

Existe un rol para la resección quirúrgica en los pacientes con cáncer de páncreas oligometastásicos

There is a role for surgical resection in patients with oligometastatic pancreatic cancer

Javier Targarona Modena^{1,a}, Guillermo Coayla Castillo^{1,a}, Fernando Hurtado de Mendoza^{1,b}, Aland Bisso Andrade^{1,c}, Sebastian Balarezo Aguilar^{1,d}

¹ Clínica Delgado. Lima, Perú.

^a Departamento de Cirugía, ^b Oncología, ^c Medicina Interna, ^d Hospitalización

Recibido: 24/08/2021 - Aprobado: 20/12/2021

ORCID: Fernando Hurtado de Mendoza: <https://orcid.org/0000-0003-2993-5988>, Aland Bisso Andrade: <https://orcid.org/0000-0002-2412-0790>,

Sebastian Balarezo Aguilar: <https://orcid.org/0000-0001-5955-767X>

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este trabajo es analizar retrospectivamente la resección en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en estadio IV oligometastásicos, luego de quimioterapia de primera línea para cáncer de páncreas metastásico evaluando la sobrevida de estos casos. **Materiales y métodos:** Entre enero del 2005 hasta diciembre del 2019 se evaluó de manera retrospectiva a 5 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas oligometastásico sometidos a quimioterapia de primera línea luego de la cual se les efectuó cirugía resectiva. **Resultados:** La cirugía resectiva realizadas en estos pacientes fueron: Tres pancreatectomías distales con esplenectomía, una duodenopancreatectomía y una pancreatectomía total. Todos recibieron tratamiento con quimioterapia; tres pacientes recibieron tratamiento con Folfurinox, uno recibió 5 fluoruracilo y otro recibió gemcitabina más capecitabina. Los pacientes recibieron en promedio 4 meses de quimioterapia (3-6 meses) y luego de estos se programó la cirugía resectiva. La sobrevida media en estos pacientes fue de 23 meses (11 a 39 meses), solamente un paciente presentó recidiva de la enfermedad y falleció a los 28 meses, los 4 restantes se encuentran vivos. **Conclusión:** La cirugía resectiva en pacientes con estadio IV con cáncer de páncreas se puede hacer de forma segura. Esta se podría considerar en pacientes seleccionados con una buena respuesta radiológica y bioquímica luego de un periodo adecuado de quimioterapia en los cuales no exista enfermedad a distancia evidente.

Palabras clave: Neoplasias pancreáticas; Quimioterapia; Carcinoma ductal pancreático (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: The objective of this work is to retrospectively analyze the resection in patients with oligometastatic stage IV pancreatic adenocarcinoma, after first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer, evaluating the survival of these cases. **Materials and methods:** Between January 2005 and December 2019, 5 patients diagnosed with oligometastatic pancreatic cancer undergoing first-line chemotherapy were retrospectively evaluated, after which resective surgery was performed. **Results:** The resective surgery performed in these patients were: three distal pancreatectomies with splenectomy, one duodenopancreatectomy and one total pancreatectomy. All received chemotherapy treatment; three patients received treatment with Folfurinox, one received 5-fluorouracil, and one received gemcitabine plus capecitabine. The patients received an average of 4 months of chemotherapy (3-6 months) and after this, resective surgery was scheduled. The average survival in these patients was 23 months (11 to 39 months), only one patient presented recurrence of the disease and died at 28 months, the remaining 4 are alive. **Conclusion:** Resective surgery in patients with stage IV pancreatic cancer can be done safely. This could be considered in selected patients with a good radiological and biochemical response after an adequate period of chemotherapy in whom there is no obvious distant disease.

Keywords: Pancreatic neoplasms; Drug therapy; Carcinoma, pancreatic ductal (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma ductal de páncreas representa la cuarta causa de muerte relacionada por cáncer en EEUU y se estima que tendrá el segundo lugar en el 2030.

La sobrevida a 5 años es de alrededor de 8% en los EEUU. Y, en el mejor de los casos, de 36 meses cuando se trata de paciente con margen de sección y con ganglios negativos^(1,2). Por lo que se trata de una

Citar como: Targarona Modena J, Coayla Castillo G, Hurtado de Mendoza F, Bisso Andrade A, Balarezo Aguilar S. Existe un rol para la resección quirúrgica en los pacientes con cáncer de páncreas oligometastásicos. Rev Gastroenterol Peru. 2021;41(4):233-8. doi: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1097>

de las enfermedades más desafiantes, presentando un pronóstico muy pobre, siendo uno de los cánceres más letales.

Actualmente la resección curativa con terapia adyuvante/neoadyuvante ofrece la mejor posibilidad de curación, sin embargo, debido al agresivo comportamiento de este tipo de tumor, se presenta una recurrencia en el 69-75% de los pacientes en un periodo de dos años a pesar de haber recibido un tratamiento óptimo ^(3,4). Este alto índice de recurrencia sugiere la presencia de enfermedad micrometastásica oculta en el momento de la cirugía.

Teniendo en consideración el alto índice de complicaciones post quirúrgicas y la pobre sobrevida, la presencia de metástasis a distancia siempre se ha considerado una contraindicación absoluta para la cirugía resectiva, y la quimioterapia paliativa es el tratamiento de elección en estos casos ^(5,6). Sin embargo, con el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas, cirugías más precisas y mejores cuidados pre y post operatorios, la mortalidad y morbilidad quirúrgica ha disminuido en centros altamente especializados.

Nuevos agentes y esquemas de quimioterapia han prolongado la sobrevida en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico, especialmente en el contexto de terapias multimodales, de ahí que la cirugía en pacientes con metástasis, especialmente en aquellos que presentan oligometástasis, ha ganado interés.

Desde hace algunos años han venido apareciendo algunos reportes de casos o estudios retrospectivos, donde la resección en pacientes oligometastásicos podría aumentar la sobrevida, hasta en 46 meses ^(7,8). Sin embargo, este abordaje no cuenta con indicaciones claras o evidencia real de una mayor sobrevida.

El objetivo del presente trabajo es analizar en forma retrospectiva el impacto de la resección en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en estadio IV, oligometastásicos, luego de quimioterapia de primera línea y de evaluar la sobrevida de estos casos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre enero del 2005 hasta diciembre del 2019 se evaluaron a cinco pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas metastásico sometidos a quimioterapia de primera línea luego de la cual se les realizó cirugía resectiva.

Se incluyó solo a pacientes que presentaban diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma ductal de páncreas y fueron excluidos aquellos

con cánceres de duodeno, ampolla de váter o colangiocarcinoma distal.

Los siguientes parámetros fueron tomados en cuenta de una base de datos en forma retrospectiva: sexo, edad al diagnóstico, características del tumor, tratamientos recibidos en el pre y post operatorio, tipo de cirugía y patología. El seguimiento de todos los pacientes fue realizado en la consulta externa hasta la actualidad.

Todos los pacientes fueron evaluados con tomografía espiral multicorte (TEM) o resonancia magnética (RMN), además del uso de marcadores como el Ca 19-9 durante la evaluación inicial.

Los pacientes sin enfermedad a distancia y resecables, fueron programados para laparoscopia diagnóstica. En caso de encontrar oligometástasis se indicó resección de las lesiones metastásicas sin pancreatectomía y luego se procedió a quimioterapia de primera línea. En los pacientes con presencia de metástasis en las imágenes se procedió a la biopsia por eco endoscopia y a quimioterapia.

La respuesta al tratamiento se evaluó tanto en el tumor primario como en las metástasis, para el tumor primario se utilizó el score de respuesta del colegio americano de patología (CAP) (Grado 0: no células viables, respuesta completa, Grado 1: células viables, respuesta casi completa, Grado 2: Tumor residual con evidente regresión tumoral, Grado 3: Tumor residual extenso sin regresión evidente).

Los pacientes fueron reevaluados con resonancia magnética y con el marcador Ca 19-9 luego del tratamiento con quimioterapia y en algunos casos con tomografía con emisión de positrones (PET). El paciente era programado para cirugía resectiva en caso de obtener una respuesta objetiva basada en imágenes y una disminución de por lo menos el 50% del marcador tumoral, que indicaran una disminución significativa de la enfermedad.

Antes de ser sometidos a una cirugía, los pacientes fueron evaluados por un cirujano de páncreas a fin de explorar la posibilidad de resección, siendo el foco de la entrevista la falta de consenso en efectuar resección quirúrgica en este tipo de pacientes. Luego del alta todos los pacientes fueron nuevamente referidos al oncólogo clínico para recibir tratamiento adyuvante. El seguimiento se realizó cada 3 meses con evaluación clínica directa TEM, RMN, PET y marcadores serológicos.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 5 pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma ductal de páncreas que presentaban metástasis comprobada por patología, todos los pacientes presentaron un ECOG 0-1 con un promedio de edad de 57 años (49 a 69 años).

En tres de los casos, se realizó un estadiaje por laparoscopia, y biopsia de las lesiones metastásicas sin efectuar pancreatectomía. Luego se les indicó quimioterapia, después de la cual fueron re evaluados. En esos tres casos, los pacientes no registraron metástasis a distancia en los estudios de imágenes luego del tratamiento de quimioterapia, por lo cual fueron sometidos a una pancreatectomía a los 9, 6 y 5 meses luego de la laparoscopia.

En los otros dos casos se evidencio enfermedad metastásica en los estudios de imágenes por lo que se indicó tratamiento con quimioterapia con muy buena respuesta; de ahí que cuando ya no presentaron enfermedad metastásica en las imágenes fueron sometidos a laparoscopia a los 7 y 5 meses, donde al encontrar enfermedad extra pancreática mínima se les realizó pancreatectomía mas metastasectomía. (Figura 1).

El marcador Ca 19-9 se tomó como un factor para evaluar la respuesta a la quimioterapia de primera línea. Al inicio del tratamiento de 12,817 U/ml (0,61-50 000) disminuyendo a 53 U/ml (0,6-110) en promedio luego del tratamiento con quimioterapia.

Los tipos de cirugía resectiva realizados en estos pacientes, luego del tratamiento de quimioterapia fueron: tres pancreatectomías distales con esplenectomía, una duodenopancreatectomía y una pancreatectomía total.

La morbilidad post operatoria después de la cirugía resectiva fue de 40%. Un paciente presento neumonía e hiperglicemia y otro presento hemorragia digestiva por ulcera gástrica. La estancia post quirúrgica fue en promedio de 8 días (4 a 11 días). No se registró ningún caso de re intervención ni de mortalidad post operatoria.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia. Tres pacientes recibieron Folfurinox; un paciente recibió 5 fluoruracilo y otro recibió gemcitabina más capecitabina. Los pacientes recibieron quimioterapia un promedio de cuatro meses (3 a 6 meses), luego del cual se programó la cirugía resectiva.

Las metástasis fueron únicas en tres pacientes y múltiples en dos pacientes. La región más afectada fue el hígado en 4 casos, peritoneo en uno y epiplón en un paciente que presento metástasis en dos lugares diferentes. La sobrevida media en estos pacientes fue de 23 meses (11 a 39 meses). Solo un paciente presento recidiva de la enfermedad y falleció a los 28 meses; los 4 restantes se encuentran vivos, tres de ellos sin evidencia de enfermedad, además de imágenes negativas y Ca 19-9 en nivel normal durante el seguimiento de 10, 19 y 38 meses. El cuarto paciente presento imagen

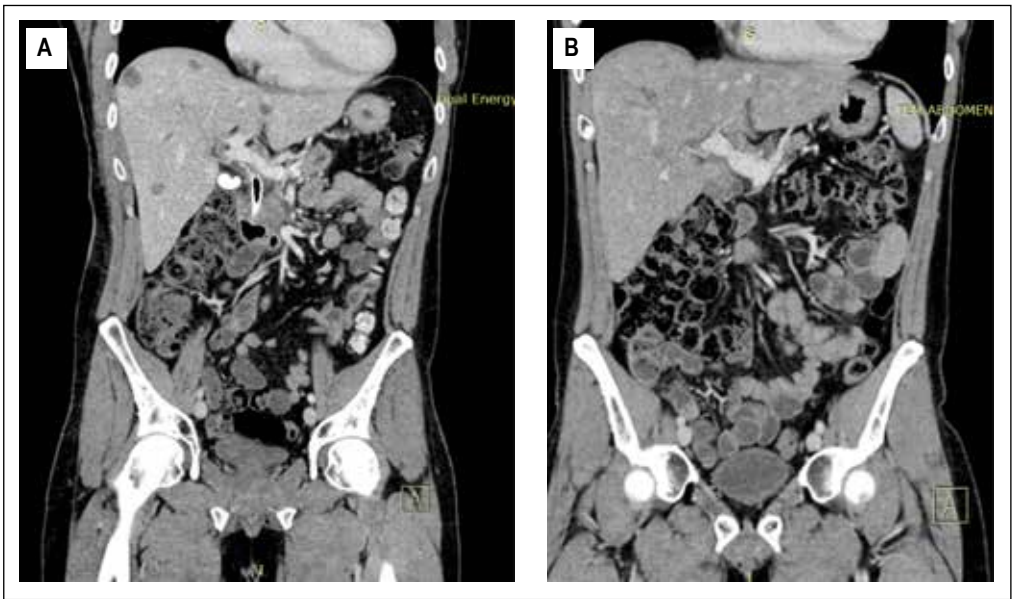


Figura 1. A) Tomografía inicial. Ca 19-9:50 000. B) Tomografía 6 meses después de QT (prequirúrgica). Ca 19-9: 110.

Tabla 1. Resumen de los cinco casos, edad, sexo, diferencia de estadiaje, característica de la enfermedad, sobrevida y recurrencia.

Caso	1	2	3	4	5
Edad	57	50	49	69	62
Sexo	F	F	M	F	F
Ca 19-9 Inicial	100	0,61	50 000	571	700
Laparoscopia	Si	Si	No	Si	No
Tamaño de tumor en imágenes	4 cm	3 cm	3,9 cm	2 cm	3 cm
Sitio de metástasis	Epipolon e hígado	Hígado	Hígado	Hígado	Peritoneo
Número metástasis	4	1	4	1	1
Tiempo de neoadyuvancia (meses)	4	3	6	4	4
Tipo de neoadyuvancia	5 Fluorouracilo	Folforinox/Gem-Nab	Folfirinox	Folfirinox	Gemcitabina
Número de secciones QT	12	3 y 3	12	8	4
Ca 19-9 pre operatorio	10	0,6	110	50	55
Tipo de Cirugía	Distal	Total	Whipple	Distal	Distal
Ganglios	1 de 16	0 de 24	2 de 30	5 de 19	0 de 15
Score de respuesta del tumor	1	1	2	2	2
Adyuvancia	Si	Si	Si	Si	Si
Recurrencia	Si	No	Si	No	No
Sobrevida (meses)	28	21	16	11	39
Vive	No	Si	Si	Si	Si

sugestiva de metástasis hepática con elevación del Ca 19-9 encontrándose hasta la fecha con tratamiento QT. (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Debido al mal pronóstico, el tratamiento indicado en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico es la quimioterapia paliativa como tratamiento sintomático a fin de ofrecer una buena calidad de vida ^(9,10).

A diferencia de muchos otros canceres la resección del cáncer de páncreas metastásico es un tema controversial. En la actualidad, no se recomienda en ninguna guía, ni siquiera en metástasis únicas, incluso si esta es resecable completamente. Esto se debe a que no existe evidencia en ningún ensayo clínico, que la resección de las metástasis sincrónicas ni metacrónicas en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas prolonguen la sobrevida, esto se debe a la alta morbilidad y mortalidad de las resecciones pancreáticas, y a la corta sobrevida en pacientes con estadio IV ^(2,11,12).

Al no disponer de guías de manejo es muy difícil definir quien se puede beneficiar con este tratamiento no convencional; lo cierto es que no se puede aplicar para todos los pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Es fundamental considerar factores propios del paciente como, edad, estado general del paciente, comorbilidades, riesgos de complicaciones quirúrgicas, y tomarlos como una medida de selección ⁽¹³⁾.

La habilidad para seleccionar estos casos es muy importante. No solo se trata de su estado general, sino

también diferenciar aquellos pacientes con metástasis que presenten un comportamiento molecular de mejor pronóstico y que puedan beneficiarse de una resección radical. Desgraciadamente esto no es posible con ninguna prueba molecular o examen. En estos casos la quimioterapia actúa como en “examen en el tiempo” y nos puede ayudar a seleccionar a los pacientes con una biología menos agresiva que podrían beneficiarse con una resección quirúrgica radical, incluso en aquellos pacientes con enfermedad metastásica limitada ^(5,13,14).

En esta serie de casos que presentamos, el tiempo de tratamiento con quimioterapia fue en promedio de cuatro meses (3-6 meses) pero no está establecido el tiempo “ideal” para definir el momento de la cirugía. Sin embargo, publicaciones recientes reportan resecciones pancreáticas en pacientes oligometastásicos luego de 6 a 7 meses de tratamiento. Esta nueva evidencia podría llevarnos a evaluar resecciones “curativas” en este tipo de pacientes ^(10,15,16).

La respuesta del marcador tumoral fue uno de los factores utilizados en este trabajo para poder seleccionar a los pacientes que respondieron a la quimioterapia de primera línea. En esta serie de casos se utilizó el Ca 19-9 como parámetro y se observó una disminución importante luego de la quimioterapia; disminuyó de 12,817 U/ml en promedio, a 53 U/ml luego de la quimioterapia.

En el 2020 Crippa et al. publicaron una revisión sistemática de la literatura donde se evaluaron 204 pacientes. Sugiriendo que la resección quirúrgica de pacientes con cáncer de páncreas oligometastásicos es segura y podría estar asociada con una mejor sobrevida

en aquellos pacientes seleccionados que responden a la quimioterapia⁽⁵⁾.

En nuestra serie de cinco pacientes, la sobrevida media fue de 23 meses hasta la fecha, tiempo mucho mayor al comparado con pacientes en estadios avanzados tratados con gemcitabine como monoterapia que presentaron sobrevida de cinco y seis meses, y en pacientes tratados con gemcitabina/nab paclitaxel o Folfirinox que tuvieron sobrevida de ocho a once meses^(12,14,17,18).

Algunos autores no han encontrado beneficio de la cirugía en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Gleisner *et al.* reportaron 17 casos de cáncer de páncreas y metástasis únicas en hígado operados, concluyendo que no había beneficio en la resección⁽¹⁹⁾. Takada *et al.* tampoco encontraron beneficio en la sobrevida luego de la cirugía radical en pacientes con metástasis hepáticas múltiple. Sin embargo, en estos dos estudios la resección se llevó a cabo sin el uso de quimioterapia y la recurrencia se presentó en menos de cuatro meses luego de la cirugía, sugiriendo que se trataba de pacientes con una enfermedad no controlada⁽²⁰⁾.

El número de metástasis es muy importante. El pronóstico de un paciente con una sola metástasis hepática es más favorable que el paciente con metástasis múltiple⁽¹⁹⁾, situación que podemos ver en los tres pacientes de nuestra serie que presentaron metástasis única y que se encuentran aun sin evidencia de enfermedad y ya con 24 meses de sobrevida, mientras que los dos pacientes que presentaron micro metástasis múltiples activas al momento de la cirugía han presentado recurrencia de enfermedad.

Un metaanálisis demostró que la resección de un adenocarcinoma de páncreas con una sola metástasis hepática presentaba igual pronóstico que una resección pancreática que no presenta evidencia de metástasis⁽²¹⁾.

Recientemente el grupo chino para el estudio del páncreas (CSPAC) ha lanzado un estudio prospectivo multicentrico randomizado y controlado fase III (NCT03398291) nombrado CSPAC-1 con el objetivo de establecer una estrategia de tratamiento, a fin de poder seleccionar los casos que se puedan beneficiar de resecciones simultaneas en pacientes con cáncer de páncreas y metástasis hepáticas. Los resultados de este estudio están planeados para el 2025⁽²²⁾.

La ventaja potencial de la quimioterapia de primera línea radica en que se puede tratar las micro metástasis no detectadas en el hígado u otros órganos, conseguir la posible regresión tanto del tumor primario como de las lesiones metastásicas evidentes y, principalmente, poder seleccionar aquellos pacientes con enfermedad

metastásica agresiva que no se beneficiaría con la cirugía⁽²³⁻²⁵⁾.

En conclusión, La cirugía resectiva en pacientes con estadio IV con cáncer de páncreas se puede hacer de forma segura.

En la era de las quimioterapias múltiples, la cirugía, como medida inicial, no ofrece una ventaja significativa en la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, debiendo de ser tratados primero con quimioterapia.

Puede considerarse la resección quirúrgica en pacientes con cáncer de páncreas metastásico seleccionados con buena respuesta radiológica y bioquímica luego de un periodo adecuado de quimioterapia y en quienes no exista luego de esta enfermedad a distancia evidente.

Se requieren estudios prospectivos para confirmar esta tendencia y para poder definir el real beneficio en la resección en los pacientes metastásicos, o si solo se trata de una mejor selección de pacientes con mejor pronóstico, independientemente de la resección quirúrgica. Lo cierto es que, por el momento, la cirugía no se debería considerar como una práctica clínica estándar en el tratamiento del cáncer de páncreas.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gebauer F, Damanakis AI, Bruns C. [Oligometastasis in pancreatic cancer: current state of knowledge and spectrum of local therapy]. *Chirurg*. 2018;89(7):510-5. doi: 10.1007/s00104-018-0626-1.
2. Voss N, Izbicke JR, Nentwich MF. Oligometastases in pancreatic cancer (Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis). *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:373-377. doi: 10.1002/ags3.12255.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77. doi: 10.1001/jama.297.3.267.
4. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3330-3337. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6463. Epub 2017 Aug 17.
5. Crippa S, Ciocchi R, Weiss MJ, Partelli S, Reni M, Wolfgang CL, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg*. 2020;72(1):39-45. doi: 10.1007/s13304-020-00710-z.

6. Liu Q, Zhang R, Michalski CW, Liu B, Liao Q, Kleeff J. Surgery for synchronous and metachronous single-organ metastasis of pancreatic cancer: a SEER database analysis and systematic literature review. *Sci Rep*. 2020;10:4444. doi: 10.1038/s41598-020-61487-0.
7. Lu F, Poruk KE, Weiss MJ. Surgery for oligometastasis of pancreatic cancer. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(4):358-67. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.05.02.
8. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016;160(1):136-144. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.019.
9. Balaban EP, Mangu PB, Yee NS. Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017;13(4):265-269. doi: 10.1200/JOP.2016.017376.
10. Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, et al. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2397-2403. doi: 10.1245/s10434-017-5885-4.
11. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1028-1061. doi: 10.6004/jnccn.2017.0131.
12. Ghidini M, Petrillo A, Salati M, Khakoo S, Varricchio A, Tomasello G, et al. Surgery or Locoregional Approaches for Hepatic Oligometastatic Pancreatic Cancer: Myth, Hope, or Reality? *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1095. doi: 10.3390/cancers11081095.
13. Buc E, Orry D, Antomarchi O, Gagnière J, Da Ines D, Pezet D. Resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous distant metastasis: is it worthwhile? *World J Surg Oncol*. 2014;12:347. doi: 10.1186/1477-7819-12-347.
14. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2):dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
16. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(10):1533-9. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.398.
17. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403-13. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
18. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Kindler HL, Cusnir M, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5506-12. doi: 10.1200/JCO.2009.22.1309.
19. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, et al. Is resection of periampullary or pancreaticadenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? *Cancer*. 2007;110(11):2484-2492. doi: 10.1002/cncr.23074.
20. Takada Y, Otsuka M, Seino K, Taniguchi H, Koike N, Kawamoto T, Koda K, Adachi S, Yuzawa K, Nozue M, Todoroki T, Fukao K. Hepatic resection for metastatic tumors from noncolorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(37):83-6.
21. Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25(6):473-80. doi: 10.1159/000184739.
22. Wei M, Shi S, Hua J, Xu J, Yu X; Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC). Simultaneous resection of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicentre, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open*. 2019;9(12):e033452. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033452.
23. de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, Eskander MF, Smith JK, Wolff RA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(10):1552-60. doi: 10.1016/j.ejso.2016.07.016.
24. Christians KK, Heimler JW, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston F, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery*. 2016;159(3):893-900. doi: 10.1016/j.surg.2015.09.018.
25. Sohal DPS, Willingham FF, Falconi M, Raphael KL, Crippa S. Pancreatic Adenocarcinoma: Improving Prevention and Survivorship. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:301-310. doi: 10.1200/EDBK_175222.

Correspondencia:

Javier Targarona Modena

Ca. Gral. Borgoño, Miraflores 15074 – Clínica Delgado. Lima, Perú.

E-mail: jtargaronam@gmail.com