

Caracterización de pacientes con adenocarcinoma de páncreas Characterization of patients with adenocarcinoma of the pancreas

Víctor Manuel Medina Pérez^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-0044-0615>

Ailin Fonseca Labrada¹ <http://orcid.org/0000-0002-2454-2539>

Luis Enrique Alsina Tul¹ <http://orcid.org/0000-0003-2207-1793>

Janet Lamadrid Garcia¹ <http://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Mónica Lisandra Carvajal Aballe¹ <http://orcid.org/0000-0002-1453-0526>

Ángel Luis Fong Baltar¹ <http://orcid.org/0000-0002-2241-949X>

Mercedes Yaimi Coto Cuervo¹ <http://orcid.org/0000-0001-6011-8957>

Braulio Francisco Mestre Fernández¹ <http://orcid.org/0000-0002-6218-3653>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: vmedina@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de páncreas es de alta mortalidad y poca respuesta a la terapéutica. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico y los resultados del tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología periodo 2014-2019.

Métodos: Se realizó un estudio monocéntrico, observacional, descriptivo y retrospectivo de 67 pacientes con cáncer de páncreas. Las variables de estudio: edad, sexo, color de piel, antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos, síntomas, sitio de metástasis, estadio clínico, localización anatómica del tumor, variedad histopatológica, tratamiento, efectos adversos, respuesta al tratamiento, supervivencia.

Resultados: La edad estuvo en un rango de 33 a 82 años, con una media de 60,1. Predominó el sexo masculino, 43,2 % presentó como antecedentes la hipertensión arterial y el tabaquismo en ambos sexos como hábito tóxico. El síntoma más frecuentemente fue el dolor abdominal (56,7 %). En 32 pacientes se constató la presencia de metástasis, prevaleció la localización hepática y el 67,9 % se encontraba en estadio III y IV, (25,4 % y 47,8 %, respectivamente). Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron basados en gemcitabina (78,6 %). La mediana de supervivencia fue de 4,8 meses para quienes recibieron tratamiento con gemcitabina, y 1,5 meses, para tratamiento de soporte. Globalmente, independientemente del tratamiento, la mediana de supervivencia fue 4,6 meses.

Conclusiones: La supervivencia global es más baja en comparación al mundo. Mejores resultados se obtienen en aquellos pacientes a los que pudo realizarse cirugía óptima.

Palabras clave: adenocarcinoma de páncreas; tratamiento; quimioterapia; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Pancreatic cancer has a high mortality rate and little response to therapy. **Objective:** To characterize the clinical-epidemiological behavior and the results of the treatment of patients with pancreatic cancer at the National Institute of Oncology and Radiobiology for the period 2014-2019.

Methods: A monocentric, observational, descriptive and retrospective study of 67 patients with pancreatic cancer was carried out. Study variables: age, sex, skin color, personal pathological history, toxic habits, symptoms, site of metastasis, clinical stage, anatomical location of the tumor, histopathological variety, treatment, adverse effects, response to treatment, survival.

Results: Age ranged from 33 to 82 years, with a mean of 60.1. The male sex predominated, 43.2% had arterial hypertension and smoking as a toxic habit in both sexes. The most frequent symptom was abdominal pain (56.7%). In 32 patients, the presence of metastasis was found, liver location prevailed and 67.9% were in stage III and IV, (25.4% and 47.8%, respectively). The most used chemotherapy regimens were based on gemcitabine (78.6%). Median survival was

4.8 months for those who received gemcitabine treatment and 1.5 months for supportive treatment. Overall, regardless of treatment, the median survival was 4.6 months.

Conclusions: Overall survival is lower compared to the world. Better results are obtained in those patients who could undergo optimal surgery.

Key words: adenocarcinoma of the pancreas; treatment; chemotherapy; survival.

Recibido: 13/06/2020

Aceptado: 18/07/2020

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) presenta alta mortalidad a nivel internacional, ocupa la séptima posición entre todos los tumores y es aproximadamente el 3 % de todas las neoplasias sólidas.^(1,2,3,4)

En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud de 2019, en el año 2018 el CP, produjo 465 defunciones en el sexo masculino, con un predominio de las edades entre 40-59 años (114 casos), y 60-79 años (465 casos). En el sexo femenino, se produjeron 429 muertes con un predominio de las edades entre 60-79 años (236 casos).⁽⁵⁾

El CP es una neoplasia de edades avanzadas. Más del 60 % de los pacientes tienen un diagnóstico pasado los 65 años, por lo general en etapas avanzadas, y menos de un 10 % son diagnosticados en etapas iniciales. La supervivencia global (SG) a los cinco años es pobre, y solo un cuarto de los pacientes tratados están vivos después de este tiempo.^(6,7,8,9)

Múltiples factores han sido relacionados con el riesgo de padecer esta enfermedad: la edad avanzada, el tabaquismo, la pancreatitis crónica, diabetes mellitus tipo 2, y la exposición ocupacional a sustancias como el cadmio, radón o cromo.^(10,11,12,13) La raza afroamericana en ambos sexos, presenta mayor incidencia que en personas blancas. Múltiples factores genéticos se han

relacionado con la enfermedad. Las mutaciones de gen Kras son las más frecuentes, así como del BRCA, y otros genes reguladores del ciclo celular.^(14,15)

La sintomatología es inespecífica en etapas iniciales. El dolor es el síntoma más frecuente, localizado en epigastrio, o irradiándose como una franja que toma ambos hipocondrios. Otros signos que se presentan en enfermedad avanzada son la palpación del tumor y la ictericia.^(16,17)

El tratamiento quirúrgico es posible en aproximadamente un 20 % de los casos. Las recidivas son frecuentes, locales y a distancia, y la quimioterapia y radioterapia, son poco efectivas.^(15,17)

En los últimos 20 años la quimioterapia paliativa ha mejorado mínimamente las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, con esquemas basados en gemcitabina, irinotecan y fluoropirimidinas, que han sido ampliamente probados. Las terapias contra dianas moleculares no han demostrado un beneficio sustancial e igual comportamiento ha pasado con la inmunoterapia.^(18,19,20)

Los mejores resultados terapéuticos se obtienen cuando los pacientes son atendidos por equipos multidisciplinares. La implementación de la consulta central de vías digestivas en nuestro centro trabaja en el manejo integral de los pacientes con cáncer de páncreas. No existen reportes anteriores del comportamiento desde el punto de vista clínico-epidemiológico, y los resultados del tratamiento de estos pacientes con CP en nuestro centro. El objetivo del trabajo fue caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico y los resultados del tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología periodo 2014-2019.

Métodos

Durante el período del 2014 al 2019 se realizó un estudio monocéntrico, observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes inscritos y que recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), con diagnóstico confirmado de cáncer de páncreas después de revisar los registros de anatomía patológica y las historias clínicas.

El universo quedó constituido por 81 pacientes. La muestra a través de un muestreo no probabilístico durante el periodo de estudio, quedó constituida por 67 pacientes que cumplieron los criterios de selección: edad mayor a 18 años, diagnóstico confirmado por biopsia o citología de adenocarcinoma de páncreas, tratamiento primario realizado en la institución, y no tener otra neoplasia sincrónica. Catorce pacientes se excluyeron del estudio. De estos, once por datos incompletos en las historias clínicas, y tres por tener otras neoplasias anteriores. Se extrajeron los datos correspondientes a las variables en estudio: edad, sexo, color de piel, antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos, manifestaciones clínicas, sitio de metástasis, estadio clínico (TNM), localización anatómica del tumor, variedad histopatológica, tratamiento, efectos adversos, respuesta al tratamiento, supervivencia. Se confeccionó una hoja de cálculo en Excel versión 2016 de Microsoft que fue exportada para su análisis a paquete estadístico SPSS versión 25.0.

Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales. Para la descripción de las variables cuantitativas como medida de tendencia central se emplearon la media y la mediana, mientras que para la evaluación de la dispersión de los datos se utilizó la desviación estándar (DE) en el caso de la media y el rango intercuartílico (RI) en el caso de la mediana.

Para la evaluación de la supervivencia, se estimaron las curvas de Kaplan-Meier, las medias, y las medianas, así como los intervalos de confianza para estos. Las curvas de supervivencia se compararon usando la prueba Log Rank. Se realizó análisis de regresión de Cox para evaluar las relaciones de asociación entre la supervivencia global y las variables demográficas, y de base. Para relacionar las variables seleccionadas, se empleó el estadígrafo Chi cuadrado de asociación y tomándose como significativos, aquellos valores con $p < 0,05$. Los resultados son presentados en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

La investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética para las Investigaciones de la institución. El estudio no involucró directamente a los pacientes, sino a las historias clínicas. Los datos personales de los fueron manejados con absoluto apego a las normas éticas nacionales, respetando en todo momento la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

De los 67 pacientes incluidos en el estudio, no existió predominio de sexo. La edad de los pacientes estuvo en un rango de 33 a 82 años, con una media de 60,1 años. El grupo de edad donde existió un predominio fue en el de 50 a 54 años con el 22,3 % de los casos, seguido del grupo de 60 a 64 años (15,0 %), en ambos grupos hubo predominio del sexo masculino. Del total de individuos estudiados, el 43,2 % presentaba como antecedente patológico personal hipertensión arterial, y 38,8 % diabetes mellitus, sin embargo 26,8 % manifestó no padecer de ningún tipo de enfermedad. El tabaquismo predominó en ambos sexos de manera similar, siendo llamativo que el 41,8 % no refirió ningún hábito tóxico. La manifestación clínica más frecuentemente referida por los pacientes, fue el dolor abdominal (56,7 %), característico cuando el tumor tenía una localización en la cabeza del órgano (Tabla 1).

Tabla 1- Características clínicas de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas INOR 2014-2019

Variables		n	
Edad (años)	Media/ DE	67	60,18/11,01
	Mediana		59
	Min-Max		33-82
Edad estratificada (%)	≤ 50	12	17,9
	> 50	55	82,1
Sexo (%)	Femenino	34	50,7
	Masculino	33	49,3
ECOG estratificado (%)	0/1	58	86,6
	2/3	9	13,4
Antecedentes patológicos personales (%)	Asma bronquial	6	8,9
	Hipertensión arterial	29	43,2
	Diabetes mellitus	26	38,8
	Otros o ninguno	22	32,83
Hábitos tóxicos (%)	Tabaco	27	40,3
	Alcohol	5	7,3
	Tabaco+alcohol	7	10,3
	No hábitos tóxicos	28	41,7

Síntomas al debut (%)	Dolor abdominal	38	56,7
	Íctero	21	31,3
	Pérdida de peso	2	3,0
	Dispepsia y vómito	6	9,0

DE: Desviación estándar, ECOG: (Eastern Cooperative Oncology Group).

En 32 pacientes que corresponden al 47,8 % de los casos se constató la presencia de metástasis, siendo predominante la localización hepática (35,8 %) y en menor proporción el pulmón (3,0 %) y la siembra peritoneal (3,0 %). De acuerdo al sistema TNM, el 67,9 % se encontraba en estadio III y IV, (25,4 % y 47,8 %, respectivamente). Según fue reportado en el informe de biopsia, el 91,0 % de los tumores de páncreas diagnosticado en esta serie correspondieron con la variedad histológica de adenocarcinoma ductal, localizándose con mayor frecuencia en la cabeza (56,6 %), seguido por el cuerpo (17,9 %) y en menor proporción la cola (16,4 %). Del total pacientes estudiados, casi la mitad solo recibió tratamiento de soporte (Tabla 2).

Tabla 2- Variables anatomopatológicas de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas INOR 2014-2019

Localización tumoral primaria (%)	Cabeza	42	62,6
	Cuerpo	14	20,9
	Cola	11	16,4
Metástasis inicial (%)	No	35	52,2
	Si	32	47,8
Localización de las metástasis (%)* (N=32)	Hígado	24	72,0
	Pulmón	2	6,25
	Peritoneo	2	6,25
	Múltiples	4	12,5
Estadio al diagnóstico (%)	I	5	7,5
	II	1	1,5
	III	17	25,4
	IV	32	47,8
	Desconocido	12	17,9
Variedad histológica (%)	Ductal	61	91,0
	Papilar	3	4,5
	Acinar	1	1,5
	Células claras	2	3,0
Tratamiento primario (%)	Cirugía	6	9,0
	Quimioterapia	28	41,8
	Tratamiento de soporte	33	49,3

*Los por cientos están calculados al número de pacientes que presentó metástasis.

Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron basados en gemcitabina en el 78,6 % de los casos. Al relacionar los esquemas de quimioterapia con la respuesta clínica se observó que el 60,7 % de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad, y solo un 35,7 % alcanzaron enfermedad estable o respuesta parcial.

Tabla 3- Respuesta al tratamiento según quimioterapia

			Respuesta al tratamiento con quimioterapia (n = 28)				Total
			Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad estable	Progresión	
Esquema de quimioterapia	Basado en Gemcitabina	n	1	2	6	13	22
		(%)	3,6	7,1	21,4	46,4	78,6
	Otros fármacos	n	-	-	2	4	6
		(%)	-	-	-	-	21,4
Total		n	1	2	8	17	28
		(%)	3,6	7,1	28,6	60,7	100

Los efectos adversos (Tabla 4) fueron variables según el esquema de tratamiento utilizado, y por orden de frecuencia, los más reportados fueron: náuseas (53,5 %); vómitos (28,5 %); diarrea (21,4 %); anemia (17,9 %); y trombocitopenia (10,7 %).

Tabla 4- Distribución según esquema de quimioterapia y efectos adversos

Esquema de quimioterapia	Efectos adversos									
	Diarrea		Náuseas		Vómitos		Trombo-citopenia		Anemia	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Folfirinox	2	7,1	3	10,7	2	7,1	-	-	-	-
Gemcitabina+Nimotuzumab	-	-	7	25,0	4	14,3	2	7,1	2	7,1
Gemcitabina	-	-	2	7,1	2	7,1	-	-	1	3,6
Capecitabina+Gemcitabina+Nimotuzumab	2	7,1	2	7,1	-	-	1	3,6	1	3,6
Xelox	1	3,6	1	3,6	-	-	-	-	1	3,6
Capecitabina	1	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	6	21,4	12	53,5	8	28,5	3	10,7	5	17,9

De los 67 pacientes estudiados, el 77,6 % había fallecido al término de la investigación. La mediana de supervivencia alcanzada fue 4,6 meses independientemente del tratamiento administrado (Fig. 1).

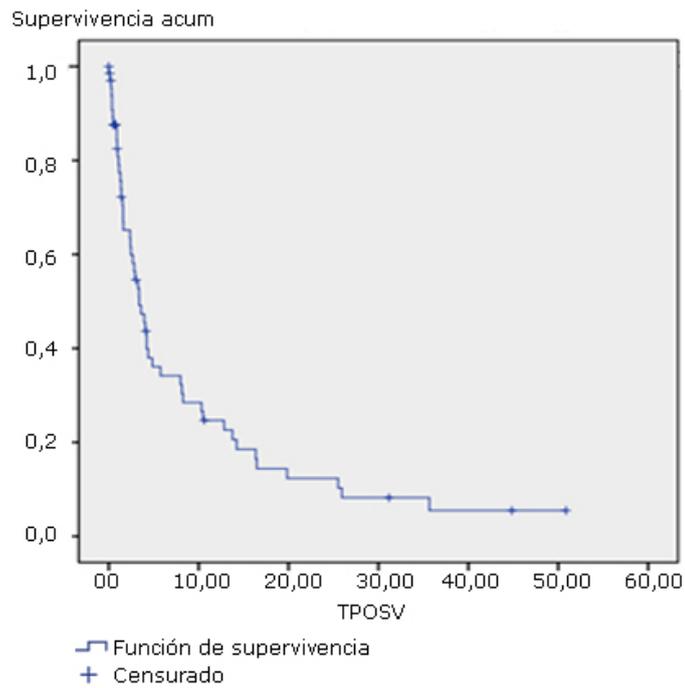


Fig. 1- Supervivencia global.

La mediana de SV fue de 4,8 meses para pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia, y de 1,5 meses, para tratamiento de soporte (Fig. 2).

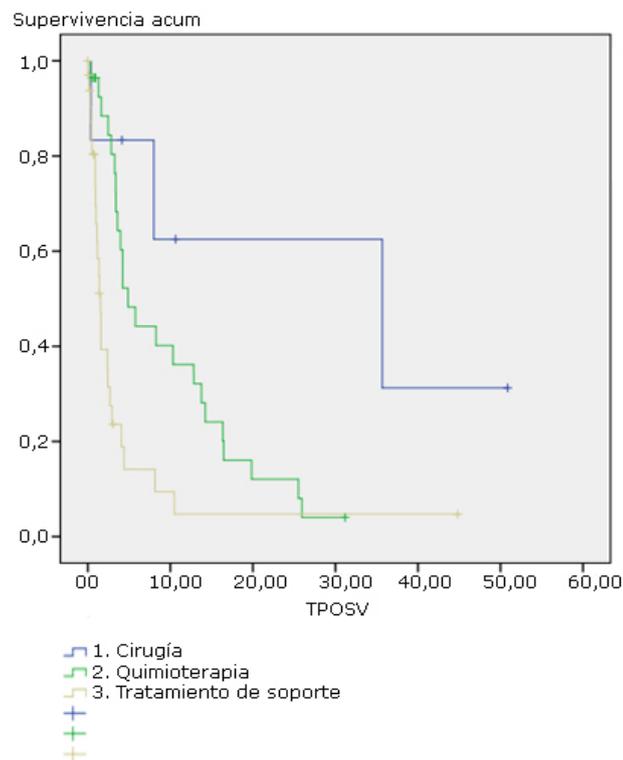


Fig. 2- Supervivencia según tratamiento oncoespecífico.

Discusión

El cáncer de páncreas es conocido por presentarse en edades avanzadas, y con alta letalidad. En nuestra serie, los resultados concuerdan con reportes internacionales como *López y otros*,⁽²¹⁾ en que la distribución por sexo es del 50 % para cada uno; con una edad promedio de 61 años; igual a lo comunicado también por *Anas y otros*,⁽²²⁾ cuyos pacientes eran mayores de 60 años. Otras múltiples publicaciones han mostrado, que el riesgo de desarrollar cáncer pancreático aumenta dramáticamente con la edad.^(23,24)

Encontramos alta frecuencia de diabetes mellitus, *Ashley y otros*.⁽²⁴⁾ plantean que los pacientes con diabetes tipo 2 a menudo tienen años o décadas de resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria. Las propiedades mitogénicas de la insulina podrían explicar la asociación entre la diabetes tipo 2 y muchos tipos de malignidad.⁽²⁵⁾

Se describe que fumar cigarrillos parece ser uno de los factores de riesgo más fuertes, y probablemente se asocie hasta con una cuarta parte de todos los tumores pancreáticos.^(3,10) En este estudio, más de la mitad de los pacientes tenían hábito tabáquico. *Andersson y otros*,⁽²⁶⁾ concluyeron en un estudio sobre factores de riesgo para el cáncer de páncreas, que el riesgo ajustado por edad de cáncer pancreático en relación con el sexo, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la diabetes es significativamente mayor entre las fumadoras habituales y ocasionales, en comparación con los que nunca fumaron en toda la cohorte. Igualmente, en los hombres, solo se demostró que los fumadores habituales tenían un riesgo significativamente mayor en comparación con los que nunca fumaron. Las características de las manifestaciones clínicas en CP están determinadas por la localización de este órgano, el retroperitoneo, que hace que el crecimiento inicial del cáncer sea silencioso; por tanto, los síntomas suelen ser un signo de enfermedad avanzada.⁽²⁴⁾ La manifestación clínica más frecuentemente referida por los pacientes fue el dolor abdominal (56,7 %), siendo característico cuando el tumor tenía una localización en la cabeza, al igual que el íctero. La presentación de pérdida de peso, dispepsia y vómito fue variable según la localización tumoral.

La aparición de síntomas que indican trastornos pancreáticos antes de los síntomas de dolor e ictericia se investigó en un estudio que supuso que el dolor y la ictericia ocurren tardíamente en pacientes con cáncer pancreático.⁽²⁷⁾ Los resultados mostraron que entre el casi 50 % de los pacientes que experimentaron algún trastorno antes del dolor o ictericia, la mayoría de sus otros síntomas se presentaron, previo al inicio de dolor o ictericia.^(28,29,30,31)

Según *Anas y otros*,⁽²²⁾ y por *López y otros*,⁽²¹⁾ el subsitio más común para cáncer de páncreas es la cabeza, igual que lo hallado en nuestra investigación (cabeza 62,7 %, cuerpo 20,9 % y cola 16,4 %) los cuales describieron 67 % de localización en la cabeza, muy similar al presente estudio.

En 32 pacientes que corresponden al 47,8 % de los casos se constató la presencia de metástasis, predominantemente hepática y en menor proporción, el pulmón y la siembra peritoneal. Estos resultados son consistentes con lo planteado en la literatura internacional donde las etapas avanzadas de la enfermedad son las más diagnosticadas.^(32,33)

Menos de 10 % de los pacientes se diagnosticaron en estadios iniciales. Para el cáncer de páncreas en estadio temprano, la pancreatoclectomía se considera estándar de atención. Sin embargo, esta se subutiliza, con estudios previos revelan que un poco más de un tercio de los pacientes con cáncer de páncreas resecable se someten a resección curativa.^(34,35,36,37)

Solo alrededor del 20 % de los cánceres de páncreas son resecables, en nuestra serie solo 9 pacientes, y en ellos, se ve una diferencia significativa en términos de supervivencia con respecto a los que no se pudo realizar este proceder. Por lo tanto, la resección quirúrgica es un componente esencial de cualquier modalidad de tratamiento curativo para este cáncer donde sea posible, ya que más del 80 % de los cánceres pancreáticos son localmente avanzados o metastásicos en el momento del diagnóstico.^(38,39,40)

Desde la aprobación de gemcitabina por la Agencia americana de drogas y alimentos (FDA según siglas en inglés) en 1997, se han utilizado varios agentes citotóxicos en monoterapia o terapia combinada en ensayos de fase II y III en todo el mundo, sin una mejora significativa en la prolongación de la supervivencia global (SG), o la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de SLP solo

se evaluó en unos pocos estudios, y osciló entre 2,4 y 11,0 meses. Una revisión sistemática en 2016, reveló que la SG después del tratamiento con gemcitabina ha aumentado de una mediana de 5,5 meses (en estudios realizados antes de 2000), a una mediana de 8,1 meses (en estudios realizados posteriores al 2000).⁽⁴¹⁾ Múltiples estudios han evaluado gemcitabina sola o combinada con otros agentes citotóxicos. De estos, el estudio de *Uesaka* y otros, tuvo la SG más alta (25,5 meses) con gemcitabina adyuvante.⁽⁴¹⁾ De las combinaciones de gemcitabina examinadas, con cisplatino resultó en la SG más alta (35,5 meses).⁽⁴²⁾ En los entornos neoadyuvantes, la combinación de gemcitabina, taxano y capecitabina en un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de páncreas y compromiso venoso extenso resultó en la SG más alta (más de 42 meses);⁽⁴³⁾ y la combinación de gemcitabina y vismodegib tuvo la SG más baja (6,9 meses).⁽⁴⁴⁾ En nuestro estudio la quimioterapia no presentó impacto en las tasas de supervivencia sin importar el esquema utilizado, lo cual no se corresponde con las descripciones de los ensayos clínicos internacionales, esto en gran medida es debido a dos consideraciones fundamentales: los criterios de selección que utilizan estos estudios donde los pacientes son muy seleccionados, y a la combinación de tratamientos como neoadjuvancia, y cirugías posteriores realizadas, dentro del ensayo o terminado este, que confieren una mayor SV. Al revisar los criterios de inclusión de los estudios, podemos encontrar variables muy estrictas como el *performance status*, donde solo permitieron la entrada de pacientes con ECOG 0-1. En la práctica médica habitual, el deterioro de los pacientes es mayor, y la posibilidad de hacer combinaciones terapéuticas, en nuestro medio, es más limitada.

En cuanto al tratamiento primario definitivo realizado, a los pacientes se encontró que aquellos que recibieron cirugía, la mediana de supervivencia fue de 35,6 meses, lo cual concuerda con un estudio retrospectivo realizado donde se incluyeron 169 pacientes que recibieron cirugía con márgenes R0 o márgenes cercanos (1 mm).⁽⁴¹⁾

Según lo hallado por *Khosravi* y otros,⁽⁴⁵⁾ la mediana de SV sin tratamiento es de unos 4 a 6 meses, y con gemcitabina, la tasa de SV al año es de 20-25 %. En este

estudio, la mediana de SG de los pacientes es de 4,6 meses, cifra similar a los datos reportados internacionalmente, que es de tres a seis meses.^(42,43,44,45)

A pesar de las limitaciones del estudio (monocéntrico, análisis retrospectivo, y no aleatorizado), el diseño permitió dar cumplimiento a los objetivos. Se evidenció que las características de nuestra serie corresponden con otras descritas internacionalmente, donde el cáncer de páncreas se presentó en edad y etapa avanzada, sin diferencias en cuanto a sexo, o color de la piel. El dolor y el íctero son las manifestaciones clínicas más frecuentes. La supervivencia global es baja; en los pacientes que se realiza cirugía curativa se observa un incremento en la supervivencia. El tratamiento con quimioterapia independientemente del esquema administrado se administró con buena tolerancia, aunque no alcanza respuestas clínicas que impacten, o aseguren el incremento de la supervivencia.

Referencias bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory. 2018 [acceso 24/02/2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
2. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiología del cáncer de páncreas: tendencias globales, etiología y factores de riesgo. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. World J Oncol. 2019;10(1):10-27. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1166>.
3. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2018;24(43):4846-61. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. National Cancer Institute. Bethesda. 2016 [acceso 24/02/2020]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2019.

Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>

6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
7. Primavesi F, Stättner S, Schlick K, Kiesslich T, Mayr C, Klieser E, et al. *Onco Targets Ther.* 2019;12:3387-400. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S176700>.
8. Fonseca Ureña J. Cáncer de páncreas. *Revista Médica Sinergia.* 2017 [acceso 24/02/2020];2(8). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms178a.pdf>
9. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C, Williamsson C, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol.* 2016;12(16):1929-46. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0010>.
10. Capasso M, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI, Crafa P, Cambiè G, Miraglia C, et al. Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):141-6. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7923>.
11. Carreras Torres R, Johansson M, Gaborieau V, Haycock PC, Wade KH, Relton CL, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9). DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx012>.
12. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(5):529-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.001>.
13. Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, Biankin AV. Strategies for increasing pancreatic tumor immunogenicity. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1656-69. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2318>.
14. Vera R, Fernández A, Ferrer CJ, Flores C, Joaquín C, López S, et al. Procedures and recommended times in the care process of the patient with pancreatic cancer: PAN-TIME consensus between scientific societies. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):834-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1609-7>.
15. Tesfaye AA, Kamgar M, Azmi A, Philip PA. The evolution into personalized therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: challenges and opportunities.

Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(2):131-48. DOI:

<https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1417844>.

16. Zhu H, Li T, Du Y, Li M. Pancreatic cancer: challenges and opportunities. BMC Med. 2018;16(1):214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1215-3>.

17. Franssen B, Chan C. Pancreatic cancer: the surgeon's point of view. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76(4):353-61.

18. Stephan S, Ihsan E, Carmen M, Cemil S, Nicole S, Rebekka S, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2017;55:96-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.003>.

19. Alexander G, Gulam A, John AC, Susan EB. Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. Semin Oncol. 2018;46(1):19-27. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.12.002>.

20. Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(6):333-48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0005-x>.

21. López Penza P, Ruso Martínez L. Cáncer de páncreas. Epidemiología de su mal pronóstico. Rev Méd Urug. 2017 [acceso 24/02/2020];33(3):180-6. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n3/1688-0390-rmu-33-03-00038.pdf>

22. Anas MS, Tarek T, Muneer J, Al-Husseini O, Omar A. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades: a SEER-based study. BMC Cancer. 2018;18:688. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4610-4>.

23. Oliveira Cunha M, Malde DJ, Aldouri A, Morris-Stiff G, Menon KV, Smith AM, et al. Results of pancreatic surgery in the elderly: is age a barrier? Results of pancreatic surgery in the elderly: is age a barrier? Oxford: HPB. 2013;15(1):24-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00549.x>.

24. Ashley A, Samer A, Jason R. Pancreatic Adenocarcinoma. Mo Med. 2018;115(6):517.

25. Guido E, Zobeida C, Murray K, Maxim SP, William EF, Mark OG, et al. Diabetes mellitus and obesity as risk factors for pancreatic cancer. J Acad Nutr Diet. 2018;118(4):555-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.07.005>

26. Gustav A, Christoffer W, Signe B, Karin J. Pancreatic cancer risk in relation to sex, lifestyle factors, and pre-diagnostic anthropometry in the Malmö Diet and Cancer Study. *Biol Sex Differ*. 2016;7:66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0120-8>.
27. Zaheer S, Kanji S. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *CMAJ*. 2013;185(14):1219-26. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121368>.
28. Holly E, Chaliha I, Bracci P, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *CGH Journal* 2014;2(6):510-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00171-5).
29. Neuzillet C, Sébastien G, Nicolas W, Jean-Baptiste B, Lucile B, Laurianne C, et al. French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. 2018;50(12):1257-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.008>
30. Andrew MG, Paul K, Richard CT, Claire J, Helen GC, Stephen MC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-61. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>.
31. Lensing RJ, Bipat S. Incidences of pancreatic malignancy and mortality in patients with untreated branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing surveillance: a systematic review. *Pancreas*. 2017;46:1098-110. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000907>.
32. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789-804. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316027>.
33. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiología del cáncer de páncreas: tendencias globales, etiología y factores de riesgo. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1166>.
34. Hajatdoost L, Sedaghat K, Walker EJ, Thomas J, Kosari S. Chemotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(3):48. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina54030048>.
35. Eskander MF, Bliss LA, Tseng JF. Pancreatic adenocarcinoma. *Curr Probl Surg*. 2016;53(3):107-54. DOI: <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2016.01.001>.

36. Gooiker GA, Lemmens V, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg*. 2014;101(8):1000-5. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.9468>.
37. Shapiro M, Chen Q, Huang Q. Associations of socioeconomic variables with resection, stage, and survival in patients with early-stage pancreatic cancer. *JAMA Surg*. 2016;151(4):338-45. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4239>.
38. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2007;246:173-80. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180691579>.
39. Salami A, Alvarez NH, Joshi ART. Geographic disparities in surgical treatment recommendation patterns and survival for pancreatic adenocarcinoma. *Oxford: HPB*. 2017;19(11):1008-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.07.009>.
40. Rahib L, Fleshman JM, Matrisian LM, Berlin JD. Evaluation of pancreatic cancer clinical trials and benchmarks for clinically meaningful future trials: a systematic review. *JAMA Oncol*. 2016;2:1209-16. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0585>.
41. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: A phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388:248-57. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9).
42. Postlewait LM, Ethun CG, Kooby DA, Sarmiento JM, Chen Z, Staley CA, et al. Combination gemcitabine/cisplatin therapy and ERCC1 expression for resected pancreatic adenocarcinoma: Results of a Phase II prospective trial. *J Surg Oncol*. 2016;114:336-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24317>.
43. Sherman WH, Chu K, Chabot J, Allendorf J, Schrope BA, Hecht E, et al. Neoadjuvant gemcitabine, docetaxel, and capecitabine followed by gemcitabine and capecitabine/radiationtherapy and surgery in locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015;121:673-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29112>.

44. Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, Bahary N, Horiba MN, Nattam SR, et al. Randomized Phase Ib/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:4284-92. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.8719>.
45. Khosravi P, Díaz Muñoz VM. Adenocarcinoma de páncreas: actualizaciones terapéuticas. Madrid: *An Med Interna*. 2005;22:390-4. DOI: <https://doi.org/10.4321/s0212-71992005000800010>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Victor Manuel Medina Pérez: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Ailin Fonseca Labrada: Recolección de datos, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Luis Enrique Alsina Tul: Recolección de datos, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Janet Lamadrid García: Revisión patológica, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Mónica Lisandra Carvajal Aballe: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Ángel Fong: Análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Mercedes Yaimi Coto Cuervo: Preparación y aprobación del artículo final.

Braulio Mestre Fernández: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.