



Original

Relevancia del margen de resección positivo en adenocarcinoma ductal de páncreas y otros factores pronósticos



Juan Ocaña ^{a,*}, Alfonso Sanjuanbenito ^a, Alba García ^a, José Manuel Molina ^a, Eduardo Lisa ^a, Elena Mendía ^a, Cristina Saavedra ^b y Eduardo Lobo ^a

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de marzo de 2019

Aceptado el 27 de junio de 2019

On-line el 5 de agosto de 2019

Palabras clave:

Cáncer de páncreas

Margen de resección

Supervivencia global

Factores pronósticos

RESUMEN

Introducción: Actualmente en cirugía del cáncer de páncreas se considera margen de resección afecto (R1) la presencia de células tumorales a < 1 mm del borde de resección. El objetivo principal del estudio es analizar el impacto del margen de resección en la supervivencia.

Métodos: Análisis retrospectivo con análisis de regresión multivariante de una base de datos prospectiva (2008-2017), donde se incluye el margen de resección, el margen de resección ampliado (R1 < 1 mm), la resección vascular, la afectación linfática, las complicaciones quirúrgicas, la diferenciación tumoral y el tratamiento adyuvante.

Resultados: Un total de 80 pacientes fueron analizados, 42 (52%) R1 y 38 (48%) R0. No se encontraron diferencias en la composición de ambos grupos salvo en la resección vascular, que fue mayor en el grupo R1, 12 (21%) vs. 2 (3%). La supervivencia en el grupo R0 fue de 19 meses vs. 24 meses en el grupo R1 (p = 0,13). El margen ampliado (R1 < 1 mm) tuvo una supervivencia de 21 meses vs. 31 meses en R0 ampliado (p = 0,55). En el análisis multivariante solo se encontraron la afectación ganglionar (p = 0,02; HR = 2,88), la diferenciación tumoral (p = 0,02; HR = 3,2) y la adyuvancia (p < 0,01; HR = 0,21) como factores pronósticos de supervivencia.

Conclusiones: En el estudio la resección R1 no supone un factor pronóstico. La afectación ganglionar, el grado de diferenciación y el tratamiento adyuvante son factores pronósticos. Debe demostrarse el beneficio de ampliar los márgenes de resección. Son necesarios más estudios para valorar el impacto del margen de resección.

© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jocajim@gmail.com (J. Ocaña).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.06.017>

0009-739X/© 2019 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relevance of positive resection margins in ductal pancreatic adenocarcinoma and prognostic factors

ABSTRACT

Keywords:

Pancreatic cancer
Resection margin
Overall survival
Prognostic factors

Introduction: Currently, R1 resection is defined by the presence of tumor cells within < 1 mm of the resection margin. The main aim of this study was to analyze the impact of positive margins (R1) on survival outcomes in pancreatic cancer.

Methods: We performed a retrospective analysis with multivariate regression analysis of a prospective database from 2008-2017, which included resection margin status, expanded resection margin (R1 < 1 mm), vascular resection, lymphatic involvement, surgical complications, tumor differentiation grade and adjuvant treatment.

Results: A total of 80 patients were analyzed: 42 (52%) R1; 38 (48%) R0. No differences were found in the composition of the two groups except for the vascular resection, which was more frequent in the R1 group: 12 (21%) vs 2 (3%). Overall survival in the R0 group was 19 months vs 24 months in the R1 group (p = 0.13). Wide R1 (R1 < 1 mm) had an overall survival of 21 months versus 31 months in wide R0 (p = 0.55). In the multivariate analysis, only lymph node involvement (p = 0.02, HR = 2.88), tumor differentiation (p = 0.02, HR = 3.2) and adjuvant therapy (p < 0.01; HR = 0.21) were found to be factors related to survival.

Conclusions: R1 resection is not an independent risk factor. Lymph node involvement, differentiation grade and adjuvant treatment are prognostic factors. The benefit of expanding the resection margins should be demonstrated. More studies are needed to assess the impact of the resection margin

© 2019 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Cada año se producen más de 270.000 nuevos diagnósticos de cáncer de páncreas en todo el mundo, suponiendo un 10% de todos los cánceres digestivos¹ y la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer en Occidente². A pesar de los avances médicos y tecnológicos, hasta la fecha la mediana de supervivencia por cáncer de páncreas es de aproximadamente 20 meses, con una supervivencia a 5 años de alrededor del 20%³. La cirugía es un elemento fundamental para conseguir mejoras en la supervivencia a largo plazo en estos pacientes, asociando tratamiento quimioterápico o radioquimioterápico. La posibilidad de curación se ha relacionado de forma clásica con la extirpación del tumor con márgenes quirúrgicos libres de afectación⁴, considerando los márgenes de resección libres de tumor (R0) como criterio de calidad quirúrgica⁵. Desde hace unos años el concepto de margen de resección ha cambiado, ampliándose hasta considerarse margen afecto (R1) cualquier presencia de celularidad tumoral a < 1 mm del borde quirúrgico⁶⁻¹⁰.

Actualmente es aceptado como óptimo un porcentaje de márgenes de resección positivos superiores al 60% en la mayoría de los trabajos, aunque es continuo objetivo de debate el valor pronóstico del mismo y su influencia tanto en la disminución de la recaída local como a distancia. Los resultados quirúrgicos fueron evaluados por Hishinuma et al. en un trabajo donde realizaron autopsias a 24 pacientes fallecidos por causas no oncológicas con antecedente de resección pancreática potencialmente curativa con márgenes de resección libres tras diagnóstico de cáncer de páncreas, y encontraron hasta en un 75% de los casos recaída local de la enfermedad y hasta en un 50% enfermedad a distancia¹¹.

El objetivo principal del estudio es establecer el valor pronóstico del margen de resección en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). El estudio tiene como objetivos secundarios la determinación de factores pronósticos de supervivencia a largo plazo y determinar el impacto de la reestadificación del margen de resección.

Métodos

El diseño del estudio es un análisis retrospectivo de una base de datos recogida de forma prospectiva. Los datos de los pacientes se han extraído de la base de datos de tumores pancreáticos de un único centro hospitalario, seleccionando los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cabeza de páncreas intervenidos quirúrgicamente mediante duodeno-pancreatectomía cefálica (DPC) entre los años 2008 y 2017. Todos los pacientes incluidos han sido intervenidos en el mismo centro hospitalario de tercer nivel por la unidad de cirugía biliopancreática tras la valoración por parte del comité multidisciplinar.

Los criterios de inclusión en el estudio han sido el diagnóstico preoperatorio de adenocarcinoma de cabeza de páncreas, la realización de DPC electiva por cirujanos de la unidad especializada, la resección macroscópica del tumor (R0 y R1), no siendo criterios de exclusión ninguno de los parámetros demográficos, la realización de resección vascular venosa asociada o la elección del tipo de tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Los principales criterios de exclusión han sido la localización del tumor en cuerpo o cola pancreático, la histología tumoral diferente a adenocarcinoma y la resección macroscópica incompleta (R2).

Se ha considerado R1 cualquier tipo de afectación < 1 mm desde el borde de sección, considerando resección R0 la ausencia de celularidad tumoral a partir de 1 mm desde el borde de sección quirúrgica⁶. Los bordes analizados por anatomía patológica son el margen posterior y AMS, medial y eje VP/VMS y borde de sección pancreático. Cada margen se ha analizado de forma independiente¹⁰. La reestadificación del margen de resección ampliado en más de 1 mm se ha realizado a partir de los análisis anatomopatológicos, no realizados ad hoc. Todas las muestras fueron analizadas por el equipo de anatomía patológica especializado en análisis de tumores hepatobiliopancreáticos.

La clasificación TNM se ha realizado según los criterios establecidos por parte del AJCC *cancer staging manual*, 7.^a edición¹². La diferenciación celular del tumor se establece en tres grupos: bien diferenciados (G1), moderadamente diferenciados (G2) o pobremente diferenciados (G3).

Las complicaciones han sido recogidas tanto de forma global como independiente. Se ha considerado la definición de fístula pancreática recogida en los criterios modificados del ISGPS 2016^{12,13}.

Se incluyen pacientes con tratamiento neoadyuvante y adyuvante, elegido según criterio del servicio de oncología médica y aprobación del comité multidisciplinar.

La SG se establece en el período entre el diagnóstico y el fallecimiento. La SLE se define entre el período del diagnóstico y la presencia de recaída tumoral tanto a distancia como local.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programada SPSS Statistics[®] v20. Las estimaciones de supervivencia se han realizado con el método Kaplan-Meier. La comparativa entre subgrupos, mediante el test log rank. El análisis de regresión multivariable se ha llevado a cabo mediante el empleo de los modelos proporcionales de Cox. Chi cuadrado y test Fisher fueron utilizados para el análisis de las variables categóricas. El nivel de significación estadística ha sido considerado para resultados $p < 0,05$. Los intervalos de confianza (IC) se encuentran en una probabilidad del 95%.

Resultados

Desde enero de 2008 hasta enero de 2017, 80 pacientes han sido incluidos: 41 pacientes (51%) con resección R1 (IC: 39,3-62,5) y 39 pacientes (49%) con resección R0 (IC: 35,5-58,8). La distribución de las características estudiadas entre ambos grupos (R0 y R1) es homogénea, excepto en el número de pacientes intervenidos mediante resección vascular (tabla 1): 2 pacientes (3%) en el grupo de R0 y 12 (21%) en el grupo de R1 ($p = 0,01$; OR = 7,65, IC: 1,69-36,94). El resto de parámetros estudiados son el sexo: 19 hombres (24%) y 20 mujeres (25%) con R0, 17 hombres (21%) y 24 mujeres (30%) con R1; la presencia de marcador tumoral Ca 19.9 por encima de 100 U/mL, presente en 15 pacientes (18%) con resección R0 y 17 con resección R1 (20%) ($p = 0,61$); 15 pacientes (18%) con afectación N0 y resección R0 y 11 con resección R1 (13%); en el grupo de N1, 20 pacientes (25%) con R0 y 28 con R1 (35%) y en el grupo de N2, 4 con R0 (6%) y 2 con R1 (3%). La distribución según el estadio T fue: en T1, 2 pacientes (3%) tanto en el grupo de R0 como de R1; en T2, 11 (14%) y 6 (7%) pacientes en los grupos de R0 y R1, respectivamente; en T3, 26 (32%) y 33 (41%) pacientes

Tabla 1 – Características de los pacientes según el margen de resección

Categoría	Margen de resección		p
	R0	R1	
Sexo			0,51
Hombre	19 (24)	17 (21)	
Mujer	20 (25)	24 (29)	
Ca 19.9			0,61
≤ 100	23 (31)	23 (31)	
> 100	16 (18)	18 (20)	
Resección vascular			0,01 OR: 7,65 (1,59-36,94)
Sí	2 (3)	12 (21)	
No	37 (43)	29 (33)	
N			0,27
N0	15 (18)	11 (13)	
N1	20 (25)	28 (35)	
N2	4 (6)	2 (3)	
T			0,26
T1	2 (3)	2 (3)	
T2	11 (14)	6 (7)	
T3	26 (32)	33 (41)	
Grado histológico			0,86
G1	7 (9)	9 (11)	
G2	24 (30)	25 (31)	
G3	8 (10)	7 (9)	
Neoadyuvancia			0,63
Sí	3 (4)	2 (3)	
No	36 (45)	39 (48)	
OR: odds ratio.			

en los grupos de R0 y R1, respectivamente. La distribución según el grado histológico fue: en el grupo de G1, 7 (9%) y 9 (11%) pacientes en los grupos de R0 y R1; en G2, 24 (30%) y 25 (31%) pacientes en R0 y R1; y en G3, 8 (10%) y 7 (9%) en R0 y R1, respectivamente. Un total de 5 (7%) pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante: 3 en el grupo R0 (4%) y 2 pacientes en el grupo de R1 (3%), no existiendo diferencias estadísticas en la composición de ambos grupos ($p = 0,63$).

En el análisis univariante de la SG y los márgenes de resección hubo 36 pacientes (46%) con un único margen afecto ($p = 0,95$; HR = 0,89, IC: 0,55-1,70) y 5 pacientes (6%) con dos márgenes de resección afectados ($p = 0,87$; HR = 0,91, IC: 0,32-2,71). La afectación R1 según los márgenes afectados fue de 21 pacientes (26%) ($p = 0,33$) en el margen posterior, 19 (23%) en el margen medial ($p = 0,93$) y 3 (4%) en el margen pancreático ($p = 0,83$), no encontrándose ninguna asociación entre el margen afectado y la supervivencia (tabla 2).

Las complicaciones quirúrgicas presentadas en el postoperatorio de DPC por adenocarcinoma de cabeza de páncreas en la serie se muestran en la tabla 3. Las complicaciones más frecuentes fueron: la fístula pancreática en 11 pacientes (14%) (IC: 6,2-21), el sangrado intraabdominal en 8 pacientes (10%) y el absceso intraabdominal en 4 pacientes (14%) (IC: 1,2-9,9). Tres de los pacientes (4%) (IC: 1,2-5) fallecieron en el postoperatorio y 32 (40%) tuvieron alguna complicación, de las cuales, 27 (33%) casos fueron \geq IIIA según la clasificación Clavien-Dindo.

Tabla 2 – Análisis univariante de los márgenes de resección y supervivencia global

Categoría	Margen de resección		Hazard ratio
	R1	p	
Número de márgenes positivos			
1	36 (46)	0,95	0,89 (0,55-1,7)
2	5 (6)	0,87	0,91 (0,32-2,71)
Margen posterior			
Sí	21 (26)	0,33	1,06 (0,59-1,92)
No	20 (24)		
Margen medial			
Sí	19 (23)	0,93	0,97 (0,51-1,85)
No	22 (29)		
Margen pancreático			
Sí	3 (4)	0,83	0,58 (0,17-1,92)
No	38 (46)		

Tabla 3 – Complicaciones quirúrgicas asociadas a duodenopancreatectomía cefálica

Complicación	n (%)	IC (95%)
Fístula pancreática	11 (14)	6,2-21
Sangrado intraabdominal	8 (10)	3,7-17,3
Hemorragia digestiva alta	3 (4)	0-8,6
Colangitis	1 (1)	0-3,7
Infección catéter	2 (3)	0-6,2
Infección respiratoria	2 (3)	0-3,7
Absceso intraabdominal	4 (5)	1,2-9,9
Fístula biliar	1 (1)	0-3,7
Mortalidad	3 (4)	1,2-5

La mediana de SG fue de 21 meses (IC: 15,49-26,50) (fig. 1); en el grupo de R0 fue 19 meses (IC: 14,4-23,6) y en el grupo de R1, 24 meses (IC: 17,34-30,66), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos en el análisis multivariante ($p = 0,13$; HR = 1,09, IC: 0,75-1,90) (fig. 2). La SLE tuvo una mediana de 11 meses (IC: 9,81-12,18) (fig. 1). En los pacientes R0 la SLE tuvo una mediana de 12 meses (IC: 10,12-13,87) en comparación con los pacientes R1, con una mediana de SLE de

11 meses (IC: 9,94-12,056), sin diferencias encontradas entre ambos grupos ($p = 0,84$; HR = 0,94, IC: 0,54-1,64).

Se ha analizado el impacto que tiene la reestadificación del margen de resección (fig. 2) en la SG y SLE, comparando aquellos pacientes R0 ampliado > 1 mm con aquellos que tienen R1 ampliado ≤ 1 mm. El grupo R0 ampliado fueron 23 pacientes (26,4%) (IC: 16,7-26,1), con una mediana de SG de 37 meses (IC: 10,04-63,96). El grupo R1 ampliado fueron 57 pacientes (73,6%) (IC: 63,9-83,3), con una mediana de SG de 21 meses (IC: 14,65-27,34). La SG fue mayor en el grupo con margen de resección ampliado (> 1 mm) que en el grupo de R1 (≤ 1 mm), con 37 meses vs. 21 meses, respectivamente, aunque sin alcanzar significación estadística en la SG ($p = 0,55$; HR = 0,55, IC: 0,24-1,24) ni en la SLE ($p = 0,73$; HR = 0,89, IC: 0,45-1,76), con una mediana de 11 meses en R1 ampliado vs. 12 meses en R0 ampliado.

Se construyó un modelo de análisis multivariante (tabla 4) incluyendo el margen de resección (R0 y R1 < 1 mm), la presencia de resección vascular, el tratamiento neoadyuvante, la estadificación T y N, el grado histológico, la presencia de complicación quirúrgica, la presencia de fístula pancreática en el postoperatorio y el tratamiento adyuvante. En el análisis de riesgo observado se mostraba que tanto la afectación ganglionar (N) (HR = 2,88; IC: 1,46-5,69) como el grado histológico del tumor (HR = 3,2; IC: 2,23-7,54) estaban asociados con la mortalidad por adenocarcinoma de cabeza de páncreas, mientras que en el análisis el tratamiento adyuvante con quimioterapia se muestra como el único factor protector (HR = 0,21, IC: 0,53-0,85) que puede disminuir la mortalidad en el cáncer de páncreas, según este análisis. No se encuentra relación en el estudio entre el margen de resección y la SG ($p = 0,13$) ni entre la realización de resección vascular ($p = 0,81$). Las complicaciones quirúrgicas no mostraron tener impacto en la supervivencia, tanto de forma general ($p = 0,53$) como específicamente la fístula pancreática ($p = 0,4$).

Discusión

El análisis del margen de resección tras DPC se debe hacer de forma sistemática y de acuerdo con la evidencia actual^{6,12-16}.

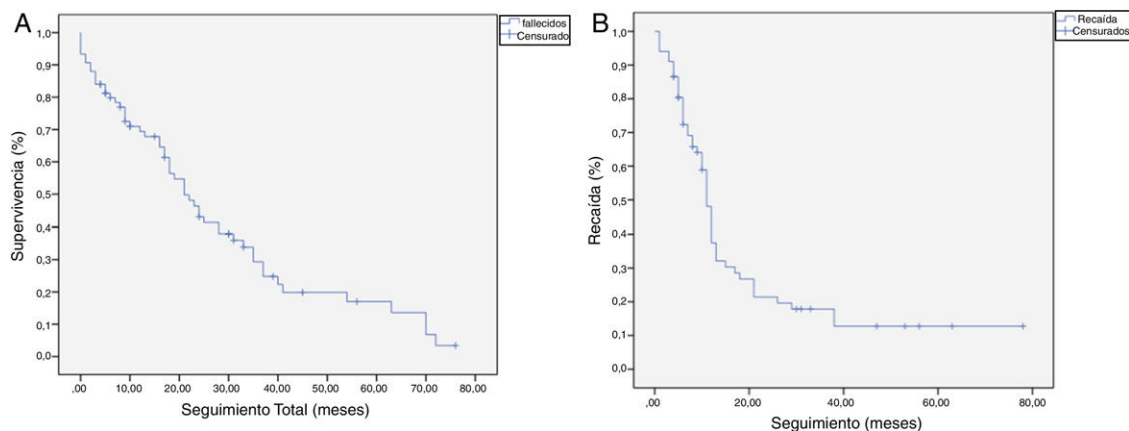


Figura 1 – Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas tras duodenopancreatectomía cefálica. A) Supervivencia global con mediana de 21 meses (15,49-26,50). B) Supervivencia libre de enfermedad con mediana de 11 meses (9,81-12,18).

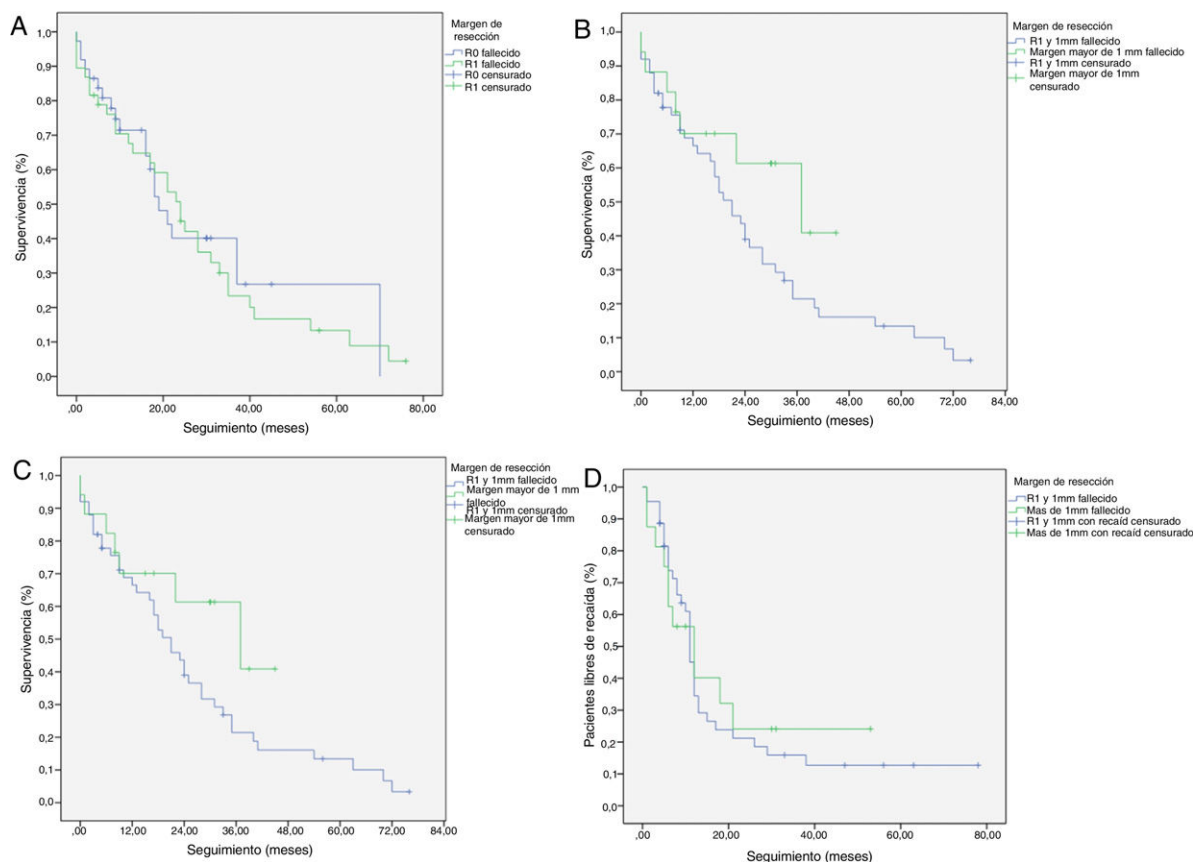


Figura 2 – Curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Supervivencia general (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas tras duodenopancreatectomía céfálica. A) SG en pacientes con R0 y R1 (mediana de 37 meses vs. 21 meses) ($p = 0,13$). B) SLE en pacientes R0 y R1 (mediana de 12 meses vs. 11 meses) ($p = 0,84$). C) SG en pacientes R0 ampliado con mediana de 37 meses (10,04-63,96) vs. R1 ampliado ≤ 1 mm con mediana de 21 meses (14,65-27,34) ($p = 0,55$). D) SLE en pacientes con R0 ampliado vs. R1 ampliado (12 meses vs. 11 meses) ($p = 0,73$).

Aceptar de forma errónea un margen libre no aporta datos correctos para el tratamiento del paciente¹⁷⁻¹⁹. Los márgenes más comúnmente afectados son los márgenes posterior y medial^{7,8,20}, al igual que en este estudio, 26% y 23% respectivamente.

Un estudio anatomopatológico estandarizado aumenta el porcentaje de resecciones R1 respecto a los criterios anteriores. Tanto los resultados de Eposito et al.⁹, donde se objetivó un aumento del 14 al 76% en resecciones R1 tras adaptar los criterios ($R1 < 1$ mm) respecto a los anteriores ($R1$ afectación directa del margen), como de Verbeke et al.¹⁰, que también observaron en su revisión sistemática un aumento del 18 al 85% en R1, fueron fundamentales para determinar un cambio global en el análisis e interpretación de los márgenes de resección en la cirugía del cáncer de páncreas. En un primer momento en los países del entorno europeo⁶ y en el último año en el ámbito americano (AJCC)^{12,15} se ha aceptado de forma más global el mismo margen de resección.

En un estudio previo a la adopción del margen de resección actual, Raut et al. estudiaron en 360 pacientes ($R1$: 16,7%) el impacto del margen de resección en la supervivencia y concluyeron que R0 no afecta a la supervivencia, mientras que encontraron como factores pronósticos: la afectación ganglionar, la presencia de complicaciones mayores y la

mayor pérdida de sangre²¹, hallazgos confirmados en el estudio aleatorizado controlado ESPAC-1, donde se encontraban diferencias entre R0 y R1 (16 meses vs. 10 meses), aunque con una supervivencia inferior a otros estudios en el grupo de R0²². Por otro lado, asumiendo el mismo criterio de margen de resección, Howard et al., en 226 pacientes, de los cuales el 30% eran R1, concluyeron que la resección R0 en estos casos era un factor pronóstico favorable en la supervivencia⁵.

Varios trabajos muestran que la resección R0 según los criterios actuales supone un beneficio en resultados a largo

Tabla 4 – Análisis multivariante de supervivencia global

Categoría	p	Hazard ratio
R0	0,13	
R0 ampliado (> 1 mm)	0,55	
Resección vascular	0,81	
Neoadyuvancia	0,53	
N	0,02	2,88 (1,46-5,69)
T	0,083	
Grado histológico	0,01	3,2 (2,23-7,54)
Complicación quirúrgica	0,50	
Fístula pancreática	0,40	
Adyuvancia	0,001	0,21 (0,53-0,85)

plazo. Hartwig et al. publicaron una serie de 1.071 pacientes donde se encontró que R0 tenía un beneficio en la supervivencia respecto a R1 (30,9 meses vs. 19,7 meses)²³, hallazgos confirmados por otros trabajos como el de Strobel et al., que demostró una mejoría en la supervivencia en R0 con margen ≥ 1 mm respecto a R1 < 1 mm y R1 de afectación directa²⁴ o el de Tummers et al., con resultados similares²⁵. Otros trabajos no encontraron esa diferencia en la supervivencia entre R0 y R1 (< 1 mm) de forma significativa²²⁻²⁶. Uno de los trabajos más recientes del ESPAC encontró mejor supervivencia en pacientes con R0 y con R1 < 1 mm sin afectación directa del margen, con supervivencia similar entre ambos grupos y significativamente mejor que aquellos pacientes con afectación directa²⁷. Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro estudio, donde la supervivencia en pacientes con R0, mediana de 19 meses (IC: 14,4-23,6), no es mayor que la supervivencia en los pacientes con R1, mediana de 24 meses (IC: 17,34-30,66), entendiendo la evidente limitación derivada de su carácter retrospectivo con el consecuente deterioro de la evidencia científica. En el estudio se obtiene una resección con margen afecto (R1) en 42 pacientes (52,5%) compatible con las cifras presentadas en los trabajos que incluyen el concepto de R1 < 1 mm^{6,9,22-24,28-30}.

En trabajos publicados recientemente han intentado valorar el impacto que tendría la ampliación de la distancia del margen de resección^{20,31}. Chang et al., en 365 pacientes, concluyen que la ampliación del margen de resección hasta 1,5 mm mejora significativamente la supervivencia. Nuestro estudio muestra unos resultados similares en cuanto a la mejoría en la reestadificación del margen de resección, comparando los resultados a largo plazo entre los pacientes con un margen de resección de 1 mm y > 1 mm, con una mediana de supervivencia en el grupo R0 > 1 mm de 37 meses (IC: 10,04-63,96) vs. 21 meses (IC: 14,65-27,34) en el grupo de 1 mm, aunque sin encontrar diferencias significativas, en probable relación con el tamaño muestral.

Existen factores pronósticos importantes, presentes en gran parte de los estudios, como son la afectación linfática y el grado de diferenciación tumoral^{5,21-23,31}. En nuestro estudio, se identifica en el análisis multivariable la afectación linfática ($p = 0,02$; HR = 2,88, IC: 1,46-5,69) y el grado de diferenciación ($p = 0,02$; HR = 3,2, IC: 2,23-7,54) como factores de mal pronóstico, mientras que el tratamiento adyuvante mejora el pronóstico ($p < 0,01$; HR = 0,21, IC: 0,53-0,85). Probablemente, tanto la afectación linfática como el grado de diferenciación tumoral informen de la agresividad del tumor y por tanto se presentan como factores de mal pronóstico.

Establecer un criterio global de margen de resección óptimo resulta fundamental a la hora de aplicar los tratamientos y diseñar futuros estudios orientados hacia la individualización en el tratamiento de estos pacientes. El trabajo a partir del cual se adoptó el tratamiento con gemcitabina adyuvante evidenciaba tan solo un 17% de R1³², muy por debajo de lo que se considera razonable tras un análisis estandarizado de la pieza quirúrgica^{9,10}. En cambio, posteriores trabajos han reconocido el margen R0 ≥ 1 mm a la hora de analizar los resultados³³.

En este trabajo no se trata el efecto de la neoadyuvancia en el margen de resección. Dado el limitado número de pacientes incluidos, 5 (7%), no se pueden extraer conclusiones. El papel de la neoadyuvancia tendrá mayor importancia de forma

progresiva^{34,35}, existiendo trabajos que muestran una mejoría en los márgenes de resección R0³⁶, siendo necesarios estudios aleatorizados controlados, bien diseñados para aceptar esa afirmación.

Los resultados de este estudio deben ser analizados entendiendo las limitaciones del mismo, como son el carácter retrospectivo y un pequeño tamaño muestral, en comparación con otras series publicadas en este ámbito.

En conclusión, en este estudio no se encuentran mejores resultados a largo plazo en el grupo de pacientes con margen de resección R0 según los estándares actuales, no suponiendo un factor pronóstico en el análisis multivariable. Puede ser necesario redefinir el concepto R0, aunque este estudio, dado su carácter retrospectivo, no puede concluirlo. Son necesarios estudios prospectivos, con mayor número de pacientes, para mejorar la evidencia actual en el margen de resección. Tanto la afectación ganglionar como el grado de diferenciación tumoral son factores pronósticos en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan. Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer; 2018.
2. Society AC. Cancer Facts and Figures 2018. American Cancer Society; 2018.
3. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14:e476-85.
4. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Consensus borderline resectable pancreatic cancer?: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) *Surgery.* 2014;155:977-88.
5. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1338-46.
6. Campbell F, Bennett M, Foulis AJ. Minimum dataset for histopathological reporting of pancreatic ampulla of Vater and bile duct carcinoma. London: Royal College of Pathologists. 2002 [consultado 15 Ene 2019] Disponible en <http://www.rcpath.org>
7. Schlitter AM, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (R0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel).* 2010;2:2001-10.
8. Barbour AP, Merrett ND, Richardson AJ, Chandrasegaram MD, Goldstein D, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2015;102:1459-72.
9. Esposito I, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1651-60.
10. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg.* 2012;99:1036-49.

11. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:511-8.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee On Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-4.
13. Pulvirenti A, Ramera M, Bassi C. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:107.
14. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery.* 2017;161:584-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>.
15. Amin M, Edge SB, Greene FL, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.* Springer; 2017.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 8th ed. *TNM classification of malignant tumours, Union for International Cancer Control;* 2016.
17. Taieb J, Hammel P, Gaujoux S, de Mestier L, Napoléon B, Gilibert M, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCO, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018;50:1257-71.
18. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017: Clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:1028-61.
19. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:935-50.
20. Delperio JR, Bachellier P, Regenet N, Patrice Y, Treut L, Paye F, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford).* 2014;16:20-33.
21. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246:52-60.
22. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Begler HG, Pederzoli P, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2001;234:758-68.
23. 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.
24. Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Pancreatic cancer surgery. *Ann Surg.* 2017;265:565-73.
25. Tummers WS, Groen JV, Sibinga Mulder BG, Farina-Sarasqueta A, Morreau J, Putter H, et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2019;106:1055-65. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.11115>.
26. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology.* 2009;55:277-83.
27. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2019;269:520-9.
28. Sugiura T, Uesaka K, Mihara K, Sasaki K, Kanemoto H, Mizuno T, et al. Margin status, recurrence pattern, and prognosis after resection of pancreatic cancer. *Surgery.* 2013;154:1078-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.015>.
29. Lerch MM, Melling J, Padbury R, McDonald AC, Goldstein D, Rawcliffe CL, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017;269:520-9.
30. Evans DB, Farnell MB, Lillemoen KD, Vollmer C, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1736-44.
31. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2855-62.
32. 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. *JAMA.* 2007;297:267-77.
33. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2395-406.
34. Wolff RA. Adjuvant or neoadjuvant therapy in the treatment in pancreatic malignancies: where are we? *Surg Clin North Am.* 2018;98:95-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2017.09.009>.
35. Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, Regine WF, Kaiser A. The role of radiation therapy for pancreatic cancer in the adjuvant and neoadjuvant settings. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26:431-53.
36. Zhan HX, Xu JW, Wu D, Wu ZY, Wang L, Hu SY, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med.* 2017;6:1201-19.