,166	8,608
Cirugía asociada a otros tratamientos	37,784	5,406	27,189	48,380	16,452	,953	14,583	18,320
Quimioterapia + otros tratamientos	14,213	4,025	6,323	22,102	8,839	1,002	6,875	10,803
Paliativos/sin tratamiento	6,587	,467	5,672	7,502	3,613	,187	3,246	3,980
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

Los sujetos que recibieron cirugía asociada a otros tratamientos fueron los que presentaron una mejor expectativa de vida, con una mediana de tiempo de supervivencia 16,45 meses, presentando diferencias estadísticamente significativas con los sujetos que recibieron cualquier otro tipo de tratamiento o no recibieron tratamiento (Tabla 61).

Por el contrario, los que presentaron una peor expectativa de vida fueron los sujetos que no recibieron tratamiento o tratamiento paliativo (3,6 meses). Las diferencias son estadísticamente significativas frente a los sujetos que recibieron cualquier otro tipo de tratamiento.

Los pacientes que recibieron cirugía presentaron una expectativa de vida mayor que los que recibieron quimioterapia (8,45 meses vs 7,38 meses), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 61.- LOG RANK (MANTEL-COX) COMPARACIONES POR PARES

Tratamiento	Cirugía		Quimioterapia		Cirugía otros tratamientos		Quimioterapia otros tratamientos		Paliativos/sin tratamiento	
	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.	χ^2	Sig.
Cirugía			4,16	0,04	11,52	0,00	1,34	0,25	108,14	0,00
Quimioterapia	4,16	0,04			54,79	0,00	0,38	0,54	32,02	0,00
Cirugía otros tratamientos	11,52	0,00	54,79	0,00			24,56	0,00	213,74	0,00
Quimioterapia otros tratamientos	1,34	0,25	0,38	0,54	24,56	0,00			14,03	0,00
Paliativos/sin tratamiento	108,14	0,00	32,02	0,00	213,74	0,00	14,03	0,00		

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas, en función de los tratamientos recibidos, se representa en la Figura 35.

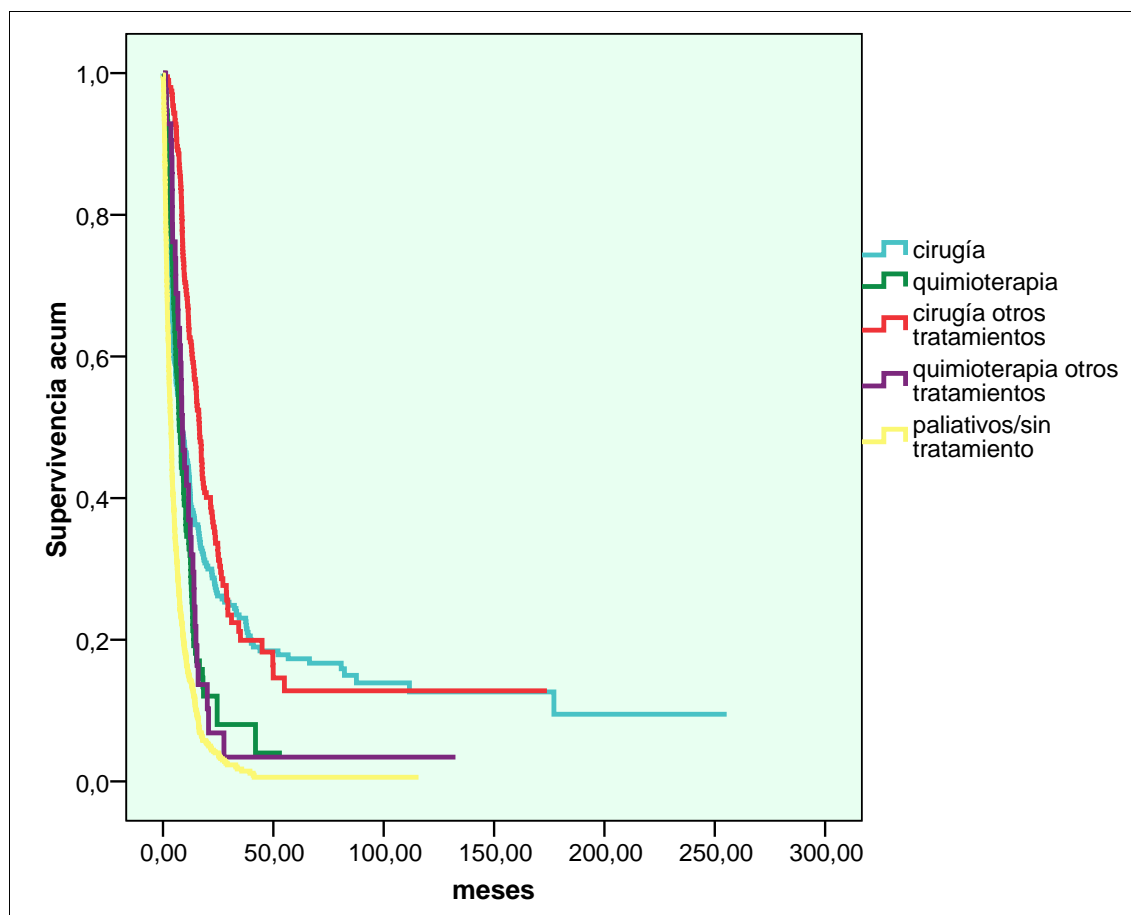


Figura 35.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO

Existen diferencias en la proporción de sujetos que sobreviven al año, a los cinco años y a los diez años, dependiendo de los tratamientos recibidos (Tabla 62).

En nuestra población de estudio la mejor supervivencia acumulada al año la presentan los pacientes tratados con cirugía asociada a otros tratamientos seguidos de los tratados solo con cirugía (64% y 43%, respectivamente).

A los cinco años observamos que la supervivencia se invierte siendo mayor en los sujetos tratados solo con cirugía, seguido de los tratados con cirugía asociada a otros tratamientos (17% vs 14%).

Destacar que, si bien a los cinco años la supervivencia para los sujetos que reciben quimioterapia como único tratamiento y los que reciben ésta asociada a otro tratamiento es la misma (4%), en los que reciben solo quimioterapia, a los seis años no sobrevive ningún paciente.

La supervivencia acumulada de los pacientes que han recibido tratamiento paliativo o sin tratamiento a los cinco años es tan solo del 1% y a los diez años no sobrevive ningún paciente.

Tabla 62.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO

Tratamientos agrupados	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
Cirugía	43%	17%	13%
Quimioterapia	34%	4%	0%
Cirugía y otros tratamientos	64%	14%	14%
Quimioterapia y otros tratamientos	37%	4%	4%
Paliativos/sin tratamiento	17%	1%	0%

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Al analizar la expectativa de vida de los pacientes dependiendo de si han recibido tratamiento quirúrgico o no, observamos que existen diferencias y que éstas no son debidas al azar ($p < 0,001$).

Como podemos ver en la Tabla 63, la mediana de tiempo de supervivencia es mayor en los sujetos que han sido intervenidos quirúrgicamente que en aquellos que no lo han sido (12 meses vs 4 meses).

Tabla 63.- MEDIAS Y MEDIANAS DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA CON TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tratamiento	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tratamiento quirúrgico	44,758	4,941	35,074	54,442	12,161	,819	10,556	13,766
No tratamiento quirúrgico	7,951	,619	6,738	9,164	4,097	,181	3,742	4,452
Global	21,774	2,019	17,816	25,732	5,774	,282	5,221	6,327

La evolución de la supervivencia en los pacientes con cáncer páncreas, en función de si han recibido o no tratamiento quirúrgico, se representa en la Figura 36.

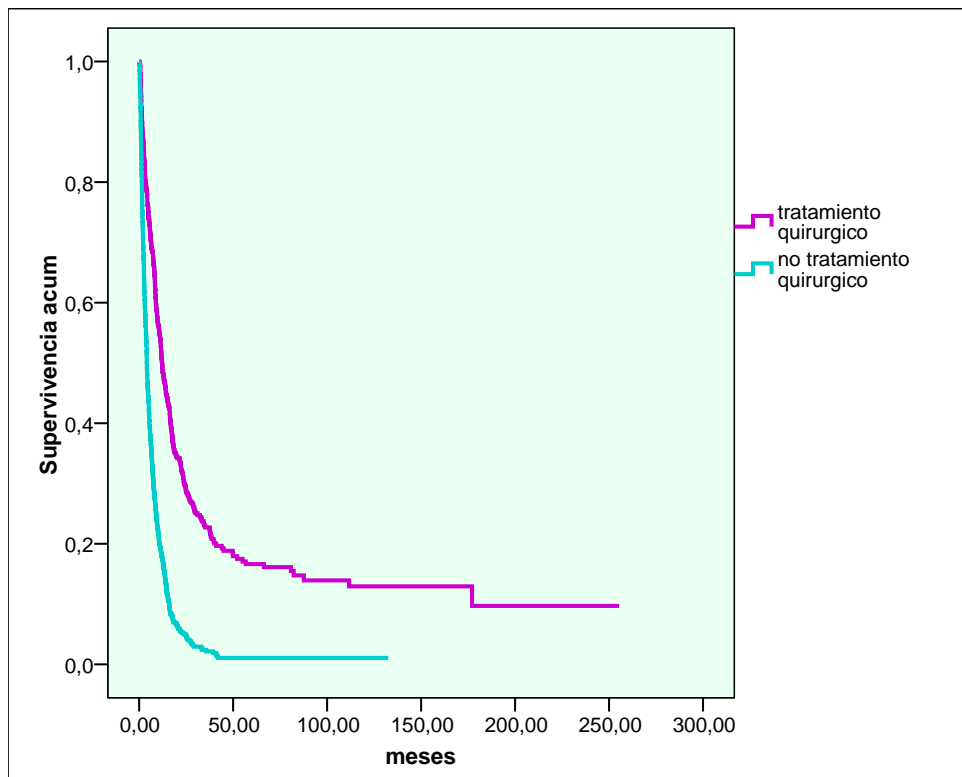


Figura 36.- SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Existen diferencias en la proporción de sujetos que sobreviven al año, a los cinco años y a los diez años, dependiendo de si reciben tratamiento quirúrgico o no (Tabla 64).

TABLA 64.- SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tratamiento	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
Tratamiento quirúrgico	52%	17%	13%
No tratamiento quirúrgico	20%	1%	1%

FACTORES PRONOSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX

Se ha procedido a la construcción de un modelo que contuviera sólo las variables que nos habían dado un valor de $p < 0,25$ en el análisis univariante de Kaplan-Meier.

PRIMER MODELO DE COX

En este primer modelo hemos incluido las variables:

- Edad corte en 65 años: menor de 65 años y mayor o igual a 65 años.
- Sexo.
- Histologías agrupadas:
 - Adenocarcinoma.
 - Neoplasia Maligna SAI.
 - Cistoadenocarcinoma.
 - Otras histologías.
 - Adenocarcinoma mucinoso.
 - Tumor sin confirmación histológica.

- Extensión tumoral:
 - Localizado.
 - Regional.
 - Diseminado.
 - Desconocido.
- Localización del tumor:
 - Cabeza de páncreas.
 - Cuerpo de páncreas.
 - Cola de páncreas.
 - Lesión sitios contiguos páncreas.
 - Páncreas SAI.
- Estadio tumoral:
 - Estadio I.
 - Estadio II.
 - Estadio III.
 - Estadio IV.
 - Desconocido.
- Tratamientos:
 - Cirugía.
 - Quimioterapia.
 - Cirugía asociada a otros tratamientos.
 - Quimioterapia asociada a otros tratamientos.
 - Tratamiento Paliativo/Sin tratamiento.

Todas las variables incluidas en el modelo resultaron con $p < 0,25$, excepto la localización del tumor (en el segundo paso fue eliminada por no ser significativa) y el sexo, como puede verse en la Tabla 65.

En este modelo han resultado como **factores pronósticos negativos** para la expectativa de vida:

- Edad: 65 o más años con respecto a tener < 65 años.
 - Los pacientes con una edad ≥ 65 años manifestaron 1,23 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,232; IC95%: 1,054-1,440) que los < 65 años ($p=0,009$).

- Extensión: regional y diseminado con respecto a tener un tumor localizado
 - Los pacientes con una extensión tumoral regional manifestaron 1,44 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,444; IC95%: 1,154-1,806) que los que presentaron un tumor con extensión localizada.
 - Los pacientes con una extensión tumoral diseminada manifestaron 2,14 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,142; IC95%: 1,683-2,727) que los que presentaron un tumor con extensión localizada.
- Estadio tumoral: Estadio III, IV y desconocido con respecto a tener un estadio I
 - Los pacientes con un Estadio III manifestaron 2,47 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,470; IC95%: 1,086-5,615) que los que presentaron un Estadio I.
 - Los pacientes con un Estadio IV manifestaron 2,91 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,910; IC95%: 1,317-6,426) que los que presentaron un Estadio I.
 - Los pacientes con un Estadio desconocido manifestaron 3,88 veces más riesgo de fallecimiento (OR=3,887; IC95%: 1,803-6,426) que los que presentaron un Estadio I.
 - En relación con el Estadio II, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ésta se acerca mucho a la misma (p=0.053 (OR=2,178; IC95%: 0,989-4,799)). Probablemente si el número de desconocidos, que en nuestra muestra representa el 50% de los casos, fuera menor, las diferencias observadas serían estadísticamente significativas.
- Histología: Tumor sin confirmación histológica con respecto a tener un adenocarcinoma.
 - Los pacientes con un tumor sin confirmación histológica manifestaron 1,39 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,395;

IC95%: 1,152-1,689), que los que presentaron un adenocarcinoma.

- Tratamientos agrupados: tratamiento paliativo o sin tratamiento con respecto a ser tratados con cirugía sola.
 - Los pacientes con tratamiento paliativo o sin tratamiento manifestaron 1,50 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,500; IC95%: 1,202-1,870), que los que recibieron cirugía como único tratamiento.

En este modelo ha resultado como **factor pronóstico positivo** para la expectativa de vida:

- Histología: “otras histologías” con respecto a tener un adenocarcinoma.
 - Los pacientes con un tumor cuya histología se ha incluido en el grupo “otras histologías” mostraron un 49,4% más de posibilidades de sobrevivir (OR=0,506; IC95%: 0,311-0,824) frente al los sujetos con un adenocarcinoma.
 - El adenocarcinoma mucinoso rozó la significación estadística, con un valor de $p=0,05$; si el número de histologías sin confirmar y las codificadas como neoplasia SAI fueran menos, cabría la posibilidad de que tener un adenocarcinoma mucinoso tuviera un mejor pronóstico frente a tener un adenocarcinoma.
- Recibir cirugía asociada a otros tratamientos con respecto a ser tratados solo con cirugía.
 - Los pacientes tratados con cirugía asociada a otros tratamientos mostraron un 33,8% más de posibilidades de sobrevivir (OR=0,662; IC95%: 0,508-0,864) frente a los que recibieron solo cirugía.

Tabla 65.- PRIMER MODELO DE COX

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	χ^2	gl	Sig	χ^2	gl	Sig	χ^2	gl	Sig
9350812	348,523	18	0,000	4,719	3	0,194	349,597	18	0,000
Variables en la ecuación(b)									
				gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
							Inferior	Superior	
SEXO (Hombre)									
				1	0,078	0,877	0,758	1,015	
Mujer									
EDAD < 65 y ≥ 65 años									
				1	0,009	1,232	1,054	1,440	
edad ≥65									
EXTENSION TUMORAL									
				3	0,000				
localizada									
				1	0,001	1,444	1,154	1,806	
regional									
				1	0,000	2,142	1,683	2,727	
diseminada									
				1	0,429	0,827	0,517	1,324	
desconocida									
ESTADIO TUMORAL									
				4	0,000				
estadio I									
				1	0,053	2,178	0,989	4,799	
estadio II									
				1	0,031	2,470	1,086	5,615	
estadio III									
				1	0,008	2,910	1,317	6,426	
estadio IV									
				1	0,001	3,887	1,803	8.376	
desconocido									
TRATAMIENTOS AGRUPADOS									
				4	0,000				
cirugía									
				1	0,212	0,809	0,580	1,128	
quimioterapia									
				1	0,002	0,662	0,508	0,864	
cirugía asociada a otros tratamientos									
				1	0,609	1,131	0,706	1,812	
quimioterapia asociada a otros tratamientos									
				1	0,000	1,500	1,202	1870	
paliativo o sin tratamiento									
HISTOLOGÍA									
				5	0,000				
adenocarcinoma									
				1	0,666	0,919	0,625	1,351	
neoplasia maligna SAI									
				1	0,153	0,483	0,178	1,310	
cistoadenocarcinoma									
				1	0,006	0,506	0,311	0,824	
otras histologías									
				1	0,050	0,656	0,430	1,000	
adenocarcinoma mucinoso									
				1	0,001	1,395	1,152	1,689	
tumor sin confirmación histológica									

SEGUNDO MODELO DE COX

Se ha realizado un segundo modelo de Cox, en el que se ha excluido el sexo para determinar si éste es un factor de confusión. Como podemos observar en la Tabla 66, los OR o no se modifican o se modifican mínimamente, sin variar la significación estadística, en todas las variables excepto en la histología, siendo el sexo un factor de confusión de la misma. Se confirma que el Adenocarcinoma mucinoso es un factor pronóstico positivo ($p= 0,041$) para la expectativa de vida:

- Los pacientes con un Adenocarcinoma mucinoso mostraron un 35,5% más de posibilidades de sobrevivir (OR=0,041; IC95%: 0,424-0,983) frente a los pacientes con adenocarcinoma.

Tabla 66.- SEGUNDO MODELO DE COX

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	χ^2	gl	Sig	χ^2	gl	Sig	χ^2	gl	Sig
9353,930	345,012	17	0,000	5,115	3	0,164	346,430	17	0,000
Variables en la ecuación(b)									
				gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
							Inferior	Superior	
EDAD < 65 y ≥ 65 años									
edad ≥65				1	0,017	1,209	1,035	1,411	
EXTENSION TUMORAL									
localizada				3	0,000				
regional				1	0,002	1,430	1,143	1,789	
diseminada				1	0,000	2,149	1,689	2,736	
desconocida				1	0,369	0,806	0,504	1,289	
ESTADIO TUMORAL									
estadio I				4	0,000				
estadio II				1	0,067	2,091	0,950	4,600	
estadio III				1	0,038	2,380	1,048	5,405	
estadio IV				1	0,010	2,833	1,283	6,254	
desconocido				1	0,001	3,887	1,786	8,289	
TRATAMIENTOS AGRUPADOS									
cirugía				4	0,000				
quimioterapia				1	0,267	0,829	0,596	1,154	
cirugía asociada a otros tratamientos				1	0,003	0,670	0,514	0,874	
quimioterapia asociada a otros tratamientos				1	0,560	1,150	0,719	1,841	
paliativo o sin tratamiento				1	0,000	1,515	1,215	1,889	
HISTOLOGÍA									
adenocarcinoma				5	0,000				
neoplasia maligna SAI				1	0,642	0,913	0,621	1,342	
cistoadenocarcinoma				1	0,148	0,479	0,177	1,298	
otras histologías				1	0,006	0,503	0,309	0,818	
adenocarcinoma mucinoso				1	0,041	0,645	0,424	0,983	
tumor sin confirmación histológica				1	0,001	1,368	1,131	1,655	

DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del SIDC de la CAM ofrece información de una población superior a los dos millones de personas. Este registro se puso en funcionamiento en 1989 y es un registro hospitalario.

Las fuentes de las que se nutre el SIDC parte de las historias clínicas de los pacientes (informes de consulta, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología Médica y Radioterápica).

Los dos principales métodos para disminuir las muertes producidas por el cáncer son en, primer lugar, intentar reducir el número de casos nuevos cada año o prevención primaria. La prevención secundaria consistirá en tratar de aumentar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquéllos que ya han desarrollado la enfermedad, por medio de diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento.⁴

Por lo tanto, toda la información que se aporte, relativa a la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer, se convierte en el instrumento más útil para el control de la misma, junto con los datos referentes a la incidencia y la mortalidad.⁴

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de este tipo de investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos, por ello suelen incluirse en estudios más amplios como los metaanálisis y, si los resultados son favorables, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores. Es aquí donde los registros nacionales e internacionales de cáncer juegan un papel fundamental.¹³²

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. La información que aportan es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos puesto que, entre otros, implica aunar

esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes e intentar seguir métodos de análisis similares, para que se puedan comparar los resultados obtenidos sobre las supervivencias de las diferentes poblaciones.¹⁴⁴

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar en Europa hasta 1995.⁴

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el National Cancer Data Base (NCDB) es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles.¹⁴⁵

Los objetivos de un registro hospitalario son, fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos, la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores.^{145,146}

La peculiaridad de nuestro registro y, en ello radica su importancia, es que todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se pueden calcular incidencias y que existe el sesgo de selección de los pacientes. Aunque obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio, los resultados no son extrapolables a la población.¹⁴⁷

Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo; en nuestro caso antecedentes familiares, consumo de alcohol y tabaco, dieta, diabetes, obesidad y factores profesionales, entre otros.

Dada la estructura del registro, tampoco es posible determinar el tiempo libre de enfermedad, por lo que sería un tanto cuestionable el cálculo de las posibles recidivas.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, evolución, diagnóstico histológico, extensión, retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros.¹³²

Es evidente, en el análisis de esta tesis, que en el Registro del SIDC referente a cáncer de páncreas exocrino faltan numerosas variables fundamentales para conseguir el objetivo de homogeneización y de comparación de resultados con otras series. Hemos echado en falta la codificación del tamaño tumoral, de la presencia o no de adenopatías positivas, la invasión perineural o la afectación vascular.

Para poder validar los resultados, fundamentalmente en cuanto al tratamiento quirúrgico, sería conveniente disponer del tipo de cirugía, la intención con la que se realizó (radical o paliativa), las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, así como todos aquéllos datos que un Comité de Expertos considerase esencial para poder obtener datos fiables que permitan el estudio razonado y acercarnos al objetivo de prolongar la supervivencia en pacientes afectados por esta enfermedad.

Otro dato que ha resultado confuso ha sido la clasificación anatomopatológica. El amplio periodo estudiado (1990-2012) ha implicado el uso de distintas clasificaciones y, probablemente, numerosos anatomopatólogos no dedicados en especial al cáncer de páncreas. Por eso se han encontrado diagnósticos no incluidos en ninguna clasificación y que, por su importante número, fueron recogidos como "otras histologías".

CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS

La agrupación de las variables se ha realizado con el fin de marginar la dispersión de los datos, como ocurre con la histología, los tratamientos y la edad (en 65 años o mayores y menores de 65 años) entre otras, como se ha comentado con anterioridad.

SUPERVIVENCIA

La supervivencia de un paciente con cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas.^{148,149}

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 años y a los 10 años).

Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis o fallecidos por causa diferente al tumor primario.¹³⁷

La supervivencia causa-específica es aquélla que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor.¹⁴⁶

Esta supervivencia causa específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible, bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable¹⁴⁸.

Así pues, se ha desarrollado el concepto de supervivencia relativa, que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de la mortalidad en la población general.^{4,150} Tiene como objetivo evitar el sesgo que se produciría al incluir en el análisis el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente, debido a causas que no son el tumor primario. Además, permiten comparar las supervivencias de distintos grupos etarios.

En algunas ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por causa del cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El número de casos registrados durante 22 años de seguimiento ha sido 1.763.

En nuestra serie podemos comprobar cómo han ido aumentando el

número de casos de cáncer de páncreas desde los menos de 200 diagnósticos en el primer quinquenio (1990-1994) hasta los más de 500 en el periodo 2005-2009. Existe disminución en el último periodo que sólo comprende 3 años (2010-2012), por lo que éste no es comparable.

En la serie de la American Cancer Society¹⁵¹ se observa que la frecuencia de presentación de la neoplasia ha aumentado un 0,9% por año en el periodo 2000-2009 entre hombres y mujeres de raza blanca y hombres afroamericanos, mientras que permanece estable en mujeres afroamericanas y en hombres y mujeres de otros grupos étnicos.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

SEXO

Más de la mitad de los pacientes han sido varones (54,11%) frente al 45,89% de las mujeres. Esto representa una relación varones/mujeres de 1,18:1. Este dato concuerda exactamente con el estudio realizado en el Hospital Clinic de Barcelona sobre una muestra de 630 pacientes diagnosticados entre 1990-2003.¹⁵²

En Reino Unido, en el estudio sobre cáncer hepatobiliopancreático de Coupland et al¹⁵³ encuentran una relación entre hombres y mujeres de 1,3:1.

La gran mayoría de los estudios revisados hablan de una mayor incidencia por 100.000 hab./año en varones, aunque hay alguno que encuentra una relación de 1:1.¹⁵⁴

EDAD

La edad media de nuestros pacientes es de 67,42 años, muy similar a la encontrada por autores alemanes y norteamericanos que cifran la edad al diagnóstico entre los 60 y 65 años.^{155,156} En cambio, se aleja del citado estudio llevado a cabo por Coupland et al.¹⁵³ sobre 62.310 pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas en Reino Unido, que establece la edad media en 74 años.

Al comparar nuestra serie con la del SEER¹⁵⁷ (1988-2001), podemos afirmar que la distribución por grupos etarios ha sido prácticamente

superponible (Tabla 67).

Tabla 67.- COMPARACIÓN EDAD ENTRE SIDC Y SEER

EDAD	SIDC (1990-2012)		SEER (1988-2001)	
	NÚMERO	PORCENTAJE	NÚMERO	PORCENTAJE
<30 años	4	0,2	69	0,2
30-39 años	30	1,7	472	1,6
40-49 años	118	6,7	2.010	6,8
50-59 años	276	15,7	4.792	16,1
60-69 años	489	27,7	8.430	28,4
70-79 años	580	32,9	9.650	32,5
>=80 años	266	15,1	4.306	14,5

En ambas series, más del 50% de los diagnósticos se realizan en la séptima y octava década de la vida. La incidencia en menores de 30 años es exactamente igual en porcentaje (0,2%) y más del 80% de los diagnósticos se realizan a partir de los 50 años.

HISTOLOGÍA

Hemos comparado los subtipos histológicos con las últimas revisiones hechas por el SEER.^{157,158} Existe una revisión amplia entre los años 1988 y 2001, que incluye 29.729 casos de cáncer de páncreas, de los que 28.754 (96,7%) corresponden a cáncer de páncreas exocrino. Al comparar nuestra serie con esta primera revisión del SEER, se constata que hay diferencias en cuanto al porcentaje de adenocarcinoma SAI, que es el tipo más frecuente. Esto puede ser debido a que en el estudio del SEER se excluyeron los tumores sin confirmación histológica y en el nuestro se han mantenido para el estudio de supervivencia (Tabla 68).

Tabla 68.- HISTOLOGÍA SEER FRENTE A SIDC.

HISTOLOGÍA	SEER (1988-2001)	SIDC
neoplasia maligna SAI	1,7%	3,5%
carcinoma SAI	8,1%	6,2%
carcinoma de células grandes	0,4%	0,2%
carcinoma indiferenciado	0,7%	0,7%
carcinoma de células pequeñas	0,3%	0,3%
carcinoma papilar	0,5%	0,3%
carcinoma de células escamosas	0,6%	0,2%
adenocarcinoma SAI	70,1%	57,5%
cistoadenocarcinoma	0,8%	1,0%
otras histologías	0,3%	1,8%
adenocarcinoma mucinoso	6,1%	3,4%
carcinoma ductal infiltrante	6,1%	8,2%
carcinoma de células en anillo de sello	0,5%	0,5%
carcinoma de células acinares	0,3%	0,2%
carcinoma adenoescamoso	0,6%	0,4%
tumor sin confirmación histológica	nd	15,5%

El gran abanico de posibles diagnósticos anatomopatológicos hace muy difícil la comparación entre las distintas series publicadas. En un estudio llevado a cabo por el SEER entre los años 2006-2010 se intenta solventar esta cuestión agrupando los carcinomas en carcinoma epidermoide, otros carcinomas (que incluyen los neuroendocrinos), carcinoma inespecífico SAI y adenocarcinomas, que representan el 86% e incluyen los adenocarcinomas SAI, adenocarcinoma mucinoso y el adenocarcinoma ductal infiltrante.¹⁵⁸

LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización tumoral más frecuente encontrada en nuestra serie ha correspondido con la cabeza pancreática en el 46,5% de los casos. El cuerpo y cola de páncreas presentan un porcentaje similar (6,5% vs. 7,5%) y la lesión en sitios contiguos del páncreas se encuentra en un 7,1% de los casos.

Los datos publicados por el SEER¹⁵⁷ presentan un 51,9% de localización en cabeza del páncreas, un 8,5% en cuerpo y un 10,1% en cola de páncreas. La lesión

en sitios contiguos la encuentran en un 7,7% de los casos. Obtienen un 20,7% de localizaciones sin especificar (Tabla 69). Diferencian también localizaciones en el ducto pancreático, en los islotes de Langerhans (porque analiza también los neuroendocrinos) y en otras partes del páncreas, pero supone sólo un 1,2% del total.

Tabla 69.- LOCALIZACIÓN SIDC VS. SEER

LOCALIZACIÓN	SIDC 1990-2012		SEER 1998-2001	
	NÚMERO	FRECUENCIA	NÚMERO	FRECUENCIA
CABEZA PÁNCREAS	819	46,5%	15.540	51,9%
CUERPO PÁNCREAS	115	6,5%	2.525	8,5%
COLA PÁNCREAS	133	7,5%	2.995	10,1%
LESIÓN SITIOS CONTIGUOS PÁNCREAS	125	7,1%	2.277	7,7%
PÁNCREAS SAI	571	32,4%	6.142	20,7%

Estos datos difieren de algunos estudios con gran volumen de pacientes como el de Wasif et al.¹⁵⁹, en el que se obtiene un porcentaje del 85,6% de tumores en la cabeza del páncreas, un 5,1% para el cuerpo y un 9,4% en la cola.

Estas diferencias pueden ser debidas a que en el estudio de Wasif no se incluyen las lesiones de sitios contiguos y a que, tanto en nuestra muestra como en la del SEER, existen un elevado número de casos en los que no se especifica la localización. Además el estudio referido analiza una serie de pacientes intervenidos de carcinoma de páncreas.

Eloubeidi et al.¹⁵⁴ describen el 46,4% de los cánceres de páncreas localizados en la cabeza (en pacientes de raza blanca), lo que concuerda exactamente con nuestros resultados.

Tras el análisis podemos afirmar que la localización más frecuente de los tumores pancreáticos es la cabeza de la glándula.

EXTENSIÓN TUMORAL

Nuestros datos no coinciden con los datos publicados por el SEER¹⁵⁸ entre los años 2003-2009: si bien en ambos estudios la extensión diseminada fue la más frecuente, hay que destacar que, en nuestro estudio, no supera el 50% de los casos (53% vs 48,3%). Llama la atención que sólo un 9% se han detectado en estadio localizado en la serie del SEER frente al 21,1% en la nuestra y esto puede tener implicaciones en la supervivencia, como se explicará más adelante.

Eloubeidi et al¹⁵⁴ encontraron entre un 11,1% y un 13% en extensión localizada, más cerca de los datos del SEER e inferiores a los encontrados por nosotros.

ESTADIO TUMORAL

La base de datos del SIDC con la que hemos trabajado tiene un importante defecto que consiste en que, en el 50,5% de los casos, no se ha establecido el estadio tumoral, suponiendo un total de 890 individuos en estadio “desconocido”. Como se ha comentado varias veces, no se ha podido revisar la clasificación por estadios debido a que la base de datos no aporta ni el tamaño, ni la afectación ganglionar.

Por esta razón, se reclasificaron los estadios eliminando los desconocidos, obteniéndose 59,6% en estadio IV, 13,5% en estadio III, un 22% en estadio II y un 4,9% en el estadio I.

La serie del SEER referente al periodo 1988-2001¹⁵⁷ diagnostica el 18,8% de los casos en estadio desconocido (frente al 50,5% de la nuestra). La suma de diagnósticos en estadio Ia y Ib no llega al 3,5% algo inferior a la nuestra (4,9%). Lo más destacable es que, mientras que en la serie americana tan solo un 8,4% de los tumores se encuentra en un estadio II, en nuestro estudio casi se triplica esta cifra diagnosticándose un 20%. Estas diferencias podrían ser debidas al alto número de diagnósticos en estadio desconocido en nuestros datos o a que, efectivamente, se han diagnosticado en estadios más precoces de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Del total de enfermos que recibieron algún tipo de gesto quirúrgico (33,4%), sólo consta que haya recibido algún tipo de tratamiento adyuvante el

38,3%. Esto contrasta con la serie de Fabregat et al.¹³¹ que contabiliza tratamientos adyuvantes en el 60% de los pacientes resecaados.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tan sólo un 33% de nuestros pacientes fueron candidatos a algún tipo de actuación quirúrgica. El SIDC no maneja la variable del tipo de intervención (curativa o paliativa) y el tipo de resección practicada, datos que, a nuestro entender, debían ser incluidos en los próximos registros para el cáncer de páncreas para realizar un mejor análisis de los resultados de los tratamientos.

Estos datos son inferiores a los expresados por Abraham et al.¹⁶⁰ que estudia una serie de 20.312 pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas, de los cuales 7.585 se intervienen con intención curativa, lo que representa el 37% del total.

Por el contrario, son superiores al estudio del NCDB¹⁶⁹ durante el periodo 1992-1998 en el que sólo un 15,4% se beneficiaron de tratamiento quirúrgico.

Quizá la explicación a esta gran variabilidad obedezca a las muchas dudas que se tienen en los Comités de Tumores sobre el tratamiento adecuado para esta enfermedad o que, simplemente, durante muchos años, la decisión del tratamiento quirúrgico no haya sido individualizada por estos Comités de Tumores. Probablemente no faltemos a la verdad al señalar que, el diagnóstico de cáncer de páncreas exocrino, lleva al clínico a la sensación de que poco o nada se puede hacer para detener el inexorable curso de la enfermedad.

ANÁLISIS BIVARIANTE

Hemos encontrado pocos estudios para relacionar que hagan análisis bivariente, ya que la mayor parte se dedican al estudio de supervivencia, objetivo también de nuestro trabajo. No obstante hemos querido destacar algunos datos que pueden ser de interés:

En cuanto a la comparación entre la edad y el sexo, en nuestra serie hemos encontrado que la edad media al diagnóstico es menor en hombres que en mujeres (65 años frente a 69 años) y que la frecuencia de cáncer de páncreas es superior en hombres durante la 7ª década, invirtiéndose este dato en favor de las

mujeres durante la 8ª y 9ª décadas.

Estos datos concuerdan con el estudio de Cronin-Fenton et al¹⁶¹ llevado a cabo en Dinamarca sobre 2.968 casos de cáncer de páncreas diagnosticados entre los años 1998-2009. En dicho trabajo se afirma que la edad de diagnóstico en las mujeres es superior a la de los hombres.

En cuanto al tipo histológico es el adenocarcinoma el más frecuente en todos los grupos de edad y en la práctica totalidad de las publicaciones. En nuestro entorno destaca el ya citado estudio de Soriano-Izquierdo et al¹⁵², registro del Hospital Clínic de Barcelona, que coincide prácticamente con el nuestro en relación con la edad y mayor frecuencia en el diagnóstico anatomopatológico.

Si bien el tratamiento paliativo es el más frecuente en la mayor parte de los estudios, cabe destacar que los tratamientos con intención curativa, basados en la combinación de cirugía y tratamientos adyuvantes, se dan con mayor frecuencia en los pacientes menores de 65 años. En el reciente estudio de Distler et al¹²⁰, de 195 pacientes que fueron intervenidos con intención curativa, tan solo 21 pacientes eran mayores de 65 años.

Si comparamos la localización del tumor y el estadio tumoral, Soriano et al¹⁵² encuentran, al igual que nosotros, diferencias estadísticamente significativas y el número de diagnósticos en estadio IV es claramente inferior en los tumores de cabeza de páncreas en relación con el cuerpo y la cola.

ESTUDIO DE MORTALIDAD

Para realizar el estudio de mortalidad hemos tenido en cuenta la mortalidad específica que se define como la debida a progresión del tumor y que reduce nuestro tamaño muestral a 1.569 individuos.

Se han eliminado, por tanto, todos aquellos en los que la causa de la muerte no han sido complicaciones clínicas relacionadas con el tumor, así como aquellos de los que no hay información o se desconoce su situación vital.

A nivel mundial, el número de casos diagnosticados al año es muy similar a la mortalidad (278.684 casos nuevos en 2008 frente a 266.669 fallecidos).¹

A pesar de todos los avances en el diagnóstico y el tratamiento en centros de referencia, el cáncer de páncreas se sitúa en el decimoquinto lugar en incidencia en España y en el quinto en cuanto a mortalidad.

De hecho, se sigue observando un aumento de la mortalidad por cáncer de páncreas durante el periodo 1997-2006, junto con otros tipos de tumores, como intestino delgado, colon, recto y melanoma.

En nuestro estudio, al final del análisis en 2012, contamos con una población de 1.569 individuos de los que han fallecido el 78% y sólo están vivos el 22%.

Según los datos que ofrece el Instituto de Salud Carlos III¹⁶², la tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes para la CAM es de 9,35. Con respecto al resto del país, se sitúa por debajo de la media (9,66) y por encima de Andalucía (8,23), Castilla-La Mancha (8,44), Comunidad Valenciana (9,07) y Murcia (9,28).

En Europa, según publican Malvezzi et al¹⁶³, la tendencia en la mortalidad de todos los tumores está disminuyendo, salvo en el cáncer de pulmón en las mujeres y el cáncer de páncreas en los hombres. De hecho, el cáncer de páncreas (siempre de acuerdo con estos autores) ha llegado a convertirse en la cuarta causa de mortalidad en ambos sexos.

En nuestra serie, más del 90% de pacientes con seguimientos de diez años han fallecido, lo que confirma la alta letalidad de este tipo de tumores. Se observa una disminución en la mortalidad al 79,5% en el periodo 2005-2009 y al 47,4% en el 2010-2012 pero el seguimiento no ha completado los diez años.

Se han encontrado diferencias en cuanto a mayor mortalidad en el grupo de 65 años o más, en la histología en relación con los “tumores sin confirmación histológica”, en los tumores localizados en sitios contiguos del páncreas, en el estadio y extensión tumoral.

En el tipo de tratamiento, la combinación de cirugía y otros tratamientos ha obtenido las menores cifras de mortalidad, no siendo estas diferencias atribuidas al azar.

No se han encontrado diferencias en la mortalidad en relación con el sexo. Las diferencias establecidas en otros estudios en la mortalidad en función de la

raza¹⁵¹, no han podido ser estudiadas debido a que no se han registrado como variables en la base de datos.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global de los pacientes con cáncer de páncreas en nuestro estudio ha sido superior a la publicada por la mayoría de autores (Tabla 70).

Tabla 70.- COMPARACION SUPERVIVENCIA EN DISTINTAS SERIES

ESTUDIO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA		
	AL AÑO	A LOS CINCO AÑOS	A LOS DIEZ AÑOS
SDIC	31%	7%	6%
SEER	21,1%	3,5%	2,6%
Alghamdi et al ¹⁶⁴	39%	10%	-
David et al ¹⁶⁵	19,1%	4,1%	-
EUROCARE5	22,2%	5,2%	4,2%

Es superior a la del SEER, sobre todo la calculada al año, con una supervivencia mayor en casi 10 puntos porcentuales y menor que la publicada por Alghamdi et al.¹⁶⁴, que la cifra en un 39% al año y un 10% a los 5 años, con una mediana de supervivencia de 6,9 meses.

En Francia, el estudio publicado por David et al.¹⁶⁵, que recoge 2.986 casos de cáncer de páncreas durante el periodo 1975-2005, encuentra supervivencias similares al SEER con un 19,1% al año y 4,1% a los cinco años.

El EUROCARE 4⁵ expone supervivencias del 22,2% al año, 5,2% a los cinco años y un 4,2% a los diez años.

Una explicación a estas diferencias podría ser que, como veremos más adelante, en la muestra de la base de datos de la CAM se han diagnosticado en estadio localizado el 21,5% del total de neoplasias, mientras que en la base de

datos del SEER se diagnosticaron en estadio localizado apenas un 10% del total (9,88%).

Otra de las razones que explicaría este mejor diagnóstico en extensión localizada de la enfermedad, pudiera estar en relación con el avance y desarrollo de las técnicas de imagen, ya que el estudio del SEER se desarrolla entre 1988 y 2001, el de David et al. acabó en 2005 y el nuestro comprende el periodo 1990-2012.

La mayor centralización de tratamientos, tanto quirúrgicos como no, en hospitales con equipos multidisciplinares, parece contribuir también a la mejora de las cifras de supervivencia.

No obstante, el SEER¹⁵⁸ comunica supervivencias al año durante el periodo 2005-2009 superiores al 25% y llegan casi al 30% en el año 2008, casi idénticas a las encontradas en nuestro estudio.

SUPERVIVENCIA Y SEXO

Hemos observado que la mediana del tiempo de supervivencia es mayor en las mujeres que en los hombres (5,51 vs 5,96 meses), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

David et al.¹⁶⁵ sí encuentran en su estudio diferencias estadísticamente significativas en cuanto a que la mediana de supervivencia es mayor en mujeres que en hombres.

SUPERVIVENCIA Y EDAD

Tras el análisis de los datos que nos proporciona el Registro de Tumores de la CAM, podemos afirmar que la supervivencia de los pacientes menores de 65 años es significativamente mayor que la de aquéllos que tienen 65 años o más. Llama la atención que la supervivencia a los diez años se sitúa en cifras cercanas al 10%.

Esta afirmación concuerda también con el estudio de David et al.¹⁶⁵ que encuentran, de igual modo, diferencias estadísticamente significativas en pacientes menores de 65 años en cuanto a supervivencia global.

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

Al comparar la supervivencia y la histología encontramos que el menor número de casos en nuestra serie y la gran variabilidad de diagnósticos anatomopatológicos nos obligó a agrupar en adenocarcinomas todos los casos de adenocarcinoma ductal, los de carcinoma SAI y adenocarcinoma SAI. No obstante, como podemos observar en la Tabla 71, las supervivencias estimadas que da el SEER para el conjunto de adenocarcinomas están en consonancia con nuestra revisión e incluso podríamos afirmar que son ligeramente superiores en probable relación con el mayor porcentaje de diagnósticos en extensión localizada.

Un dato a destacar es que la peor supervivencia a los 10 años dentro del grupo de adenocarcinomas del SEER la presenta el adenocarcinoma SAI (1,5%), incluso más baja que el carcinoma indiferenciado (5,1%).

Tabla 71.- COMPARACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

SUPERVIVENCIA ACUMULADA						
HISTOLOGÍA	AL AÑO		A LOS CINCO AÑOS		A LOS DIEZ AÑOS	
	SIDC	SEER	SIDC	SEER	SIDC	SEER
Neoplasia Maligna SAI	23%	19,5%	5%	6,5%	5%	5,1%
Adenocarcinoma	33%	12,5-40,1%	7%	2,3%-7,1%	6%	1,5-5,9%
Cistoadenocarcinoma	62%	64,7%	53%	47,3%	53%	43,0%
Otras histologías	53%	39,9%	25%	13,6%	25%	11,5%
Adenocarcinoma mucinoso	39%	21,5%	13%	4,6%	13%	2,5%

En el análisis de la neoplasia maligna SAI observamos una supervivencia similar a los 5 y 10 años y un mejor dato al año en la serie del SIDC.

En el caso del cistoadenocarcinoma, la supervivencia es prácticamente idéntica al año y ligeramente superior a los 5 y 10 años para nuestra serie. Podemos afirmar que alrededor del 50% de los cistoadenocarcinomas sobreviven a los 10 años.

Es en el adenocarcinoma mucinoso donde existe mayor discrepancia entre nuestros resultados y los del SEER obteniéndose supervivencias del 13% a los 10 años, muy superior al 2,5% informado por el organismo norteamericano. En un estudio austríaco liderado por Stotz et al¹⁶⁶ sobre 400 pacientes tratados entre los años 2004 a 2010, no se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia entre el adenocarcinoma ductal y el mucinoso.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Si comparamos nuestros resultados con los de Simard et al.¹⁶⁷, que publica en el año 2007 una revisión sobre la supervivencia a 5 años de distintos tipos de tumores, vemos que las cifras son muy parecidas a las nuestras en la extensión localizada y regional. En el caso de la supervivencia en la extensión diseminada es superior aunque refleja porcentajes inferiores al 2% (Tabla 72).

Analizando los datos que aporta Simard, que divide el periodo 1992-2007 en tres (1992-1995, 1996-1999 y 2000-2007), se observa un aumento de la supervivencia en el último periodo, correspondiendo a éste los porcentajes más altos expresados en la tabla anterior.

Quizá esto pueda explicar también las diferencias que existen en función de una mayor supervivencia en el periodo 2003-2009 del SEER¹⁵⁸, que puede coincidir con la mayor especialización y centralización del tratamiento de este tipo de tumores en hospitales de referencia.

Tabla 72.- SUPERVIVENCIA EN RELACION CON LA EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSION TUMORAL	SUPERVIVENCIA ACUMULADA A LOS 5 AÑOS		
	SIDC (1990-2012)	SIMARD (1992-2007)	SEER (2003-2009)
LOCALIZADO	18%	15,5 - 21.3%	24,1%
REGIONAL	7%	6,3-8,9%	9%
DISEMINADO	1%	1,6-1,9%	2%

SUPERVIVENCIA Y ESTADIO

En nuestra muestra, llama la atención que la mediana de supervivencia en el estadio I es de 177 meses y cae bruscamente a 16 meses en el estadio II. La mediana es de 10 meses en el estadio III y prácticamente idéntica en el estadio IV y en el desconocido (4,1 frente a 4,8 meses). Ruiz-Tovar et al.¹⁶⁸ presentan en su estudio medianas de supervivencia para el estadio I de 101 meses y para el II de 20 meses, cifras más parecidas a las encontradas en nuestro estudio.

Bilimoria et al.¹⁶⁹ estudiaron los pacientes con cáncer de páncreas recogidos en el NCDB en Estados Unidos durante el periodo 1992-1998 y encontraron 121.713 pacientes de los que 21.512 (15,4%) fueron tratados quirúrgicamente y 100.201 (86,6%) con tratamientos no quirúrgicos. La comparación se expresa en la Tabla 73.

Tabla 73.- COMPARACIÓN ENTRE SUPERVIVENCIA Y ESTADIO TUMORAL

ESTADIO TUMORAL	SUPERVIVENCIA ACUMULADA			
	AL AÑO		A LOS CINCO AÑOS	
	SIDC	NCDB	SIDC	NCDB
ESTADIO I	92%	40,6-44,4%	71%	11,7-13,6%
ESTADIO II	66%	36,1-40,9%	30%	5,1-6,5%
ESTADIO III	51%	30,2%	9%	2,7%
ESTADIO IV	22%	2,5%	3%	0,7%
DESCONOCIDO	28%	n.d.	8%	n.d.

La explicación que damos a estas diferencias es que en nuestra muestra se han clasificado el 50,5% en estadio desconocido y a que, probablemente, si se enrolaran todos estos pacientes en su grupo correspondiente, la supervivencia por estadios se aproximaría mucho más a las series publicadas. Además, se ha demostrado en nuestro estudio que en la CAM se han diagnosticado más tumores con extensión localizada con respecto a lo expresado por el SEER.¹⁵⁷

Sí que damos valor a la supervivencia por extensión tumoral que ha quedado en rango con las series comparadas. Por eso insistimos en el valor de un correcto registro de los estadios para la comparación de resultados.

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

En la Tabla 74 se comparan las supervivencias obtenidas en nuestra muestra en relación con la topografía tumoral el estudio del SEER¹⁵⁷ entre el 1998-2001.

Tabla 74.- COMPARATIVA SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

LOCALIZACIÓN TUMORAL	SUPERVIVENCIA ACUMULADA					
	AL AÑO		A LOS CINCO AÑOS		A LOS DIEZ AÑOS	
	SIDC	SEER	SIDC	SEER	SIDC	SEER
CABEZA PÁNCREAS	37%	27,2%	10%	5,1%	8%	3,7%
CUERPO PÁNCREAS	30%	19,0%	7%	4,8%	7%	3,7%
COLA PÁNCREAS	27%	19,0%	18%	7,2%	9%	6,0%
LESION SITIOS CONTIGUOS PÁNCREAS	19%	17,5%	4%	3,2%	4%	2,2%
PÁNCREAS SAI	25%	15,7%	2%	2,9%	2%	2,2%

Como podemos observar, las supervivencias más altas al año, en ambos estudios, las presentan los tumores de cabeza de páncreas. Le siguen los de cuerpo y cola con un porcentaje similar entre ambos en las dos series, aunque la supervivencia es más alta en la nuestra. En el caso del SEER, las supervivencias peores se obtienen en las lesiones de sitios contiguos del páncreas y en la de la CAM en el páncreas SAI.

Las supervivencias más bajas a los 10 años se obtienen, en los dos grupos, en las lesiones contiguas del páncreas y en el páncreas SAI. A los diez años las supervivencias de los localizados en cabeza y cuerpo de páncreas son muy similares cuando no idénticas (SEER). Llama la atención que los localizados en la cola pasan a ser los de mayor supervivencia acumulada, con cifras que oscilan

entre el 6% del SEER y el 9% de nuestro estudio.

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Las diferentes y múltiples asociaciones en el tratamiento del cáncer de páncreas hacen difícil la comparación de nuestra serie con otros estudios. La supervivencia más alta al año se ha producido en aquellos pacientes que han recibido cirugía y otro tratamiento y se cifra en un esperanzador 64%, frente al 43% que sólo recibieron cirugía o al 37% de los que recibieron quimioterapia más otro tratamiento no quirúrgico.

Lamentablemente, todas estas supervivencias disminuyen drásticamente a los cinco años, superando la cirugía sola a la combinada (17% frente a 14%) y cayendo la supervivencia de los que fueron tratados con quimioterapia sola o combinada a un 4%.

A los diez años sólo sobreviven el 13-14% de los que han recibido algún gesto quirúrgico y han muerto el 100% de los que recibieron tratamiento paliativo o quimioterapia aislada.

Al comparar nuestro estudio con el de Nienhuijs et al¹⁷⁰ sobre 30.025 pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas en Holanda, vemos que obtienen supervivencias al año tras la resección de entre un 51-63% siendo similar a la nuestra en el apartado de combinación de cirugía asociada a tratamiento adyuvante (64%).

Coincidimos con Fabregat et al¹³¹ en que el único tratamiento que ha demostrado aumentar la supervivencia de forma significativa es la cirugía. La administración combinada de cirugía y nuevos tratamientos adyuvantes parece ser actualmente la “piedra angular” en la consecución de la curación de esta enfermedad.

Aunque la supervivencia de los pacientes que han sido sometidos a cirugía es el triple de la de aquéllos que no pasaron por el quirófano, nuestros resultados muestran unos decepcionantes 12 meses de supervivencia tras tratamiento quirúrgico, por lo que asumimos queda mucho camino que recorrer en el tratamiento quirúrgico de esta desconcertante enfermedad.

MODELO DE COX

El objetivo del modelo de Cox es estudiar y ponderar los factores que pueden actuar como pronósticos con respecto a la variable de salida que, en nuestro caso, es la expectativa de vida.

El modelo pretende establecer una relación entre una variable de riesgo y el efecto de otras variables independientes, explicando cambios en esta función de riesgo.

Nosotros hemos utilizado el análisis multivariante (regresión logística múltiple), que es el más parecido a la regresión de Cox.

En la regresión logística, la variable independiente ha de ser binaria. En nuestro caso queremos ver cómo interactúan las distintas variables que pueden tener efecto en la supervivencia desde el diagnóstico hasta completar el tratamiento.¹⁴⁶

Se pretende estudiar todas las variables consideradas en el análisis que mostraron una $p < 0,25$ y ver si, en realidad, tienen impacto en la supervivencia.

La ventaja del método es que es muy preciso aunque muy laborioso, puesto que su estabilidad se afecta por diferencias muy pequeñas.

Se emplea desde hace relativamente poco tiempo a la hora de estudiar la supervivencia.¹⁴⁶

EDAD Y SEXO

La edad se comporta en nuestro estudio como un factor independiente tras el análisis ajustado.

El hecho de pertenecer al grupo etario de 65 y más años se ha comportado como un factor pronóstico negativo de la expectativa de vida en comparación con los menores de esa edad. Coincidimos con el estudio presentado por la Universidad de Texas "M.D. Anderson Cancer Center"¹⁷¹, si bien su corte de edad es algo inferior al nuestro (\leq y $>$ 60 años) y los datos podrían ser debidos al azar, ya que no obtienen relevancia estadísticamente significativa (OR=1,3; IC95%= 0,7-2,2; $p=0,38$).

En nuestra primera regresión de Cox hemos seleccionado la variable sexo como potencial factor pronóstico, ya que obtuvo un valor de $p < 0,250$ en el estudio bivariado realizado mediante el método Log Rank¹⁴². No ha resultado

estadísticamente significativa, aunque ha estado cerca de obtenerla. La referencia es el sexo masculino (sexo femenino OR=0,877; IC95%= 0,75 -1,01; p=0,07).

Datos similares nos aporta un estudio retrospectivo, realizado por el Departamento de Oncología de la Clínica Mayo en EEUU¹⁷², sobre 1.186 pacientes con cáncer de páncreas exocrino, diagnosticados entre abril del 2003 y noviembre del 2007. La referencia es el sexo masculino (sexo femenino OR=1,09; IC95%= 0,78-1,53; p=0,61). Como puede observarse, al igual que en nuestro trabajo, tampoco han obtenido significación estadística. Las otras variables de su modelo de análisis multivariante han sido el lugar donde fueron tratados, estado civil y edad. Es en la variable edad donde los estudios coinciden, tanto por el mismo corte utilizado (\leq y $>$ 65 años) como también en el resultado obtenido, considerando como referencia a los menores o igual a 65 años (mayores de 65 años OR=4,98; IC95%= 1,69-15,02; p=0,003).

Hay que destacar que el estudio llevado a cabo por la Clínica Mayo¹⁷², ha sido realizado en pacientes afectos de cáncer pancreático irreseccable. A pesar de ello nos hemos comparado, ya que cabe recordar que, en nuestra población, la gran mayoría de cánceres no son sometidos a ningún tipo de gesto quirúrgico (67%).

A su vez, nuestros datos difieren de dos grandes estudios: en primer lugar, del obtenido en el M.D. Anderson¹⁷¹, que concluye que el sexo masculino es un factor pronóstico negativo de la expectativa de vida versus el sexo femenino (referencia mujer, (hombre OR=1,8; IC95%= 1,0-3,1; p=0,039)). Y, en segundo lugar, del llevado a cabo por Wray CJ et al.¹⁷³, que obtiene datos que indican que el sexo femenino, en referencia al masculino, tiene un 16% más de posibilidades de sobrevivir (OR=0,84; IC95%= 0,73-0,97; p=0,02).

HISTOLOGIA

En cuanto a la histología, los resultados de nuestro estudio coinciden con los obtenidos por el centro para la investigación del cáncer Chao Family Comprehensive Cancer Center¹⁷⁴, de la Universidad de California. Tras el estudio de una serie de 15.296 casos de cánceres pancreáticos obtenidos del Registro de Cáncer de California (2000-2007), obtienen que la histología se comporta como un factor pronóstico independiente, en el que el tipo histológico mucinoso (n=880)

se asocia a mejor supervivencia en el análisis multivariante, tomando como referencia al adenocarcinoma (n=10.186) (Tabla 75).

Comparado con casos de adenocarcinoma, los tumores mucinosos tenían 16% más posibilidades de sobrevivir (OR= 0,84; IC95 %: 0,77-0,90; P <0,0001) en un análisis de supervivencia multivariante de Cox, después de ajustar por edad, sexo, extensión, tratamiento, nivel socioeconómico y raza. Al hacer la comparación con este estudio, hay que matizar que ellos incluyen como “mucinosos” todos los cistoadenocarcinomas (códigos 84703, 84713, 84723 y 84733), así como el adenocarcinoma mucinoso y al adenocarcinoma productor de de mucina (códigos 84803 y 84813). Estos dos últimos han sido agrupados en nuestro estudio y diferenciados de los cistoadenocarcinomas.

Al igual que en la investigación llevada a cabo por el Chao Family Comprehensive Cancer Center, hemos comparado todas las histologías frente al “adenocarcinoma”.

En nuestro primer modelo, los pacientes con adenocarcinoma mucinoso no se asociaron a mejor supervivencia, aunque rozaron la significación estadística con respecto al adenocarcinoma (OR: 0,65; IC95 %: 0,43-1,00; p=0,05); datos resultantes tras ajustar por las variables de sexo, edad, extensión tumoral, tratamiento e histología.

En el segundo modelo y, tras ajustar por las variables mencionadas, excepto por la variable sexo, podemos afirmar que el tener un adenocarcinoma mucinoso versus adenocarcinoma ductal, es un factor predictivo positivo de la expectativa de vida, obteniendo un 36% más de posibilidad de supervivencia (OR= 0,64; IC95%: 0,42-0,98; p =0,041), porcentaje mayor que el registrado por la Universidad de California.¹⁷⁴

Tabla 75.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN DE COX. COMPARATIVA ENTRE LA UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA Y EL SIDC. SUBTIPO HISTOLÓGICO.

Subtipo Histológico	UNIVERSIDAD CALIFORNIA ¹⁷⁴	SIDC
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Adenocarcinoma	1.00 (referencia)	1.00 (referencia)
Mucinoso	0,84 (0,77-0,90)	0,64 (0,42-0,98)
TMPI	0,19 (0,10-0,35)	-
Endocrino	0,28 (0,25-0,32)	-

EXTENSIÓN

La extensión tumoral regional y diseminada, que en nuestra serie se ha comportado como un factor pronóstico negativo, coincide en líneas generales con lo publicado por múltiples estudios.^{173,175,176} En todos ellos, al igual que en el nuestro, se ha tomado como referencia la extensión tumoral localizada (Tabla 76).

Tabla 76.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN DE COX. COMPARATIVA ENTRE ESTUDIOS EN RELACION A LA EXTENSIÓN TUMORAL.

Estudios	Extensión tumoral				
	Localizado	Regional		Diseminado	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
SIDC	Referen.	1,44 (1,15-1,80)	p=0,001	2,14 (1,68-2,72)	p<0,001
Wray et al ¹⁷³	Referen.	0,99 (0,80-1,22)	p=0,93	2,11 (1,73-2,59)	p<0,001
Zell et al ¹⁷⁵	Referen.	1,31 (1,23-1,39)	p≤0,05	2,30 (2,16-2,46)	p≤0,05
Fesinmeyer et al ¹⁷⁶	Referen.	1,17(1,12-1,22)	p<0,001	2,43(2,33-2,54)	p<0,001

Resultados muy similares a los nuestros son los obtenidos por la Universidad de Irvine, en California¹⁷⁵, sobre un estudio realizado en 17.326 pacientes afectos de adenocarcinoma pancreático del registro de cáncer de California, durante el periodo comprendido entre 1989 y 2003. En el análisis multivariante, los pacientes con cáncer regional y diseminado, en comparación con los pacientes con cáncer en extensión localizada, presentan una odds ratio (OR) de 1,31 ($p < 0,05$) y 2,30 ($p < 0,05$), respectivamente (Tabla 76).

Como ya hemos mencionado, son datos casi superponibles a los nuestros: en el primer modelo, la extensión regional presenta una OR de 1,44 ($p = 0,001$) y en el segundo (sin la variable sexo), una OR de 1,43 ($p = 0,002$), en referencia a la extensión localizada.

Para la extensión diseminada, en ambos modelos de análisis multivariante realizados en nuestro trabajo de investigación, se obtiene una OR de 2,14 ($p < 0,001$).

Los resultados obtenidos por el SEER¹⁷⁶, durante el periodo 1973-2000, tras el análisis de un total de 31.357 pacientes afectos de adenocarcinomas pancreáticos, son similares a los nuestros. En este trabajo se demuestra que la extensión es un factor pronóstico independiente y que los sujetos en extensión regional presentan 1,17 veces más riesgo de fallecer que aquellos con una extensión localizada ($p < 0,001$; IC 95%: 1,12-1,22). El riesgo de fallecimiento de aquellos pacientes con cáncer en extensión diseminada, versus a los localizados es superior al obtenido por nosotros, con una OR de 2,43, IC95%: 2,33-2,54 y de 2,14 (IC95%: 1,68-2,72), respectivamente.

Una mención especial, por su singularidad, merece el resultado del grupo científico de Wray et al.¹⁷³ Este trabajo fue llevado a cabo por la Escuela Médica de Houston de la Universidad de Texas con 1.039 pacientes con adenocarcinoma de páncreas, durante los años 1998-2010. Y llama la atención porque la extensión regional se presentó como un factor protector versus los pacientes que al diagnóstico presentaban una extensión localizada. No obstante, estos datos no son valorables, ya que no obtuvieron en su modelo de Cox ajustado por edad, sexo y raza, la significación estadística (OR: 0,99, IC95%: 0,80-1,22).

TRATAMIENTO

A la hora de comparar cómo influyen los diferentes tratamientos en los pacientes afectos de cáncer pancreático exocrino, nuestro estudio adolece de la especificación del tratamiento quirúrgico empleado (si es con intención paliativa o curativa) y de la extensión de las resecciones practicadas. Por tanto, no ha sido posible compararnos con la mayor parte de los trabajos publicados que sí cuentan con este tipo de información. Aprovechamos para reiterar la necesidad de ajustar los datos requeridos en los registros de tumores para que los estudios puedan compararse y posibilitar avances en el tratamiento de la enfermedad.

Cress et al¹⁷⁷ publican en el año 2006 un estudio sobre 10.612 pacientes con adenocarcinoma pancreático con datos obtenidos del Registro de Cáncer de California entre los años 1994 y 2000. La diferencia con nuestro estudio es que todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas, pero aun así nos comparamos con ellos dado que el 76,9% de nuestros pacientes fueron etiquetados como adenocarcinoma de páncreas.

Como puede apreciarse en la Tabla 77, ambos estudios han tomado como referencia el tratamiento quirúrgico como monoterapia: se puede concluir que la cirugía asociada a otros tratamientos resulta ser un factor protector de la expectativa de vida, al compararlo con el tratamiento quirúrgico sin adyuvancia.

Tabla 77.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN DE COX. COMPARATIVA ENTRE EL ESTUDIO DE CRESS ET AL.¹⁷⁷ Y EL SIDC. TRATAMIENTOS.

Tratamientos	Cress et al. ¹⁷⁷		SIDC	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Cirugía sola	Referencia		Referencia	
Quimioterapia sola	0,81 (0,70-0,95)	p≤0,05	0,80 (0,58-1,12)	p=0,21
Cirugía asociada a otros tratamientos	0,59(0,52-0,67)	p≤0,05	0,66(0,50-0,86)	P=0,002

En el estudio de Cress et al¹⁷⁷, las posibilidades de sobrevivir de los pacientes con cáncer pancreático sometidos a tratamiento quirúrgico asociado a otras terapias son un 41% más que los tratados con cirugía sola. En el nuestro ha sido algo inferior (34% más) (OR: 0,59, IC95%: 0,52-0,67, y OR: 0,66, IC95%: 0,50-0,86, respectivamente) (Tab.la 77).

Si bien en ambos estudios el tratamiento con quimioterapia, como única terapia, se presenta como un factor protector de la expectativa de vida versus aquellos sometidos a cirugía como monoterapia, estos resultados solo son valorables en el caso de la población de Cress et al¹⁷⁷ ya que, en nuestro caso, no ha llegado a obtener la relevancia estadística OR: 0,81, IC95%: 0,70-0,95 y de 0,80, IC95%: 0,58-1,12, respectivamente.

1ª La edad media de los pacientes de nuestra población ha sido de $67,42 \pm 12,1$ años.

2ª Las características que más frecuentemente hemos encontrado en el tumor han sido: adenocarcinoma SAI, localizado en la cabeza del páncreas, con extensión diseminada, en estadio tumoral desconocido y que no recibe tratamiento quirúrgico. El cáncer de páncreas exocrino más frecuentemente diagnosticado en la CAM respondería a estas características.

3ª Se han obtenido supervivencias sensiblemente superiores a las publicadas en otras series, probablemente debido al mayor porcentaje de diagnósticos en estadio localizado.

4ª La cirugía asociada a otros tratamientos consigue medianas de supervivencia cercanas a los 16,5 meses, lo que significa casi triplicar la mediana de supervivencia global para todos los cánceres de páncreas estudiados.

5ª Se han mostrado como factores pronósticos negativos:

- Edad de 65 o más años.
- Estadio tumoral III, IV y desconocido.
- Extensión regional y diseminada.
- Tumor sin confirmación histológica.
- Tratamiento paliativo.

6ª Los factores pronósticos positivos son el diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma mucinoso y el tratamiento quirúrgico asociado a otro tratamiento adyuvante.

- ¹ Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 23/10/2012.
- ² Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
- ³ Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
- ⁴ Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, and the EURO CARE Working Group. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v128-149.
- ⁵ Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007;8:773-83.
- ⁶ Yeo TP, Lowenfels AB. Demographics and epidemiology of pancreatic cancer. *Cancer J.* 2012;18:477-84.
- ⁷ López Serrano A. Risk factors and early diagnosis of pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:382-90.
- ⁸ Bosetti C, Bravi F, Turati F, Edefonti V, Polesel J, Decarli A, et al. Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2013;23:124-8.
- ⁹ Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2696-707.
- ¹⁰ Tognon G, Nilsson LM, Lissner L, Johansson I, Hallmans G, Lindahl B, et al. The mediterranean diet score and mortality are inversely associated in adults living in the subarctic Region1-3. *J Nutr.* 2012;142:1547-53.

- 11 Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, Biermann K, Offerhaus GJ, Krak N, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet.* 2013;50:59-64.
- 12 Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer. *Curr Prob Surg* 1999;36:57-152.
- 13 Lynch HT, Brand RE, Deters CA, Shaw TG, Lynch JF. Hereditary pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2001;1:466-71.
- 14 Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013;62:339-47.
- 15 Zanet E, Berretta M, Benedetto FD, Talamini R, Ballarin R, Nunnari G, et al. Pancreatic Cancer in HIV-Positive Patients: A Clinical Case-Control Study. *Pancreas.* 2012;4:1331-5.
- 16 Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1271:37-43.
- 17 Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:948-60.
- 18 Tranah GJ, Holly EA, Wang F, Bracci PM. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *BMC Cancer.* 2011;11:138.
- 19 Zhou J, Wellenius GA, Michaud DS. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer among non-smokers: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2012;69:853-7.
- 20 Handra-Luca A. A and B Blood Group Antigens in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *Oncology.* 2012;84:141-9.

- 21 Chiu CC, Huang CC, Chen YC, Chen TJ, Liang Y, Lin SJ, et al. Increased Risk of Gastrointestinal Malignancy in Patients with Diabetes Mellitus and Correlations with Anti-Diabetes Drugs: A Nationwide Population-based Study in Taiwan. *Intern Med.* 2013;52:939-46.
- 22 Sahin IH, Shama MA, Tanaka M, Abbruzzese JL, Curley SA, Hassan M, et al. Association of diabetes and perineural invasion in pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2012;1:357-62.
- 23 Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas.* 2013;42:198-201.
- 24 Gou S, Cui P, Li X, Shi P, Liu T, Wang C. Low Concentrations of Metformin Selectively Inhibit CD133(+) Cell Proliferation in Pancreatic Cancer and Have Anticancer Action. *Plos One.* 2013;8:e63969.
- 25 Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer.* 2011;11:20.
- 26 Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery.* 2013;153:357-64.
- 27 Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP.* 2011;12:26-31.
- 28 Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev.* 2003;27:87-93.
- 29 Dobrila-Dintinjana R, Vanis N, Dintinjana M, Radić M. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma. *Coll Antropol.* 2012;36:1063-7.
- 30 Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:157-88.
- 31 Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery.* 2012;152:S43-9.

- ³² Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000. p. 219-50.
- ³³ Kuopio T, Ekfors TO, Nikkanen V, Nevalainen TJ. Acinar cell carcinoma of the pancreas. Report of three cases. *APMIS*. 1995;103:69-78.
- ³⁴ Bhosale P, Balachandran A, Wang H, Wei W, Hwang RF, Fleming JB, et al. CT imaging features of acinar cell carcinoma and its hepatic metastases. *Abdom Imaging*. 2012 Dec 13 (Epub ahead of print)
- ³⁵ Glick RD, Pashankar FD, Pappo A, Laquaglia MP. Management of pancreatoblastoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34 Suppl 2:S47-50.
- ³⁶ Bramis K, Petrou A, Papalambros A, Manzelli A, Mantonakis E, Brennan N et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: report of a case and management reflections. *World J Surg Oncol*. 2012;10:51.
- ³⁷ King JC, Ng TT, White SC, Cortina G, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1864-8.
- ³⁸ Fasanella KE, McGrath K. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23:35-48.
- ³⁹ Verbeke CS. Endocrine tumours of the pancreas. *Histopathology*. 2010;56:669-82.
- ⁴⁰ Heitz U, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y. Tumors of the endocrine pancreas. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. IARC WHO Classification of Tumours, No 8 Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Press. Lyon 2004. p. 175-207.
- ⁴¹ Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery*. 2012;152:965-74.

- ⁴² Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150:75-82.
- ⁴³ Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010:13-14.
- ⁴⁴ García F, Fabregat J. Adenocarcinoma de páncreas y del área periampular. In: Parrilla P, Landa I. *Manual AEC 2ª Ed*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 765-77.
- ⁴⁵ Horino K, Takamori H, Ikuta Y, Nakahara O, Chikamoto A, Ishiko T, et al. Cutaneous metastases secondary to pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2012;4:176-80.
- ⁴⁶ Xue-Li Bai S, Zhang Q, Masood W, Masood N, Tang Y, Cao CH, et al. Mary Joseph's nodule as a first sign of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6686-9.
- ⁴⁷ Thayalasekaran S, Liddicoat H, Wood E. Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cases J*. 2009;2:6610.
- ⁴⁸ Riess H, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Opitz B, Scholten T, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC Cancer*. 2008;8:361.
- ⁴⁹ García Borobia FJ, Jorba Martín R, Fabregat Prous J. Adenocarcinoma de páncreas y del área periampular. En: *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005. p. 573-84.
- ⁵⁰ Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:105-19.

- ⁵¹ Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:1713-22.
- ⁵² Brand RE, Nolen BM, Zeh HJ, Allen PJ, Eloubeidi MA, Goldberg M, et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:805-16.
- ⁵³ Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:164-9.
- ⁵⁴ Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006;73:485-92.
- ⁵⁵ Galvin A, Sutherland T, Little A. Part 1: CT characterization of pancreatic neoplasms: a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2011;2:379-88.
- ⁵⁶ Morana G, Cancian L, Pozzi Mucelli R, Cugini C. Staging cancer of the pancreas. *Cancer Imaging.* 2010;10:S137-41.
- ⁵⁷ Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, Campbell F, White DA, Jones L, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:475-80.
- ⁵⁸ Long EE, Van Dam J, Weinstein S, Jeffrey B, Desser T, Norton JA. Computed tomography, endoscopic, laparoscopic, and intra-operative sonography for assessing resectability of pancreatic cancer. *Surg Oncol.* 2005;14:105-13.
- ⁵⁹ Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1727-33.
- ⁶⁰ Tummala P, Junaidi O, Agarwal B. Imaging of pancreatic cancer: An overview. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2:168-74.

- ⁶¹ Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002;224:34-41.
- ⁶² Lan BY, Kwee SA, Wong LL. Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg*. 2012;204:232-41.
- ⁶³ Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250:957-63.
- ⁶⁴ Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F, et al. Is combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70:331-8.
- ⁶⁵ NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. NCCN Guidelines. Ver1.2013 Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
- ⁶⁶ Ferrone CR, Haas B, Tang L, Coit DG, Fong Y, Brennan MF, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1347-53.
- ⁶⁷ Stefanidis D. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Ann Oncol*. 2006;17:189-99.
- ⁶⁸ Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, Tekkis PP, Kocher HM. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers-A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:941-8.
- ⁶⁹ Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, p 241-9.

- ⁷⁰ Lemmens VE, Bosscha K, van der Schelling G, Brenninkmeijer S, Coebergh JW, de Hingh IH. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. *Br J Surg*. 2011;98:1455-62.
- ⁷¹ Pop GH, Richter JA, Sauer B, Rehan ME, Ho HC, Adams RB, et al. Bridge to surgery using partially covered self-expandable metal stents (PCMS) in malignant biliary stricture: an acceptable paradigm? *Surg Endosc*. 2011;25:613-8.
- ⁷² Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D, Hong SK, Kowalski T. Fully covered self-expandable metal stents are effective and safe to treat distal malignant biliary strictures, irrespective of surgical respectability status. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:824-7.
- ⁷³ Choi YM, Cho EH, Lee KY, Ahn SI, Choi SK, Kim SJ. Effect of preoperative biliary drainage on surgical results after pancreaticoduodenectomy in patients with distal common bile duct cancer: focused on the rate of decrease in serum bilirubin. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1102-7.
- ⁷⁴ Nikfarjam M, Houli N, Tufail F, Weinberg L, Muralidharan V, Christophi C. Reduction in delayed gastric emptying following non-pylorus preserving pancreaticoduodenectomy by addition of a Braun enteroenterostomy. *JOP*. 2012;13:488-96.
- ⁷⁵ Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;146:959.
- ⁷⁶ Leichtle SW, Kaoutzannis C, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman R, Hoshal VL Jr, et al. Classic Whipple versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the ACS NSQIP. *Surg Res*. 2013;183:170-6.
- ⁷⁷ Jethwa P, Sodergren M, Lala A, Webber J, Buckels JA, Bramhall SR, et al. Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig Liver Dis*. 2006;38:415-9.
- ⁷⁸ Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, Salvia R, Germani S, Bassi C, et al. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. 2011;149:79-86.
- ⁷⁹ Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S. Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Am Coll Surg*. 1997;185:255-9.

- ⁸⁰ Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery*. 2013;153:365-72.
- ⁸¹ Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1316-26.
- ⁸² Belli C, Cereda S, Anand S, Reni M. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: a critical review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:518-24.
- ⁸³ Katz MH, Lee JE, Pisters PW, Skoracki R, Tamm E, Fleming JB. Retroperitoneal dissection in patients with borderline resectable pancreatic cancer: operative principles and techniques. *J Am Coll Surg*. 2012;215:e11-8.
- ⁸⁴ Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;254:882-93.
- ⁸⁵ Busquets J, Fabregat J, Jorba R, Peláez N, García-Borobia F, Masuet C, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma by cephalic duodenopancreatectomy (Part 1). Post-surgical complications in 204 cases in a reference hospital. *Cir Esp*. 2010;88:299-307.
- ⁸⁶ Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
- ⁸⁷ Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakagawa N, et al. An antecolic Roux-en Y type reconstruction decreased delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1081-6.
- ⁸⁸ Ramia JM, de la Plaza R, Quiñones JE, Veguillas P, Adel F, García-Parreño J. Gastroenteric reconstruction route after pancreaticoduodenectomy: antecolic versus retrocolic. *Cir Esp*. 2013;91:211-6.
- ⁸⁹ Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761-8.

- ⁹⁰ Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138:8-13.
- ⁹¹ Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2000;232:419-29.
- ⁹² Ausania F, Cook N, Jamieson N, Huguet E, Jah A, Praseedom R. Impact of pancreatic leaks on survival following pancreaticoduodenectomy. *JOP*. 2010;11:226-9.
- ⁹³ Guo XZ, Cui ZM, Liu X. Current developments, problems and solutions in the non-surgical treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2013;5:20-8.
- ⁹⁴ Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-13.
- ⁹⁵ Chiu J, Yau T. Metastatic pancreatic cancer: are we making progress in treatment? *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:898931.
- ⁹⁶ Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:267-77.
- ⁹⁷ Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
- ⁹⁸ Kotowski A, Ma WW. Emerging therapies in pancreas cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2:93-103.
- ⁹⁹ Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.

- ¹⁰⁰ Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1019-26.
- ¹⁰¹ Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230:776-82.
- ¹⁰² Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12:162-9.
- ¹⁰³ Saif MW. Advancements in the management of pancreatic cancer: 2013. *JOP*. 2013;14:112-8.
- ¹⁰⁴ Gunturu KS, Rossi GR, Saif MW. Immunotherapy updates in pancreatic cancer: are we there yet? *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5:81-9.
- ¹⁰⁵ Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, Schmidt W, Wolff RA, Deutsch J, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2610-6.
- ¹⁰⁶ Ahmed WB, Ng J, Wazer DE, Saif MW. New tools and novel approaches in treating locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *JOP*. 2012;13:354-7.
- ¹⁰⁷ Habermehl D, Kessel K, Welzel T, Hof H, Abdollahi A, Bergmann F, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:28.
- ¹⁰⁸ Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, et al. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2012;12:199.
- ¹⁰⁹ Buxbaum JL, Biggins SW, Bagatelos KC, Inadomi JM, Ostroff JW. Inoperable pancreatic cancer patients who have prolonged survival exhibit an increased risk of cholangitis. *JOP*. 2011;12:377-83.

- ¹¹⁰ Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg.* 1999;188:658-66.
- ¹¹¹ Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1999;230:322-8.
- ¹¹² Shaw JM, Bornman PC, Krige JE, Stupart DA, Panieri E. Self-expanding metal stents as an alternative to surgical bypass for malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg.* 2010;97:872-6.
- ¹¹³ Wiechowska-Kozłowska A, Boer K, Wójcicki M, Milkiewicz P. The Efficacy and Safety of Endoscopic Ultrasound-Guided Celiac Plexus Neurolysis for Treatment of Pain in Patients with Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:503098.
- ¹¹⁴ Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, Imai H, Kamata K, Kudo M. Endoscopic ultrasound-guided neurolysis in pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2011;11 Suppl 2:52-8.
- ¹¹⁵ Kato H, Nakao A, Kishimoto W, Nonami T, Harada A, Hayakawa T, et al. 13c-labeled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:64-9.
- ¹¹⁶ Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1487-92.
- ¹¹⁷ Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
- ¹¹⁸ Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Han Y, Kuo YF, Riall TS. The effect of depression on stage at diagnosis, treatment, and survival in pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2012;152:403-13.

- ¹¹⁹ Lee SR, Kim HO, Son BH, Yoo CH, Shin JH. Prognostic factors associated with long-term survival and recurrence in pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:358-62.
- ¹²⁰ Distler M, Rückert F, Hunger M, Kersting S, Pilarsky C, Saeger HD, et al. Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surg*. 2013;13:12.
- ¹²¹ Committee of Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new system for the 21st century*. Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
- ¹²² Garout M, Tilney HS, Tekkis PP, Aylin P. Comparison of administrative data with the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) colorectal cancer database. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:155-63.
- ¹²³ Warren JL, Klabunde CN, Schrag D, Bach PB, Riley GF. Overview of the SEER-Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. *Med Care* 2002;40(8 Suppl):IV-3-18.
- ¹²⁴ Suzuki H, Gotoh M, Sugihara K, Kitagawa Y, Kimura W, Kondo S, et al. Nationwide survey and establishment of a clinical database for gastrointestinal surgery in Japan: Targeting integration of a cancer registration system and improving the outcome of cancer treatment. *Cancer Sci*. 2011;102:226-30.
- ¹²⁵ Cohen ME, Dimick JB, Bilimoria KY, Ko CY, Richards K, Hall BL. Risk adjustment in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: a comparison of logistic versus hierarchical modeling. *J Am Coll Surg*. 2009;209:687-93.
- ¹²⁶ Fink AS, Campbell DA Jr, Mentzer RM Jr, Henderson WG, Daley J, Bannister J et al. The national surgical quality improvement program in non-veterans administration hospitals: initial demonstration of feasibility. *Ann Surg*. 2002;236:344-53.
- ¹²⁷ Birkmeyer NJ, Share D, Campbell DA Jr, Prager RL, Moscucci M, Birkmeyer JD. Partnering with payers to improve surgical quality: the Michigan Plan. *Surgery*. 2005;138:815-20.

- 128 Flum DR, Fisher N, Thompson J, Marcus-Smith M, Florence M, Pellegrini CA. Washington State's approach to variability in surgical processes/outcomes: Surgical Clinical Outcomes Assessment Program (SCOAP). *Surgery*. 2005;138:821-8.
- 129 Birkmeyer JD, Shahian DM, Dimick JB, Finlayson SR, Flum DR, Ko CY, et al. Blueprint for a new American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program. *Surgery*. 2008;207:777-82.
- 130 Sabater L, Calvete J, Aparisi L, Canovas R, Munoz E, Anon R, et al. Neoplasias de páncreas y periampulares: morbimortalidad, resultados funcionales y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp*. 2009;86:159-66.
- 131 Fabregat J, Busquets J, Pelaez N, Jorba R, Garcia-Borobia F, Masuet C, et al. Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica (parte 2). Seguimiento a largo plazo tras 204 casos. *Cir Esp*. 2010;88:374-82.
- 132 Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería Sanidad CAM. 2/2006.
- 133 Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-0. 3ª edición. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica no 686. Washington 2003.
- 134 The international cancer patient data exchange system: system manual: a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Guinee VF, editor. 1982. Geneva: International Union Against Cancer; IICC technical report series; v.68.
- 135 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9). Versión Española [Vols. 1, 2 y 3]. 2005. Ginebra, OMS. 1992.
- 136 Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.

- 137 Carrasco JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: editorial ciencia 3, S.A. 1990.
- 138 Mahesh KB, Machin D. Survival curves in Survival analysis a practical approach. John Willey & Sons. New York 1995 p. 21-50.
- 139 Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992.
- 140 Mahesh KB, Machin D. Comparison of survival curves in Survival analysis a practical approach. John Willey & Sons. New York 1995. p. 65-96.
- 141 Mahesh KB, Machin D. Cox's Proportional Hazards Model in Survival analysis a practical approach. John Willey & Sons. New York 1995 p. 115-142.
- 142 Hosmer D, Lemeshow S. Model-Building Strategies and methods for logistic regression. In Applied logistic regression. John Wiley & Sons New York. 2.000 p. 84-91.
- 143 Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. Am J Epidemiol. 1987;125:319-23.
- 144 Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc. 1958;53:457-81
- 145 López-Figueras AI. Epidemiología descriptiva del cáncer de ovario en la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia (Tesis Doctoral). Universidad Complutense de Madrid; 2010.
- 146 García-Rosado MV. Epidemiología del cáncer de mama en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia (Tesis Doctoral). Universidad Complutense de Madrid; 2008.
- 147 Parkin, DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clinic. 2005;55:74-108.

- 148 Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v28-v40.
- 149 Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol.* 1999;38 Suppl 12:1-103.
- 150 Capocaccia R, Gatta G, Roazzi P, Carrani E, Santaquilani M, De Angelis R, et al. The EURO CARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:V14-V27.
- 151 American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
- 152 Soriano-Izquierdo A, Castells A, Pellisé M, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt TM, et al. Hospital registry of pancreatic tumors. Experience of the Hospital Clínic in Barcelona (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:250-5.
- 153 Coupland VH, Kocher HM, Berry DP, Allum W, Linklater KM, Konfortion J, et al. Incidence and survival for hepatic, pancreatic and biliary cancers in England between 1998 and 2007. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:e207-14.
- 154 Eloubeidi MA, Desmond RA, Wilcox CM, Wilson RJ, Manchikalapati P, Fouad MM, et al. Prognostic factors for survival in pancreatic cancer: a population-based study. *Am J Surg.* 2006;192:322-9.
- 155 Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer.* 2002;26:176-275.
- 156 Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg.* 2011;254:311-9.
- 157 Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (eds). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

- ¹⁵⁸ Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
- ¹⁵⁹ Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, et al. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2312-20.
- ¹⁶⁰ Abraham A, Al-Refaie WB, Parsons HM, Dudeja V, Vickers SM, Habermann EB. Disparities in pancreas cancer care. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2078-87.
- ¹⁶¹ Cronin-Fenton DP, Erichsen R, Mortensen FV, Dikinis S, Nørgaard M, Jacobsen J. Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2011;3 Suppl 1:19-25.
- ¹⁶² Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009.
- ¹⁶³ Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:792-800.
- ¹⁶⁴ Alghamdi HJ, Alfaifi SA, Alolayan AA, Musaad SM, Jazieh AM. Pancreatic cancer in Saudi patients treated at tertiary institution. Ten years retrospective study. *Saudi Med J.* 2013;34:604-8.
- ¹⁶⁵ David M, Lepage C, Jouve JL, Jooste V, Chauvenet M, Faivre J, et al. Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period. *Br J Cancer.* 2009;101:215-8.
- ¹⁶⁶ Stotz M, Eisner F, Szkandera J, Absenger G, Kornprat P, Lackner C, et al. Clinico-pathological characteristics and clinical outcome of different histological types of pancreatic cancer in a large Middle European series. *J Clin Pathol.* 2013;66:753-7.
- ¹⁶⁷ Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan 4. doi: 10.3322/caac.20141.[Epub ahead of print].

- ¹⁶⁸ Ruiz-Tovar J, Martín-Pérez E, Fernández-Contreras ME, Reguero-Callejas ME, Gamallo-Amat C. Identification of prognostic factors in pancreatic cancer. *Cir Cir.* 2011;79:313-22.
- ¹⁶⁹ Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer.* 2007;110:738-44.
- ¹⁷⁰ Nienhuijs SW, van den Akker SA, de Vries E, de Hingh IH, Visser O, Lemmens VE. Nationwide improvement of only short-term survival after resection for pancreatic cancer in the Netherlands. *Pancreas.* 2012;41:1063-6.
- ¹⁷¹ Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of pancreas: Treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:123-32.
- ¹⁷² Tan TS, Jatoi A. An Update on Advance Directives in the Medical Record: Findings from 1186 Consecutive Patients with Unresectable Exocrine Pancreas Cancer. *J Gastrointest Canc.* 2008;39:100-3.
- ¹⁷³ Wray CJ, Castro-Echeverry E, Silberfein EJ, Ko TC, Kao LS. A multi-institutional study of pancreatic cancer in Harris County, Texas: race predicts treatment and survival. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2776-81.
- ¹⁷⁴ Le H, Ziogas A, Rhee JM, Lee JG, Lipkin SM, Zell JA. A Population-Based, Descriptive Analysis of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2737-41.
- ¹⁷⁵ Zell JA, Rhee JM, Ziogas A, Lipkin SM, Anton-Culver H. Race, Socioeconomic Status, Treatment, and Survival Time among Pancreatic Cancer Cases in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:546-52.
- ¹⁷⁶ Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI, De Roos AJ, Bowen DJ. Differences in Survival by Histologic Type of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1766-73.
- ¹⁷⁷ Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control.* 2006;17:403-9.