



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE  
CLÍNICA PARTICULAR 2019-2023

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTADO POR  
GUIDO JEAN PIERRE ESCALANTE MORENO

ASESOR  
JOSE DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES

LIMA- PERÚ  
2023



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

Unidad de Posgrado  
Facultad de  
Medicina Humana

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE  
CLÍNICA PARTICULAR 2019-2023**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR  
GUIDO JEAN PIERRE ESCALANTE MORENO**

**ASESOR  
DR. JOSE DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ**

**2023**

NOMBRE DEL TRABAJO

NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE CLÍNICA PARTICULAR 2019-2023

AUTOR

GUIDO JEAN PIERRE ESCALANTE MORENO

RECuento de palabras

6605 Words

RECuento de caracteres

36660 Characters

RECuento de páginas

23 Pages

Tamaño del archivo

125.2KB

Fecha de entrega

Feb 16, 2023 2:22 PM GMT-5

Fecha del informe

Feb 16, 2023 2:23 PM GMT-5

● **13% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 13% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 0% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado



**DR. JOSE DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

## ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivos generales	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	13
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	14
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	15
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	15
4.4 Procesamiento y análisis de datos	16
4.5 Aspectos éticos	16
<b>CRONOGRAMA</b>	17
<b>PRESUPUESTO</b>	18
<b>FUENTES DE INFORMACION</b>	19
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	

## CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

De acuerdo a la OMS el Cáncer representa la segunda causa de muerte en el mundo; en el 2015, sumando 8.8 millones de defunciones.

De acuerdo a Estadística de Globocan 2018, se reportaron 458 918 Nuevos casos de Cáncer de Páncreas y 432 242 muertes. (1,2)

La neoplasia maligna de páncreas viene siendo la cuarta causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres y el octavo tipo de cáncer más frecuente en Mujeres. La mayoría de los tipos de cáncer de páncreas, alrededor del 94% son adenocarcinomas exocrinos, las estadísticas reportadas generalmente se basan en este tipo (5).

En el Perú, de acuerdo al registro de Cáncer de Lima Metropolitana la incidencia es de 3.91 por 100 000 habitantes (3).

La Liga Peruana de Lucha Contra el Cáncer reportó que, en que en nuestro cada año se registran 1262 nuevos casos de Cáncer de Páncreas, entre varones y mujeres, y de los cuales 1227, son incurables (3).

La tasa de sobrevivida a 5 años de las personas con neoplasia maligna de Páncreas es del 8% de acuerdo a la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

En contraste con otros tumores malignos sólidos, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de páncreas no se ha visto afectada significativamente en las últimas décadas. Generalmente el diagnóstico es tardío haciendo que el pronóstico sea ensombrecido, sólo 20% pueden ser tratados con cirugía con intención curativa.

Actualmente, el Manejo del Cáncer de Páncreas se basa en el Estado de Resecabilidad, que va a depender principalmente de la extensión y compromiso Vascular; existen varias clasificaciones como la de la NCCN, MD Anderson Cáncer Center, Alliance, pero la más usada y reconocida es la de la NCCN.

De acuerdo a esto, se le puede Clasificar en: Resecable, Localmente Avanzado, Borderline e Irresecable, y el manejo va a depender de esta clasificación, por lo tanto, al momento del Diagnóstico los pacientes podrían ser candidatos de Cirugía de inicio, Quimioterapia neoadyuvante y/o Adyuvante, Radioterapia Neoadyuvante y/o Adyuvante o en algunos casos manejo paliativo (5).

Cabe resaltar que en la actualidad el manejo del Cáncer, tanto de Páncreas como los otros tipos debe ser enfocado de forma multidisciplinaria, esto quiere decir que en la toma de decisiones debe participar el Cirujano, el Radioterapeuta, el Médico oncólogo, a su vez en el manejo de la enfermedad también se ven involucrados el Médico paliativista, Nutriólogo, Psicólogo, Médico físico y rehabilitador, entre otros.

Otro punto importante en la toma de decisiones del manejo es la decisión del paciente y familiares, el empoderamiento de los pacientes hoy en día nos lleva en algunos casos a tomar decisiones diferentes a las que se uno como médico ofrece al paciente.

El tratamiento quirúrgico del Cáncer de Páncreas puede con intención curativa o paliativa, en el caso de ser con intención curativa existen dos tipos de Cirugías la Duodenopancreatectomía (operación de Whipple) o la Pancreatectomía distal.

El potencial de éxito quirúrgico en los pacientes resecable es del 90%, en los borderline 75%. Localmente avanzado 60% (4).

La sobrevida media cuando la resección es realizada de inicio es de 18 a 24 meses de acuerdo a los diferentes estudios. La sobrevida a 5 años después de una resección con márgenes libres sin dejar enfermedad residual (R0) es aproximadamente 30% (6). La mayoría de los Adenocarcinomas de Páncreas se comportan como una enfermedad sistémica, alrededor del 80% de los pacientes presentan recurrencia a distancia después de la resección. La mayoría de los pacientes mueren de metástasis (4).

Estudios retrospectivos y estudios de fase dos han reportado que la sobrevida media y la sobrevida global se incrementa en los pacientes clasificados con enfermedad resecable pero que fueron tratados con Neoadyuvancia y luego fueron sometidos a manejo quirúrgico.

En la última Reunión anual de ASCO, el Dr. Douglas Evans, presentó la data de un estudio Clínico prospectivo de 130 pacientes con adenocarcinoma pancreático resecable, en el cual se evidenció que en el grupo de paciente que recibieron Neoadyuvancia antes de la cirugía la Sobrevida Media (MS) llegaba a 44 meses, como ya se había mencionado antes la MS es de 24 meses.

Este manejo, actualmente no está descrito en las guías de manejo internacionales como la NCCN o ESMO, sin embargo, para mí como médico residente, es un reto poder demostrar que la Neoadyuvancia aumenta la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas en nuestra población.

Actualmente en el mundo se vienen desarrollando estudios para tratar de demostrar que la Neoadyuvancia mejora la sobrevida en este grupo de pacientes.

## **1.2 Formulación del Problema**

¿En qué medida la neoadyuvancia mejora la sobrevida media, la sobrevida global y disminuye la tasa de recurrencia local y a distancia en el Adenocarcinoma de Páncreas resecable, en los pacientes de Auna entre 2019 al 2023?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General**

Establecer en qué medida la neoadyuvancia mejora la sobrevida media, la sobrevida global y disminuye de la tasa de recurrencia local y metástasis a distancia en el Adenocarcinoma de Páncreas resecable, en los pacientes de Auna en el período 2019 - 2023

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Establecer las características sociodemográficas de los pacientes con Adenocarcinoma de páncreas resecable.
- Definir la sobrevida media y sobrevida global en los pacientes que reciben neoadyuvancia.
- Determinar el tiempo libre de progresión de enfermedad en los pacientes, posterior a la neoadyuvancia y a la cirugía inicial.
- Identificar los efectos adversos más frecuentes relacionados a la toxicidad de la Quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la escala ECOG, al inicio y al término de la QT neoadyuvante.

## **1.4 Justificación**

- La investigación a realizar representa un estudio relevante, pues el Adenocarcinoma de Páncreas a pesar de ser de clasificado de inicio como Resecable la sobrevida media es pobre, por lo que reproducir la investigación del Dr. Evans podría ayudar a introducir esta medida como parte del protocolo de manejo en este grupo de pacientes.
- Asimismo, el grupo Auna, que incluye Clínica Oncosalud, Clínica Delgado, Clínica Vallesur, Clínica Bellavista, ni otra institución peruana ha presentado ningún estudio relacionado a Neoadyuvancia en Cáncer de Páncreas. La relación de las variables permitiría establecer una nueva estrategia en el tratamiento para dicha patología a través de la Neoadyuvancia, para intervenir en pro de una mejor la sobrevida de los pacientes.

## **1.5 Viabilidad y Factibilidad**

- El presente estudio es viable, pues la institución donde se realizará ha otorgado la correspondiente autorización para la ejecución del presente proyecto. El protocolo, para recibir el tratamiento médico neoadyuvante o la opción quirúrgica, se difundirá a los médicos, ya que se cuenta con la autorización de las jefaturas correspondientes de cada servicio.
- Por lo tanto, este estudio es factible, ya que contamos dentro de nuestra institución un grupo especializado de Cirujanos, algunos especializados

en la Cirugía de Páncreas, Cirujano oncólogos, Cirujanos oncólogos especializados en Abdomen, además tenemos los recursos para poder realizar la investigación desde el Diagnóstico hasta el tratamiento/Manejo multidisciplinario; es por ello, que se podría desarrollar el estudio cumpliendo los requerimientos y altos estándares de Calidad.

## CAPITULO II. Marco teórico

### 2.1 Antecedentes

- Dominique L Birrer et al, (1) reportaron en 2021, tres ECA los cuales compararon la quimioterapia ( $\pm$  radioterapia) neoadyuvante versus la cirugía de inicio seguida de tratamiento adyuvante en todos los casos. Se realizó la recopilación de datos teniendo como objetivo la Sobrevida libre de enfermedad (SLE) como criterio de valoración principal, mientras que la sobrevida global (SG), la morbilidad posquirúrgica y la mortalidad fueron criterios de valoración secundarios. Aleatorizaron un total de 130 pacientes, SLE para el subgrupo de resecciones R0 fue similarmente más prolongada en el grupo tratado con neoadyuvancia. Concluyeron que el tratamiento neoadyuvante se puede brindar como un estándar de atención aceptable para PDAC puramente resecable. La investigación futura con los avances de la oncología de precisión ahora debe centrarse en la definición del régimen óptimo.
- Versteijne E et al, (2) publicaron en 2020 un ensayo aleatorizado de fase III en 16 centros, los pacientes con cáncer de páncreas resecable o borderline resecable fueron asignados aleatoriamente para recibir quimiorradioterapia preoperatoria, el end-point primario fue la sobrevida global (SG) por intención de tratar. Se aleatorizaron 246 pacientes elegibles; 119 fueron a quimiorradioterapia (QT-RT) preoperatoria y 127 a cirugía inicial. La mediana de SG por intención de tratar fue de 16,0 meses con QT-RT preoperatoria y de 14,3 meses con cirugía inmediata (índice de riesgo, 0,78; IC del 95 %, 0,58 a 1,05; P = 0,096). La tasa de resección fue del 61% y 72% ( $p = 0,058$ ). Se concluyó que la QT-RT preoperatoria para el cáncer de páncreas resecable o borderline no mostró un beneficio significativo en la SG. Aunque los resultados de los objetivos secundarios y el análisis de subgrupos sugieren una ventaja en el enfoque neoadyuvante, se requiere evidencia adicional.
- Versteijne E et al, (3) publicaron en 2018, un metaanálisis el que compara el tratamiento neoadyuvante y la cirugía inicial en pacientes con cáncer de páncreas. Incluyeron búsquedas de Cochrane Library, Embase y MEDLINE de estudios que reportaron mediana de sobrevida general por intención de tratar en pacientes con cáncer de páncreas tanto los clasificados como resecable o aquellos borderline, los cuales recibieron o no tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. En los resultados secundarios se incluyó la tasa de resección general y R0, los de ganglios linfáticos con enfermedad, los causas de la irresecabilidad y la toxicidad del tratamiento neoadyuvante. Analizaron 38 estudios con un total de 3484 pacientes, de los cuales 1738 (49,9%) habían recibido tratamiento neoadyuvante. La mediana ponderada de la sobrevida global por intención de tratar fue de 18,8 meses para el tratamiento neoadyuvante y de 14,8 meses para los que se operaron de inicio; la diferencia fue mayor entre los pacientes cuyos tumores fueron resecados (26,1 versus 15,0

meses respectivamente). Cuando se comparó la tasa de resección general entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía inicial está mostró ser inferior para el primer grupo (66,0 versus 81,3 por ciento;  $P < 0,001$ ), sin embargo la tasa de resección completa fue mayor 86,8 (95% CI 84,6 a 88,7) frente a 66,9 (64,2 a 69,6) por ciento;  $P < 0,001$ ). Informadas por intención de tratar, las tasas de R0 fueron 58,0 y 54,9 por ciento respectivamente ( $P = 0,088$ ). Concluyeron que la neoadyuvancia parece mejorar la sobrevida general por intención de tratar.

- Mokdad AA, et al, (4), publicaron en 2017, 15 237 ptes. con carcinoma de cabeza de páncreas resecado en EC I o II. En el grupo de neoadyuvancia, 2005 pacientes (95%) fueron emparejados con 6015 pacientes que se sometieron a RU. El grupo NAT se asoció con una mejor supervivencia en comparación con UR (mediana de supervivencia, 26 meses frente a 21 meses, respectivamente; rango logarítmico  $p < 0,01$  estratificado. Concluyeron que la neoadyuvancia seguida de resección otorga un beneficio de sobrevida significativo en comparación con la cirugía de inicio en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas resecado en etapa temprana. Estos resultados respaldan el uso de neoadyuvancia, en particular como herramienta de selección de pacientes, en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas resecable.
  
- Versteijne E et al, (5), publicaron en 2016, Protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio multicéntrico. Se aleatorizo pacientes con Cáncer de Páncreas Resecable, en 2 brazos, a: Cirugía inicial y b: Quimiorradioterapia previa laparoscopia diagnóstica. El estudio PREOPANC está hecho para evaluar el impacto de radioquimioterapia preoperatoria en la supervivencia global mediante el aumento de las tasas de resección (R0) en pacientes con cáncer de páncreas resecable o resecable al límite. El 6 de marzo de 2016, se acumularon un total de 148 pacientes. Sobre la base de estas y otras experiencias, se están realizando múltiples ensayos aleatorios para determinar científicamente si un enfoque neoadyuvante confiere un beneficio sobre un primer enfoque de resección.
  
- Motoi, F et al (6), publicaron, en 2018, una investigación de un estudio controlado aleatorizado fase II/III de Neoadyuvancia con Quimioterapia con Gemcitabina + S1 versus Cirugía inicial para Cáncer de Páncreas Resecable. Es estudió actualmente se encuentra en desarrollo, se tuvo una exclusión del 30% de resultados inesperados no resecables en la cirugía o no elegibles para el tratamiento adyuvante, como la citología de lavado peritoneal positiva para las células cancerosas, las metástasis nodales extra-regionales y la recuperación insuficiente después de la

cirugía, el 70% de todos los pacientes que debían someterse a una resección inicial recibirían una planificación terapia adyuvante ya que ve requiere que el tamaño de muestra objetivo sea al menos de 163 en ambos brazos. Se requieren un total de 360 pacientes luego de considerar casos no elegibles.

- Christians KK et al. (7) publicaron, en 2016, una investigación prospectiva realizada entre el 2009 al 2013 en la Escuela de Medicina de Wisconsin, donde se evaluó a los pacientes con Cáncer de Páncreas resecable tratados con neoadyuvancia. Se identificó 69 pacientes que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvancia, Quimioterapia sola o Quimiorradioterapia concurrente. De los 69 pacientes, 60 completaron el tratamiento con resección quirúrgica. 58 pacientes (97%) obtuvieron una resección R0. Los Resultados obtenidos fueron: La sobrevida media de los 69 pacientes fue 31.5 meses; 44.9 meses para los 60 pacientes que completaron todo el tratamiento compara con 8.1 meses para los 9 pacientes quienes no recibieron tratamiento quirúrgico.
  
- Golcher H, et al. (8) evaluaron el valor de la quimiorradioterapia (QT-RT) neoadyuvante en el cáncer de páncreas en un ensayo aleatorizado de fase II. Los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de la cabeza del páncreas resecable fueron aleatorizados en dos brazos, a cirugía primaria (Brazo A) o quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía al finalizar (Brazo B), y en ambos brazos quimioterapia adyuvante. Necesitaron un total de 254 pacientes para detectar una mejora de 4,33 meses en la mediana de supervivencia general (mSG). Concluyeron que este primer ensayo aleatorizado a nivel mundial para la QT-RT neoadyuvante en el cáncer de páncreas mostró que la QT-RT neoadyuvante es segura con respecto a la toxicidad, la morbilidad perioperatoria y la mortalidad. No obstante, el ensayo finalizó antes de tiempo debido a la lentitud del reclutamiento y los resultados no fueron significativos.
  
- Evans DB et al. (9) publicaron en 2008, un estudio fase II evaluando el resultado de Tratamiento neoadyuvante con Quimiorradioterapia en pacientes con Cáncer de Cabeza y proceso uncinado de páncreas categorizados como Resecables. Se enroló 86 pacientes, 73 paciente (85%) fueron sometido a cirugía de los cuales 64 (74%) de los 86 se sometieron a una Resección quirúrgica exitosa. La supervivencia media global fue de 22.7 meses, y la supervivencia a 5 años 27%. Para los 64 pacientes con cirugía exitosa la sobrevida media fue de 34 meses. Se concluyó que la mejoría en la sobrevida general fue alentadora en este

ensayo y apoya la investigación continua de terapia preoperatoria a base de Gemcitabina en el cáncer de páncreas resecable.

- O'Reilly EM et al. (10) publicaron en el 2014, estudio Fase II para evaluar el rol de la neoadyuvancia en Paciente con Adenocarcinoma de Páncreas Resecable; se incluyó 49 pacientes entre Julio 2007 a Diciembre 2011, 11 fueron excluidos, 38 pacientes identificados bajo varios métodos diagnósticos, los cuales recibieron Quimioterapia Neoadyuvante con Esquema Gemcitabina más Oxaliplatino. Se pudo concluir que a pesar de la base teórica que apoya la neoadyuvancia en Cáncer de Páncreas Resecable, su papel aún no esta bien definido. Aunque el potencial beneficio tiene respaldo por estudios previos aún no existe un consenso actual como manejo estándar en este grupo de pacientes.
  
- Talamonti MS et al. (11) publicaron en el 2006, un estudio Multicéntrico Fase II, evaluando tratamiento Neoadyuvante de Quimiorradioterapia con Esquema de 3 ciclos de Gemcitabina más Radioterapia con 36 Gy en 2.4 Gy diarios y luego de 4 a 6 semanas someterse a manejo quirúrgico. Se evaluó 20 Pacientes, 10 hombres y 10 mujeres, de los cuales 19 completaron la terapia sin interrupción. La mediana de seguimiento a los 18 meses, reveló que 7 (41%) de los 17 pacientes con enfermedad resecada están vivos y no han recurrido, 3 (18%) presentaron metástasis a distancia, pero están vivos, y 7 (41%) han muerto. Concluyeron que el tratamiento con QT/RT concurrente fue bien tolerado y seguro. La alta tasa de márgenes negativos y nódulos no afectados sugiere una respuesta tumoral significativa. Los datos preliminares de supervivencia son alentadores.
  
- Spitz FR et al, (12) publicaron en 1997, incluyeron 142 pacientes con adenocarcinoma localizado de la cabeza del páncreas considerados resecable, tratados con intención curativa mediante un enfoque multimodal que incluía quimiorradiación (QT-RT) prequirúrgica o posquirpurgica. Dentro de los resultados reportados ningún paciente que recibió QT-RT preoperatoria experimentó un retraso en la cirugía debido a la toxicidad del tratamiento, pero 6 de los veinticinco pacientes elegibles (24 %) no recibieron QT-RT posoperatoria debido a la recuperación tardía después de la cirugía. En una mediana de seguimiento de 19 meses, no hubo diferencias significativas en la sobrevida entre los grupos. Ningún paciente que recibió QT-RT preoperatoria y duodenopancreatectomía experimentó una recurrencia local. Concluyeron que administrar de QT-RT preoperatoria y posoperatoria a los pacientes que se sometieron a operación de Whipple potencialmente curativa por adenoca. de la cabeza del páncreas resultó en una toxicidad terapéutica, patrones de recurrencia

tumoral y sobrevida similares. La QT-RT preoperatoria de fraccionamiento rápido aseguró la administración de todos los componentes de la terapia a todos los pacientes elegibles con una duración de tratamiento significativamente más corta que con la QT-RT de fraccionamiento estándar administrada antes o después de la cirugía. La recuperación prolongada después de la op. De Whipple impide la administración de quimio radioterapia adyuvante en hasta una cuarta parte de los pacientes elegibles.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Epidemiología de Cáncer de Páncreas**

En el Perú el Cáncer de Páncreas ha ido incrementándose de forma alarmante. Este, presenta varios tipos histológicos, dentro de ellos el más común, el Adenocarcinoma ductal pancreático (APD) es el 14° cáncer más común en el Perú, con 1557 casos nuevos reportados en el 2018 de acuerdo a la estadística de Globocan. Es el 10° en ranking de muertes relacionadas a Cáncer, ocasionando que 1430 fallezcan a causa de esta enfermedad, se ha evidenciado un incremento de 27% en nuevos casos y 17% de fallecimientos. El riesgo de por vida es de 1.5% y el promedio de edad cuando es diagnosticado es de 70 años (1,2).

La patología se presenta principalmente después de los 55 años es por ello que se considera de envejecimiento porque casi el 90% de los casos ocurre en este grupo etario.

Anualmente, aproximadamente 43 000 pacientes mueren como consecuencia de padecer Adenocarcinoma ductal pancreático, por lo que este cáncer representa por frecuencia, la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer a nivel mundial (6).

Aunque las tasas de mortalidad de los cánceres más comunes en general han presentado una curva decreciente en los últimos 80 años, las tasas de mortalidad por PDA se mantienen planas o ligeramente aumentado con el tiempo. De acuerdo a las proyecciones demográficas, de incidencia y de supervivencia, se espera que las tasas de mortalidad por PDA eclipsen las tasas de mortalidad por cáncer de colon en la próxima década y se conviertan en el segundo cáncer más mortal (4).

En resumen, la PDA sigue siendo una enfermedad mortal y actualmente solo es curable en una pequeña minoría de pacientes con enfermedad localizada que se someten a una resección completa.

### **Estadaje y Resecabilidad**

Hablar de Cáncer implica hablar de Estadaje, ya que de acuerdo al Estadio ya sea Clínico o Patológico, es que establecerá el tipo de manejo más adecuado para cada tipo.

El Cáncer de Páncreas al igual que la mayoría de enfermedades oncológicas se Estadifica de acuerdo a la Clasificación TNM, donde la T representa el Tamaño tumoral, que puede ser Tmic cuando se refiere a tumores microscópicos, en el N se clasifica de acuerdo al estado de los Ganglios linfáticos regionales o el compromiso ganglionar, y el M, a las Metástasis a Distancia (4).

Esta Clasificación está regulada por la "American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la última modificación corresponde a la 8va edición publicada en el 2017.

Además de la Clasificación de TNM el Cáncer de Páncreas se Clasifica de acuerdo a la Resecabilidad.

En el presente estudio se desarrollará el manejo del tipo Resecable, esta Clasificación tiene varias escuelas, sin embargo, la más usada es la propuesta por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

### Opciones de tratamiento

Actualmente los cirujanos, en su mayoría recomiendan el manejo quirúrgico y a continuación, la quimioterapia adyuvante para el PDA resecable.

A pesar de esto, la opción de administrar terapia neoadyuvante se administra cada vez más antes de la resección. La mediana de supervivencia cuando se realiza la resección primero es de solo 18 meses, lo que lleva a muchos a cuestionar el paradigma tradicional. Aunque no existe un ensayo aleatorio que comparara la secuencia del tratamiento, los defensores han ofrecido muchos argumentos conceptuales a favor de la quimioterapia inicial.

En primer lugar, la neoplasia maligna de páncreas se comporta como una enfermedad sistémica en la mayoría de los casos; de tal manera que alrededor del 80% de los pacientes recurren en un sitio distante después de la resección.

Además, la mayoría de los pacientes mueren de metástasis. Si no se controla la enfermedad microscópica y oculta durante varios meses, los pacientes que se recuperan de la resección ignoran estos hechos. En segundo lugar, los regímenes multiagentes más activos para PDA se toleran mejor antes de la resección. En tercer lugar, aproximadamente del 15% al 30% de los pacientes resecados experimentan una complicación significativa, tienen una recuperación prolongada o son demasiado frágiles para recibir quimioterapia adyuvante. En cuarto lugar, la mortalidad específica por cáncer de un año después de la resección en pacientes sin tratamiento previo es del 30%, lo que sugiere que casi una tercera parte de los pacientes no reciben ayuda (o solo una ayuda marginal) con esta intervención importante (3).

Muchos de estos pacientes, en cambio, pueden someterse a un tratamiento sistémico y al riesgo y la morbilidad de la operación. En quinto lugar, la terapia neoadyuvante permite observar la respuesta antitumoral a agentes seleccionados, por lo que las terapias ineficaces pueden abandonarse en lugar

de completarse como un curso de tratamiento completo. Los resultados de los estudios retrospectivos son intrigantes, pero no concluyentes.

Se ha reportado que la mediana de supervivencia en general, en pacientes que han recibido neoadyuvancia para Cáncer de Páncreas resecable fue 32 meses para los pacientes no que no recibieron QT y se sometieron de inicio a manejo quirúrgico, en comparación con los 45 meses del grupo que recibió QT y luego se operó.

Con respecto a la parte del manejo Quirúrgico, la cirugía que se realiza con mayor frecuencia es la Duodenopancreatectomía (DP) y en segundo lugar la Pancreatectomía distal.

Para los cánceres de páncreas del lado derecho, se realiza una DP. El espécimen incluye la vesícula biliar, el duodeno, la cabeza del páncreas (la sección pancreática típicamente está al nivel del cuello), Yeyuno proximal y conducto biliar común distal. El yeyuno retenido más proximal se introduce en el cuadrante superior derecho y se realizan tres anastomosis, incluido el remanente de páncreas, el conducto hepático común y el duodeno proximal (o estómago).

Una pancreatectomía distal para PDA implica la resección del Cuerpo y cola pancreáticos, con una esplenectomía en bloque, que asegura una adecuada linfadenectomía. La superficie transectada del remanente pancreático generalmente se cierra con sutura o grapas. Una pancreatectomía central o una escisión local para una PDA rara vez se realiza para la PDA debido a una inadecuada extracción de ganglios linfáticos.

La pancreatectomía mínimamente invasiva mediante laparoscopia o un abordaje asistido por robot puede realizarse de manera segura.

Mientras que un abordaje mínimamente invasivo es más común para las lesiones benignas y premalignas, un supuesto diagnóstico de PDA no es una contraindicación. Un meta análisis que comparó pancreatectomías distales abiertas versus laparoscópicas para PDA reveló resultados oncológicos y patológicos similares en los dos grupos.

Los pacientes sometidos a laparoscopia tuvieron una estancia postoperatoria más corta a los 4 días, menos pérdida de sangre y menos infecciones en el sitio quirúrgico.

Es importante destacar que los estudios que comparan las dos técnicas no han sido prospectivos ni aleatorizados, por lo que están sujetos a sesgos de selección, y las resecciones más difíciles a menudo se incluyen en el grupo abierto.

Mientras que la mayoría de los centros pancreáticos de alto volumen ofrecen resecciones del lado izquierdo mínimamente invasivas, la DP laparoscópica es

más desafiante desde el punto de vista técnico, y algunos centros tienen una experiencia significativa.

Aunque la supervivencia general después de la resección para PDA es de aproximadamente 18 a 25 meses, 27 pacientes generalmente recurren en un 1 año.

Por lo tanto, una vez que los pacientes recurren, su supervivencia después de las recidivas es similar a la de los pacientes que inicialmente presentaban PDA metastásico. Se han reportado recidivas en prácticamente todos los sitios de los órganos, pero ocurren con mayor frecuencia en el retroperitoneo (57%), hígado (51%), peritoneo (35%) y pulmón (15%). Curiosamente, las recurrencias pulmonares generalmente se retrasan y rara vez ocurren temprano después de la resección. Un estudio de patrones de recurrencia fuera del Memorial Sloan Kettering Cancer Center reveló que el 12% de los pacientes resecados desarrollaron un patrón de recurrencia solo local, sólo el 33% tenían enfermedad metastásica, y el 46% tenía enfermedad local y metastásica.

La identificación de biomarcadores que predicen los patrones de recurrencia podría ayudar a seleccionar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia local intensiva (radiación).

El biomarcador más intrigante hasta la fecha en esta área de investigación ha sido SMAD4.

Un estudio de adenocarcinomas pancreáticos de una serie de autopsias (n = 65) reveló que un patrón predominante local se asoció con la expresión intacta de SMAD4 (7 de 9 casos), mientras que un patrón diseminado se asoció con la expresión ausente de SMAD4 (16 de 22 casos).

Este patrón se confirmó en muestras de tejido de pacientes de un ensayo de fase II de APD localmente avanzado.

De los 15 pacientes con tumores positivos para SMAD4, 11 tuvieron progresión en un patrón predominante local. En contraste, 10 de los 14 pacientes con SMAD4 ausente tuvieron una propagación distante significativa. Estos estudios sugieren que los pacientes que tienen tumores con SMAD4 intacto pueden indicar la idoneidad de la radiación adyuvante, mientras que los pacientes con SMAD4 ausente solo deben recibir terapia sistémica.

Curiosamente, un estudio de muestras de PDA resecadas reveló que la resección altera la historia natural de la recurrencia de PDA, de modo que el estado de SMAD4 ya no es predictivo del patrón de recurrencia después de la resección profunda de una intervención quirúrgica. En un análisis multivariado, los pacientes sin linfopatia regional, metástasis de nodo también tuvo un mayor riesgo de recurrencia solo local y, por lo general, de manera relativamente tardía.

Se necesitan estudios futuros para definir mejor un enfoque personalizado. También es probable que a medida que el control sistémico mejore con los

nuevos regímenes de quimioterapia, la importancia de la recurrencia local y el control se vuelvan más críticos.

### **2.3 Definición de términos básicos**

- **Cáncer de Páncreas:** La neoplasia maligna de páncreas se define como la presencia de una tumoración maligna ya sea en la cabeza, proceso uncinado, cuerpo o cola del páncreas.
- **Neoadyuvancia:** Es la terapia que se administra antes del tratamiento definitivo de la enfermedad, con el objetivo de reducir el tamaño tumoral, combatir la enfermedad microscópica circulante a nivel sistémico, convertir una enfermedad irresecable en resecable, siendo esta administrada previo al tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía.
- **Sobrevida Global:** Representa el período de tiempo que transcurre desde el diagnóstico o el inicio de un tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, tiempo en el cual los pacientes con la enfermedad permanecen vivos. Representa la proporción de personas en un estudio que permanecen con vida durante un determinado período de tiempo después del diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad.
- **Sobrevida libre de progresión:** Es el tiempo medido después del inicio del tratamiento mientras no se detecta ningún signo de la enfermedad (cáncer). Esta terminología se puede emplear para describir a una persona o grupo de ellas que participan en un estudio.

## CAPITULO III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

H<sub>0</sub>. La Neoadyuvancia en pacientes con Cáncer de Páncreas Resecable mejora la supervivencia global y aumenta el tiempo libre de progresión de enfermedad en comparación con cirugía inicial.

H<sub>1</sub>. La neoadyuvancia en pacientes con Cáncer de páncreas resecable no mejora la sobrevida global ni aumenta el tiempo libre de progresión de enfermedad.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variables	Definiciones	Por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
<b>Dependiente</b>						
Neoadyuvancia	Quimioterapia Preoperatoria	Cualitativa	Quimioterapia	Nominal	Neoadyuvante	Historia Clínica
Duodeno pancreatomectomía	Cirugía pancreática	Cualitativa	Cirugía	Nominal	R0 R1	Historia Clínica
<b>Independiente</b>						
Sobrevida Global	Tiempo de vida posterior al Diagnóstico	Cuantitativa	Tiempo en meses	Intervalo	0 a 60	Historia Clínica
PFS	Tiempo sin enfermedad evolutiva	Cuantitativa	Tiempo en meses	Intervalo	0 a 60	Historia Clínica
<b>Interviniente</b>						
CA19-9	Marcador tumoral	Cuantitativo	Valor	Intervalo	0 a 500	Historia clínica
Tamaño tumoral	Tamaño de tumor	Cuantitativo	Valor	Intervalo	0 a 3	Historia clínica

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

- **Según la intervención del investigador:** Observacional
- **Según el alcance:** Analítico
- **Según el número de mediciones de la o las variables de estudio:** Longitudinal
- **Según el momento de la recolección de datos:** Prospectivo

### 4.2 Diseño muestral

Población universo Todos los pacientes diagnosticados de Cáncer de Páncreas.

Población de Estudio Pacientes con Cáncer de páncreas Resecable (cirugía + neoadyuvancia versus cirugía inicial)

Tamaño de la muestra

Criterios de Inclusión:

Pacientes con Cáncer de Páncreas Resecable, de acuerdo a criterios de Resecabilidad de la NCCN.

Grupo A: Pacientes que recibieron QT Neoadyuvante más cirugía

Grupo B: Pacientes que fueron sometidos a Cirugía inicial.

Criterios de Exclusión:

Paciente con Cáncer de Páncreas Borderline o Irreseccable

Pacientes que no son candidatos a recibir Neoadyuvancia, ni cirugía como tratamiento inicial, por alguna condición clínica o comorbilidad que excluya o impida recibir quimioterapia o realizar procedimiento quirúrgico.

Pacientes con enfermedad metastásica.

### 4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La técnica será a través de observación y el procedimiento será mediante de la recolección de información de las historias clínicas y/o HIS (sistema informático de historias clínicas de la institución). Esta recolección de datos se realizará mediante la revisión y seguimiento de las historias clínicas, de las cuales se obtendrá estudios de imágenes, los hallazgos operatorios, resultados anatomopatológico, tipo de tratamiento recibido y evolución en el tiempo hasta el deceso o recurrencia de la enfermedad. Para el llenado de ficha/tabla de recolección de datos usaremos códigos, los mismos que tendrán una leyenda en el encabezado de cada acápite.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se realizará análisis estadístico inferencial. Se calcularán las medidas de desviación estándar. Para variables de investigación, los resultados se presentarán en forma de tablas y estadísticas inferenciales, para tablas cruzadas, se analizarán mediante la prueba de Chi-cuadrado. Para la tabulación y procesamiento de datos, se elaborará una tabla de recolección de datos donde se registrarán los datos sociológicos, clínicos, radiológicos y patológicos, así como toda la información para el análisis estadístico. Se aplicará el programa estadístico SPSS y se realizará un análisis cualitativo de los resultados. Se utilizará la prueba Chi-cuadrado, es decir, prueba no paramétrica estadísticamente significativa. De esta forma, se realizará la interpretación estadística exponencial de los datos.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Se utilizará el Consentimiento informado tanto para la quimioterapia neoadyuvante en el cual se incluye efectos adversos relacionados al tratamiento y posibles complicaciones, así como en el caso del manejo quirúrgico, se menciona en que consiste la cirugía, y las posibles complicaciones y secuelas posoperatorias. Para proteger la confidencialidad de la información obtenida, se utilizará un número de identificación para cada paciente, por lo que no se registra ningún nombre o número de historia clínica. Esta investigación se pondrá a disposición del público y de la comunidad científica en forma de publicación científica.

## CRONOGRAMA

Año 2022-2023	Ju	Jun	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Actividad Mensual												
Presentación proyecto investigación	X	X										
Investigación bibliográfica		X	X									
Solicitud de historia clínica			X	X								
Recolección de información en historias				X	X							
Procedimiento					X	X	X	X				
Registro de información en ficha					X	X	X	X				
Análisis de la información									X	X		
Revisión de resultados									X	X		
Elaboración dl informe final											X	
Presentación de trabajo de investigación												X

## PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	400.00
Compra de diversas publicaciones	330.00
Web	100.00
Imprenta	300.00
Logística	300.00
Traslados	800.00
<b>TOTAL</b>	<b>2300.00</b>

## FUENTES DE INFORMACION

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2022). Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7. Epub 2022 Jan 12.
2. Bray F. et al (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries
3. Vidaurre T. et al. (2012). Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012 Volumen 5
4. DeVita V. (2018). *Cancer Principles & Practice of Oncology* 11th Edition Chapter 55; 1460- 1500
5. Tempero M. (2019). Guidelines of National Comprehensive Cancer Network Version 1.2019
6. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al (2017) Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(1):185.
7. Birrer DL, Golcher H, Casadei R, et al (2021) Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: A New Standard of Care. Pooled Data From 3 Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2021 Nov 1;274(5):713-720.
8. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al (2020). Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1763. Epub 2020 Feb 27.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
10. Versteijne, E., van Eijck, C. H. J., Punt, et al (2016). Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial.
11. Fuyuhiko Motoi Tomoo Kosuge Hideki Ueno, et al *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 49, Issue 2, 1 February 2019, Pages 190–194
12. Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery* 2016;159(3):893–900.
13. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al (2015) Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(1):7. Epub 2014 Sep 25.
14. Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al (2015) Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1802. Epub 2015 Jul 30.
15. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496-502.
16. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al (2007) A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine

- alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):2088. Epub 2007 Apr 24.
17. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg* 2014;260(1):142–148.
  18. Hartwig W, Werner J, Jäger D, et al (2013) Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):e476.
  19. Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al. (2011). Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2011;98(4):485.
  20. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al (2007). National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):173-80.
  21. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al (2005). Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg*. 2005;92(5):547.
  22. Fujii T, Kanda M, Kodera Y, et al (2012). Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):176-83. Epub 2011 Jul 7.
  23. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:150–158.
  24. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):928.
  25. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al (1997). Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 1997;226(3):248.
  26. Geer RJ, Brennan MF (1993). Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1993;165(1):68.
  27. Benassai G, Mastroilli M, Quarto G, et al (2000). Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital*. 2000;52(3):263.
  28. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al (1999). Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*. 1999;65(7):618.
  29. Bakkevold KE, ArnesjøB, Dahl O, et al (1993). Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer*. 1993;29A (5):698.
  30. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al (1995). Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg*. 1995;221(6):721.
  31. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al (1993). One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg*. 1993;217(5):430.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de Estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de Recolección
<b>NEOADYUVANCIA EN CANCER DE PANCREAS RESECABLE EN PACIENTES DE AUNA ENTRE 2019-2023</b>	¿En qué medida la neoadyuvancia mejora la sobrevida media, la sobrevida global y disminuye la tasa de recurrencia local y a distancia en el Adenocarcinoma de Páncreas resecable, en los pacientes de Auna entre 2019 al 2023?	General. Establecer en qué medida la neoadyuvancia mejora la sobrevida media, la sobrevida global y disminuye la tasa de recurrencia local y a distancia en el Adenocarcinoma de Páncreas resecable, en los pacientes de Auna en el período 2019 – 2023	General. La Neoadyuvancia en Pacientes con Cáncer de Páncreas Resecable mejora la sobrevida global y aumenta el tiempo libre de progresión de enfermedad.	Experimental Analítico	Pacientes con Cáncer de Páncreas Resecable	Historias Clínicas – Sistema HIS
		Específicos	Específicos			
				Longitudinal Prospectivo		