







## Pancreatectomía posneoadyuvancia en cáncer reseccable “borderline” Pancreatectomy after neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer

Carlos G. Ocampo<sup>1,2</sup> , Hugo I. Zandalazini<sup>1,2</sup> , Facundo Alonso<sup>1,2</sup> , Carlos M. Canullán<sup>1</sup> , Ignacio Rico<sup>1</sup> , Luciano Coiz<sup>1</sup> 

1. Servicio de Cirugía General del Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires. Argentina  
2. Clínica Bazterrica. Buenos Aires. Argentina

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
*Conflicts of interest*  
None declared.

Correspondencia  
*Correspondence:*  
Carlos Ocampo  
E-mail:  
ocampoc@yahoo.com

### RESUMEN

**Antecedentes:** la pancreatectomía posneoadyuvancia en paciente sin progresión de la enfermedad es el tratamiento estándar en el cáncer pancreático “borderline”; sin embargo, no existe hasta ahora ninguna serie nacional publicada.

**Objetivo:** evaluar la morbilidad y mortalidad de la pancreatectomía en pacientes con cáncer de páncreas reseccable “borderline” tratados previamente con neoadyuvancia.

**Material y métodos:** se analizaron 15 pacientes tratados en el período 2011-2018. Se evaluaron los datos epidemiológicos, el tipo de neoadyuvancia, la respuesta radiológica posneoadyuvancia, la morbilidad, mortalidad y supervivencia. Se compararon los 15 pacientes pancreatectomizados posneoadyuvancia con 15 pacientes pancreatectomizados sin neoadyuvancia previa.

**Resultados:** de los 15 pacientes, 8 eran del sexo masculino y el promedio de edad fue de 66,5 años. El tipo de neoadyuvancia más frecuente fue folforinox (n = 6) y gemcitabina/placitaxel (n = 5); se adicionó radioterapia en 8 pacientes. La evaluación radiológica posneoadyuvancia mostró enfermedad estable en 10 pacientes y respuesta parcial en 4. Se realizaron 11 duodenopancreatectomías y 4 esplenopancreatectomías. En 10 pacientes fue necesario algún tipo de resección vascular. La morbilidad fue del 60% (9/6), no se registró mortalidad y la supervivencia media fue de 23,4 meses. No hubo diferencias significativas en la morbilidad, mortalidad y supervivencia cuando se comparó con los 15 pacientes pancreatectomizados sin neoadyuvancia.

**Conclusión:** el tratamiento con neoadyuvancia en cáncer de páncreas avanzado permite ampliar su reseccabilidad. La pancreatectomía posneoadyuvancia, en centros de alto volumen, tiene morbilidad, mortalidad y supervivencia similares a las de las pancreatectomías que no requieren neoadyuvancia.

■ **Palabras clave:** *cáncer, páncreas, borderline, pancreatectomía, neoadyuvancia, cirugía pancreática, duodeno-pancreatectomía, pancreatectomía izquierda.*

### ABSTRACT

**Background:** Pancreatectomy after neoadjuvant therapy in patients without disease progression is the standard treatment for borderline pancreatic cancer; however, no national series have been published to date.

**Objective:** The aim of this study is to evaluate morbidity and mortality of patients with borderline resectable pancreatic cancer undergoing pancreatectomy after neoadjuvant therapy.

**Material and methods:** A total of 15 patients treated between 2011 and 2018 were analyzed. The epidemiologic data, type of neoadjuvant therapy, radiological evaluation of the response to neoadjuvant therapy, morbidity, mortality and survival were evaluated. These 15 patients who underwent pancreatectomy after neoadjuvant therapy were compared with 15 pancreatectomized patients without previous neoadjuvant therapy.

**Results:** Mean age was 66.5 years and 8 patients were men. The most common neoadjuvant therapy regimens were FOLFIRINOX (n = 6) and gemcitabine/paclitaxel (n = 5); 8 patients required additional radiation therapy. The radiological evaluation of the response to neoadjuvant therapy showed stable disease in 10 patients and partial response in 4. Eleven patients underwent pancreaticoduodenectomy and 4 underwent splenectomy and pancreatectomy. Ten patients required some type of vascular resection. Morbidity was 60% (9/15), there were no deaths and mean survival was 23.4 months. There were no significant differences in morbidity, mortality and survival with the 15 pancreatectomized patients without previous neoadjuvant therapy.

**Conclusion:** Neoadjuvant therapy has extended resectability of advanced pancreatic cancer. In high volume centers, pancreatectomy after neoadjuvant therapy has similar morbidity, and survival to those of pancreatic resections without previous neoadjuvant therapy.

■ **Keywords:** *cancer, pancreas, borderline, pancreatectomy, neoadjuvant therapy, pancreatic surgery, pancreaticoduodenectomy, left pancreatectomy.*

Recibido | Received  
21-10-20  
Aceptado | Accepted  
19-01-21

ID ORCID: Carlos Ocampo, 0000-0002-2882-5384, Hugo I. Zandalazini, 0000-0001-7655-2416; Facundo Alonso, 0000-0001-5878-2584; Carlos M. Canullán, 0000-0002-5755-0367; Ignacio Rico, 0000-0003-2660-9079; Luciano Coiz, 0000-0003-3469-4605.

## Introducción

En las últimas décadas, la resecabilidad del cáncer de páncreas se amplió gracias a la mejoría de la morbimortalidad quirúrgica, a los avances de los métodos por imágenes y a la mayor eficacia de nuevos esquemas quimioterápicos en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado<sup>1</sup>. En la década del 80, al inicio de nuestra experiencia, solo resecábamos los tumores que tenían una clara separación entre el tumor y los vasos mesentéricos. En la década del 90 avanzamos un poco más e incluimos para resección a aquellos pacientes con invasión tumoral aislada del eje venoso mesentérico portal y ausencia de contacto tumoral con la arteria mesentérica superior. La mayoría de estos pacientes requerían resecciones vasculares<sup>2,3</sup>. En la década del 2000, el tratamiento con quimioterapia o quimiorradioterapia previa a la cirugía (neoadyuvancia) nos permitió ampliar la resecabilidad incorporando a los pacientes que tienen contacto tumoral con la arteria mesentérica superior (resecables "borderline").

El objetivo de este trabajo es evaluar la morbilidad y mortalidad de la pancreatectomía en una serie de pacientes con cáncer de páncreas resecable "borderline" tratados previamente con neoadyuvancia

## Material y métodos

En el período 2012- 2018 fueron evaluados 24 pacientes con cáncer de páncreas "borderline" tratados con neoadyuvancia sin signo de progresión de la enfermedad en la reestadificación. Veintidós pacientes fueron explorados quirúrgicamente mientras que los dos pacientes restantes rehusaron la exploración quirúrgica. En 7 pacientes se comprobó progresión de la enfermedad, metástasis hepática en 3 (enfermedad diseminada) y tejido tumoral firmemente adherido a la arteria mesentérica superior en 4 (enfermedad localmente avanzada). En los 15 pacientes restantes que constituyen nuestro grupo de estudio, se realizó duodeno-pancreatectomía en 11 pacientes y pancreatectomía izquierda en 4.

Se evaluaron los datos epidemiológicos, las comorbilidades preoperatorias mediante el sistema de la American Society of Anesthesiologists (ASA), la clasificación de tipo de "borderline" arterial o venoso de acuerdo con la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>4</sup>, el tipo de neoadyuvancia, la respuesta radiológica posneoadyuvancia con el Sistema Recist 1.1<sup>®</sup> y los datos quirúrgicos (tiempo de cirugía, tipo de resección vascular, transfusiones). La evaluación de la [pieza de resección] y de la respuesta anatomopatológica posneoadyuvancia se realizó de acuerdo con los estándares del Colegio Americano de Patólogos. Según la viabilidad celular, la respuesta patológica a la neoadyuvancia se clasificó en Grado 0 = respuesta completa: sin células cancerosas residuales, Grado 1 = respuesta

marcada: células cancerosas residuales mínimas (simple/ pequeños grupos de células cancerosas), Grado 2 = respuesta moderada: células cancerosas superadas por la fibrosis, Grado 3 = mala/ninguna respuesta: cáncer residual extenso.

Se consideraron las complicaciones posoperatorias generales según la clasificación de Clavien-Dindo y las específicas según el International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>5</sup>, la mortalidad (durante la internación) y la supervivencia media.

Se compararon los 15 pacientes sometidos a pancreatectomía posneoadyuvancia con 15 pacientes en los que se realizó pancreatectomía con cáncer de páncreas resecable que no requirieron neoadyuvancia previa durante el mismo período de tiempo (2012-2018). Los pacientes se igualaron 1:1 por edad, sexo, presencia de comorbilidades de acuerdo con la puntuación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), ubicación (cabeza/cola corporal) y procedimiento (pancreaticoduodenectomía/pancreatectomía distal). El proceso de selección fue aleatorio, y el investigador fue cegado a los otros datos clínicos, radiográficos y de resultados.

Análisis estadístico: para establecer diferencias estadísticamente significativas entre las variables continuas se utilizó la prueba Wilcoxon Signed-Rank Test. Las variables discretas fueron analizadas con la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates. El valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de la supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan Meier para calcular la supervivencia media. Se utilizó la prueba de log Rank para comparar las supervivencias entre los grupos. La supervivencia y el seguimiento fueron calculados a partir de la cirugía, hasta la muerte o hasta la última visita. Todas las muertes por cualquier causa fueron incluidas en el análisis de la supervivencia. Las diferencias fueron consideradas significativas con una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Los datos epidemiológicos de los 15 pacientes tratados se detallan en la tabla 1. La localización del tumor fue en cabeza de páncreas en 11 pacientes y en el cuerpo en los 4 restantes. De acuerdo con la clasificación de "borderline" de la NCCN, 7 pacientes tenían contacto  $< 180^\circ$  con la arteria mesentérica superior, mientras que 8 solo tenían contacto con el eje venoso mesentérico portal, 5 de ellos presentaban un contacto  $> 180^\circ$  y 3 con un contacto  $< 180^\circ$ . La modalidad de neoadyuvancia más utilizada fue el esquema folforinox (leucovorina cálcica, fluorouracilo, clorhidrato de irinotecán y oxaliplatino) en 6 pacientes, seguido por la combinación de gemcitabina y nab-placitaxel en 5 pacientes. Los 4 pacientes restantes recibieron gemcitabina sola en 3 y combinada con gemcitabina en un paciente. La quimioterapia se combinó con radioterapia en 8 pacientes.

■ TABLA 1

Comparación de datos epidemiológicos, sexo, puntuación de ASA y datos anatomopatológicos en pacientes pancreatectomizados con neoadyuvancia y sin ella

	Con neoadyuvancia (n=15)	Sin neoadyuvancia (n=15)	p
Edad, años (rango)	66,5 (51-78)	65,1 (51-79)	0,65
Sexo masculino	8	8	1
ASA ≥ 2	11	11	1
Duodenopancreatectomía	11	11	1

La evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia con el Sistema de RECIST 1.1 mostró enfermedad estable en 10 pacientes, respuesta parcial en 4 y en el restante paciente no se pudo evaluar por falta de calidad en las imágenes preneoadyuvancia. Se observó un descenso significativo de los valores del marcador CA 19-9 luego de la neoadyuvancia. El valor promedio y la desviación estándar preneoadyuvancia fueron de  $333 \pm 248$  U/mL y descendieron a  $147 \pm 106$  U/mL ( $p < 0,01$ ) antes de la cirugía. El tiempo quirúrgico (min) promedio fue de 363 con un rango de 260 a 440 minutos.

No hubo diferencias significativas en el tiempo operatorio entre los pacientes con y sin radioterapia (361 vs 364 minutos,  $p=0,87$ ). Tres pacientes requirieron transfusiones. El abordaje de la arteria mesentérica superior fue inframesocolónico en 5 y supramesocolónico en 10. El abordaje supramesocolónico fue anterior en 5, posterior en 3 y lateral en los dos pacientes restantes. En 10 (66%) pacientes fue necesario algún tipo de resección vascular. En pacientes con duodenopancreatectomía se realizaron 7(64%) resecciones del eje venoso mesentérico portal, en 5 pacientes se realizó una resección segmentaria y en dos una resección lateral. Las resecciones segmentarias fueron reconstruidas con anastomosis término-terminal en 4 pacientes y con reemplazo de vena yugular interna autóloga en el restante paciente. En pacientes con pancreatectomía izquierda se realizaron 3 (75%) resecciones vasculares, en 2 pacientes se realizó resección lateral del eje venoso mesentérico portal y en 1 se resecó el tronco celíaco.

En 9 (60%) pacientes se registraron 1 o más complicaciones. Las complicaciones de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo fueron las siguientes: Grado I, 1 paciente; Grado II, 3 pacientes; Grado III b, 3 pacientes y Grado IVa en dos pacientes. Las complicaciones específicas se detallan en la tabla 2. Cuatro pacientes requirieron reoperaciones, 2 por hemorragia intraabdominal, otro por sepsis e infección intraabdominal y el restante por necrosis de colon. En el examen anatomopatológico, el margen de resección fue R0 en 11 pacientes y R1 en 4 pacientes. En 8 pacientes los ganglios fueron negativos. Con relación al grado de respuesta patológica (viabilidad celular), ningún paciente

de la serie presentó respuesta completa: 1 paciente tuvo respuesta casi completa (Grado 1), 8 tuvieron respuesta parcial (Grado 2) y los 6 restantes respuesta pobre (Grado 3). No se registró mortalidad. En 7 pacientes se realizó tratamiento adyuvante posterior a la pancreatectomía y la supervivencia media fue de 23,4 meses.

En la tabla 1 se comparan los datos preoperatorios de los 15 pacientes que recibieron neoadyuvancia antes de la pancreatectomía con 15 pacientes resecados sin necesidad de neoadyuvancia. Los pacientes con neoadyuvancia tuvieron en forma significativa mayor frecuencia de resecciones vasculares y mayor tiempo operatorio que los pacientes sin neoadyuvancia. En relación con los datos anatomopatológicos, no hubo diferencia significativa en el tamaño tumoral y, aunque la frecuencia de RO y ganglios negativos fue mayor en los pacientes con neoadyuvancia, esta diferencia no fue significativa. En la tabla 2 se compara la morbilidad específica de los pacientes con y sin neoadyuvancia. No hubo diferencias significativas en la morbilidad y no se registró mortalidad. La supervivencia media fue similar en ambos grupos (Tabla 3).

■ TABLA 2

Morbilidad específica según el International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>5</sup>

	Con neoadyuvancia (n=15)	Sin neoadyuvancia (n=15)	p
Fístula pancreática	4 (26%)	3 (20%)	0,66
Grado B	3	2	
Grado C	1	1	
Infección intraabdominal, n (%)	3 (20%)	2 (13%)	0,62
Hemorragia intraabdominal, n (%)	2 (13%)	1 (6%)	0,54
Grado B			
Vaciamiento gástrico retardado, n (%)	1 (6%)	0	
Grado B			
Necrosis de colon	1 (6%)	0	

■ TABLA 3

Comparación de los datos intraoperatorios, anatomopatológicos y clínicos entre pacientes con neoadyuvancia y sin ella

	Con neoadyuvancia (n=15)	Sin neoadyuvancia (n=15)	p
Resección vascular	10	4	0,02
Tiempo operatorio, minutos (X ± DS)	$363 \pm 43$	$275 \pm 38$	0,001
RO	11	9	0,22
Tamaño tumoral (cm)	$3,05 (2-4,2)$	$3,26 (2-4,5)$	0,57
N 1 (n)	7	9	0,80
Morbilidad (n)	9	6	0,46
Supervivencia media (meses)	23,4	26,9	0,32

## Discusión

El tratamiento con neoadyuvancia en pacientes con cáncer de páncreas "borderline" permite seleccionar un grupo de pacientes con estadios avanzados para la resección quirúrgica. La pancreatectomía posneoadyuvancia en nuestra serie tuvo igual morbilidad y supervivencia que los pacientes pancreatectomizados con cáncer de páncreas menos avanzado que no requirieron neoadyuvancia previa.

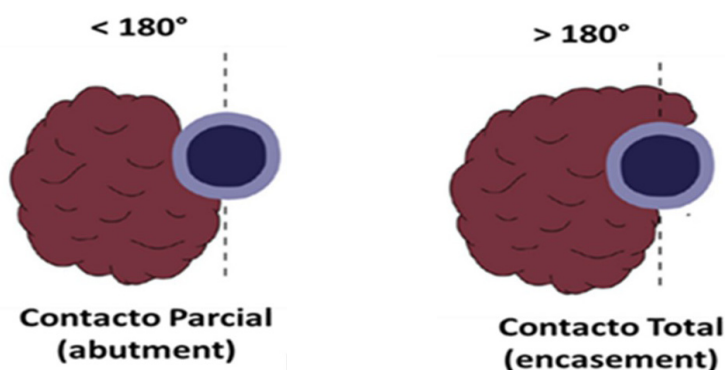
Desde un punto de vista práctico podemos dividir el cáncer de páncreas en local y metastásico. En los últimos años, la mejoría en los métodos por imágenes permitió un detalle anatómico más preciso entre el tumor y los vasos mesentéricos. Cuando el contacto entre el tumor y la circunferencia del vaso es menor de 180 grados se denomina contacto parcial (abutment) y si es mayor de 180 grados se denomina contacto total (encasement) (Fig. 1). De acuerdo con esta información el cáncer de páncreas local se clasifica en resecable, resecable "borderline" y localmente avanzado<sup>5</sup>. Cuando no existe contacto entre el tumor y los vasos mesentéricos se denomina tumor resecable (Fig. 2 A). Cuando existe contacto total (encasement) entre el tumor y la arteria mesentérica superior, el tronco celíaco, la arteria hepática o la vena mesentérica superior sin cabo distal para reconstrucción venosa se denomina cáncer localmente avanzado (Fig. 2 D). Entre los pacientes resecables y los localmente avanzados están los resecables "borderline". Estos pacientes tienen contacto parcial o total de la vena mesentérica superior o vena porta con cabo distal para reconstrucción venosa y/o contacto parcial del tumor con la arteria mesentérica superior, arteria hepática o tronco celíaco (Fig. 2 B y C).

Los tumores resecables "borderline" incluyen un espectro de presentación entre contacto parcial aislado de la vena mesentérica superior hasta contacto parcial de la arteria mesentérica superior. Existen varias clasificaciones de los tumores resecables "borderline". Las más usadas son la del MD Anderson Cancer Center (MDACC)<sup>6</sup>, Americas Hepato-Pancreato-Biliary

Association/Society of Surgical Oncology/Society for Surgery of the Alimentary Tract (AHPBA/SSO/SSAT)<sup>7</sup>, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>4</sup>, y la del International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>8</sup> (Tabla 4). Todas estas clasificaciones coinciden en que el límite máximo de invasión para incluir pacientes como "borderline" es el contacto parcial del tumor con la arteria mesentérica superior. Pero difieren en el grado de contacto con la vena mesentérica superior. Mientras que la clasificación del MD Anderson solo incluye como "borderline" los tumores con contacto total de la vena mesentérica superior o vena porta y por lo tanto tumores más avanzados, en la clasificación de NCCN y AHPB se incluyen como "borderline" los tumores con contacto parcial con el eje venoso mesentérico portal y, por lo tanto, menos avanzados. Esta falta de consenso en la definición de tumores "borderline" dificulta la comparación entre las series y una correcta evaluación de la eficacia de los distintos tipos de tratamiento neoadyuvante.

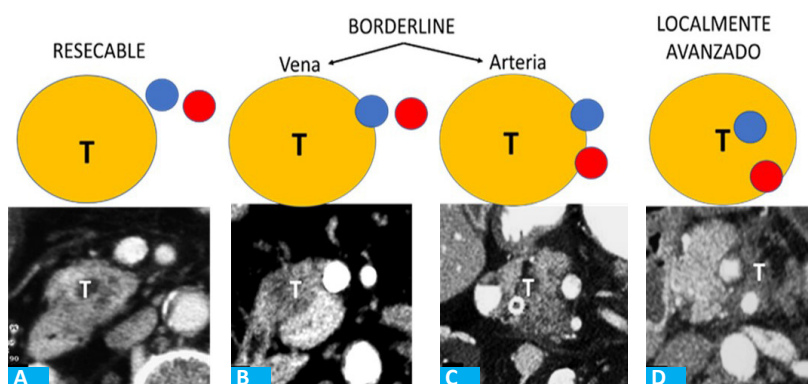
La resección quirúrgica en los tumores resecables "borderline" es técnicamente posible; sin embargo, dado el alto riesgo de R1, la recomendación actual es el tratamiento neoadyuvante previo a la resección<sup>9</sup>. Los objetivos de la neoadyuvancia en el tratamiento de los tumores "borderline" son el control local, el tratamiento de la micrometástasis oculta y la selección de pacientes<sup>10,11</sup>. El control local aumenta el porcentaje de R0 y el tratamiento de la micrometástasis oculta reduce el porcentaje de recidiva sistémica. El período de tratamiento de la neoadyuvancia que varía entre 3 y 6 meses permite seleccionar a los pacientes que no han desarrollado enfermedad sistémica y por lo tanto son los más aptos para recibir una cirugía mayor de resección. No existe consenso sobre cuál protocolo de tratamiento de neoadyuvancia es mejor. La elección depende de la experiencia de las instituciones y la disponibilidad de radioterapia. En nuestra serie, en forma similar a la mayoría de las series publicadas, los esquemas quimioterápicos más utilizados son el folforinóx y la combinación de gemcitabina/nab-placitaxel<sup>12,13</sup>.

■ FIGURA 1



Nomenclatura radiológica de acuerdo con el contacto del tumor con los vasos peripancreáticos

■ FIGURA 2



Espectro de invasión de los vasos mesentéricos en el cáncer de páncreas local. El color azul corresponde al eje venoso mesentérico portal y el color rojo a la arteria mesentérica superior. T= tumor.

■ TABLA 4

Clasificación del cáncer de páncreas "borderline"

Vaso involucrado	MDACC	AHPBA SSO SSAT	NCNN ISGPS
Arteria mesentérica superior	Contacto parcial	Contacto parcial	Contacto parcial
Arteria hepática	Contacto parcial o total en un segmento corto	Contacto parcial o total en un segmento corto	Contacto parcial sin extensión al TC o bifurcación AH
Tronco celíaco	Contacto parcial	Sin contacto	Sin contacto
Vena mesentérica superior – Vena porta	Oclusión segmentaria corta apta para reconstrucción	Contacto parcial o total u oclusión apta para reconstrucción	Contacto parcial o total apta para reconstrucción

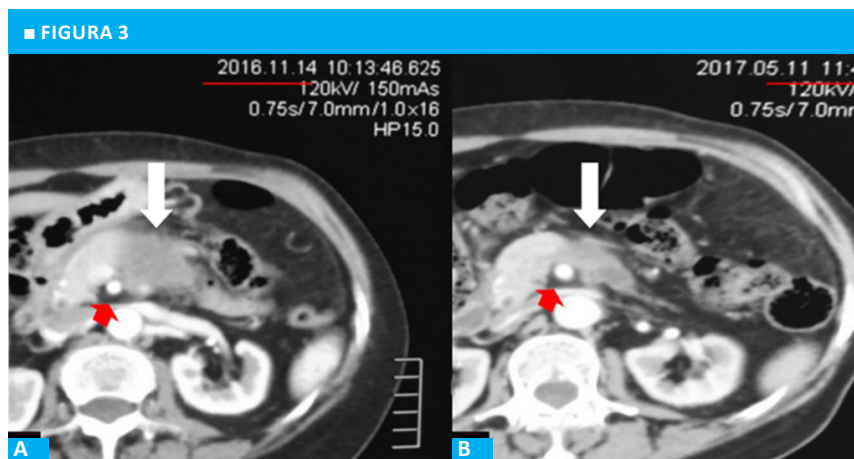
MDACC: MD Anderson Cancer Center, AHPBA: Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association, SSO: Society of Surgical Oncology, SSAT: Society for Surgery of the Alimentary Tract, NCNN: National Comprehensive Cancer Network ISGPS: International Study Group of Pancreatic Surgery, TC: Tronco celíaco, AH: Arteria hepática.

La respuesta a la neoadyuvancia se evalúa con tres parámetros: imágenes, laboratorio y estatus físico<sup>14,15</sup>. Los métodos por imágenes tienen una baja sensibilidad y especificidad para evaluar resecabilidad, ya que no pueden distinguir entre tejido neoplásico residual o tejido cicatrizal y fibrosis secundaria a la neoadyuvancia<sup>16</sup>. La TC inicial es la que brinda la información necesaria para evaluar la resecabilidad de los pacientes. En general no existe disminución del tamaño (downsizing) o de la estadificación (downstaging) luego de la neoadyuvancia<sup>17</sup>. En el 67% de los pacientes de nuestra serie no se registró variación en la estadificación posneoadyuvancia. Solo en 4 pacientes hubo respuesta parcial (Fig. 3). En el laboratorio, el parámetro más útil es el marcador CA 19-9. Una disminución de los valores del marcador tumoral CA 19-9 luego de la neoadyuvancia se asoció a un aumento de resecabilidad y supervivencia. No obstante, la ausencia de descenso del valor del CA 19-9 no descarta un paciente para la exploración quirúrgica<sup>18</sup>. La conservación de un buen estatus físico durante la neoadyuvancia con la conservación del peso ponderal y la ausencia de dolor es un indicador fiable de resecabilidad. En definitiva, la ausencia de progresión de la enfermedad en los métodos por imágenes, la disminución del marcador CA 19-9 y el buen estatus físico después de la neoadyuvancia son los mejores indicadores para

seleccionar los pacientes para resección quirúrgica.

En los pacientes seleccionados para exploración quirúrgica, luego de descartar enfermedad diseminada, la resecabilidad varía de acuerdo con la actitud del cirujano frente al cáncer pancreático avanzado. La pancreatectomía posneoadyuvancia requiere una gran determinación por parte del equipo quirúrgico, ya que el R0 está fuertemente relacionado con la técnica quirúrgica. Son resecciones orientadas a los vasos mesentéricos y una de las primeras maniobras es descartar la invasión a la arteria mesentérica superior. Es lo que se denomina técnica de la arteria primero. La adecuada disección y separación del tejido blando del lado derecho de la arteria mesentérica superior es uno de los pasos más importantes de la cirugía para lograr un R0. En Oriente, esta técnica se denomina Estrategia Tora no Ana, que proviene de un proverbio de la dinastía Han que dice que no se puede tener un cachorro de tigre sin entrar en la guarida del tigre<sup>19</sup>. Llevado a la cirugía pancreática significa que no se puede tener un R0 sin explorar la arteria mesentérica superior.

Llama la atención que, dada la complejidad de la pancreatectomía posneoadyuvancia, no exista un aumento de morbilidad quirúrgica en relación con las pancreatectomías sin neoadyuvancia. En nuestra serie, al igual que en varias publicaciones, no hubo



Tomografía computarizada (TC) de un paciente con cáncer de páncreas "borderline". A. TC preneoadyuvancia que muestra el tumor en cuerpo de páncreas (flecha blanca) en contacto parcial con la arteria mesentérica superior (flecha roja). B. TC posneoadyuvancia que muestra respuesta parcial con disminución del tamaño del tumor (flecha blanca), pero sin cambios en el contacto parcial con la arteria mesentérica superior (flecha roja)

diferencias significativas en la morbimortalidad de la pancreatectomía posneoadyuvancia en relación con la pancreatectomía sin neoadyuvancia en pacientes apareados por edad, sexo y ASA. Esto podría explicarse por el hecho de que la mayoría de las series provienen de centros de alto volumen en cirugía pancreática<sup>20</sup>. Estos resultados podrían no ser extrapolables a centros con bajo volumen en cirugía pancreática.

La principal limitación de este estudio es que se trata de un estudio retrospectivo con reducido tamaño de la muestra. La multiplicidad del sistema de salud en nuestro país impide realizar tratamientos protocolizados y un reclutamiento de mayor cantidad de pacientes. Por otro lado, solo se incluyeron los pacientes con buena respuesta a la neoadyuvancia y, por lo tanto, los

más aptos para resección y posibilidad de supervivencia. Por último, la baja morbimortalidad quirúrgica puede estar influenciada por nuestra experiencia previa en pancreatectomía y resecciones vasculares.

En conclusión, el tratamiento neoadyuvante del cáncer de páncreas resecable "borderline" permite seleccionar un grupo de pacientes con cáncer avanzado en el que la resección consigue una supervivencia similar a la de los pacientes resecados sin necesidad de neoadyuvancia. Es imprescindible un alto compromiso y experiencia previa en pancreatectomía y resecciones vasculares para obtener un R0. Dada la complejidad de la cirugía, para que no se eleve la morbimortalidad quirúrgica se la debe realizar en centros de alto volumen en cirugía pancreática.

## ■ ENGLISH VERSION

### Introduction

Over the past few decades, resectability of pancreatic cancer has extended due to improved surgical morbidity and mortality, advances in imaging methods, and greater efficacy of new chemotherapy regimens in the treatment of advanced pancreatic cancer<sup>1</sup>. In the eighties, when our experience began, we only resected tumors with a clear flat plane between the tumor and the mesenteric vessels. Later, in the nineties we went a step further and indicated resection in patients with isolated mesentericoportal axis involvement and absence of contact between the tumor and the superior mesenteric artery. Most of these patients required vascular resections<sup>2,3</sup>. In the two thousands, treatment with chemotherapy or chemoradiotherapy before surgery (neoadjuvant therapy) allowed us to extend the indication of tumor resection by including patients in whom the tumor is in contact with the superior mesenteric artery (borderline resectable pancreatic cancer).

The aim of this study is to evaluate morbidity and mortality of pancreatectomy in a series of patients with borderline resectable pancreatic cancer previously treated with neoadjuvant therapy.

### Material and methods

Between 2012 and 2018, 24 patients with borderline resectable pancreatic cancer previously treated with neoadjuvant therapy with no evidence of disease progression after restaging were evaluated. Twenty-two patients underwent surgical exploration while 2 refused surgery. Disease progression was confirmed in 7 patients, 3 with liver metastases (disseminated disease) and 4 with a tumor firmly attached to the superior mesenteric artery (locally advanced disease). The remaining 15 patients constitute our study population; 11 of them underwent pancreaticoduodenectomy and 4 underwent left pancreatectomy.

The following variables were evaluated: epidemiological data, preoperative comorbidities according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification, type of borderline resectability (arterial or venous involvement) according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>4</sup>, type of neoadjuvant therapy, radiological response after neoadjuvant therapy based on RECIST 1.1 criteria and surgical data (operative time, type of vascular resection, and transfusions). The evaluation of the surgical specimen and pathologic response after neoadjuvant therapy was performed following the standards of the College of American Pathologists based on cell viability. This protocol classifies the response to neoadjuvant therapy as: grade 0: complete response, no viable cancer cells; grade 1: marked response, minimal residual cancer (simple/small groups of cancer cells); grade 2: moderate response, residual cancer outgrown by fibrosis; grade 3: poor/no response: extensive residual cancer.

Postoperative complications were considered following the Clavien-Dindo classification. Specific mortality was classified according to the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>5</sup>. In-hospital mortality and mean survival were also recorded.

These 15 patients who underwent pancreatectomy after neoadjuvant therapy were compared with a cohort of 15 patients with resectable pancreatic cancer who underwent pancreatectomy and did not require previous neoadjuvant therapy over the same period (2012-2018). Patients were matched in a 1:1 ratio by age, sex, comorbidities according to the ASA physical status classification, cancer location (head/tail/body) and procedure (pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy). The selection process was randomized, and the investigator was blinded to the other clinical and radiological data and outcomes.

Statistical analysis: The Wilcoxon signed-rank test was used to establish statistically significant differences between continuous variables. Discrete variables were analyzed using the chi-square test with Yates correction. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant. The Kaplan-Meier curves were used to calculate mean survival. Survival between both groups was compared using log-rank test. Both survival and follow-up were considered from surgery to death or to the last visit. Mortality due to any cause was included in survival analysis. Those differences with a  $p$  value  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

The epidemiological data of the 15 patients are detailed in Table 1. The head of pancreas was the most common location in 11 patients, followed by the body in 4. According to the NCCN classification of borderline cancer, 7 patients had tumor contact  $< 180^\circ$  with the

superior mesenteric artery while 8 only had contact with the mesentericoportal axis ( $> 180^\circ$  in 5 and  $< 180^\circ$  in 3). The chemotherapy regime FOLFIRINOX (folinic acid, fluorouracil, irinotecan clorhidrate and oxiplatin) was used in 6 patients, followed by a combination of gemcitabine and nab-paclitaxel in 5. The remaining 4 patients received gemcitabine alone (3 patients) and gemcitabine combined with capecitabine in 1 patient. Eight patients underwent neoadjuvant chemotherapy plus radiation therapy.

The evaluation of the response to neoadjuvant therapy using RECIST 1.1 criteria showed stable disease in 10 patients and partial response in 4. In the remaining patient, the response could not be evaluated due to poor quality of the imaging tests before neoadjuvant therapy. Mean CA 19-9 levels were  $333 \pm 248$  U/mL before neoadjuvant therapy and significantly decreased to  $147 \pm 106$  U/mL ( $p < 0.01$ ) before surgery. Mean operative time was 393 minutes (range 260 to 440).

There were no significant differences in operative time between patients with and without radiation therapy (361 vs. 364 minutes,  $p = 0.87$ ). Three patients required transfusions. Inframesocolic superior mesenteric artery first approach was used in 5 patients and supramesocolic superior mesenteric artery first approach was used in 10. The supramesocolic approach was anterior in 5 patients, posterior in 3 and lateral in 2. Ten patients (66%) required some type of vascular resection. Of the patients undergoing pancreaticoduodenectomy, 7 (64%) resections of the mesentericoportal axis were performed; 5 patients underwent segmental resection and 2 underwent lateral resection. Segmental resections were reconstructed with end-to-end anastomosis in 4 patients and with autologous internal jugular vein graft in the remaining patient. Among patients with left pancreatectomy, 3 (75%) vascular resections were performed, 2 patients underwent lateral resection of the mesentericoportal axis, and the celiac trunk was resected in 1 patient.

Nine patients (60%) developed at least one complication of the Clavien-Dindo classification: grade I, 1 patient; grade II, 3 patients; grade IIIb, 3 patients; grade IVa, 2 patients. The specific complications are detailed in Table 2. Four patients required reoperations, 2 for abdominal bleeding, 1 for sepsis and abdominal infection and 1 for colonic necrosis. On pathological examination, resection margins were R0 in 11 patients and R1 in 4. Lymph nodes were negative in 8 patients. The following pathologic response based on cell viability was recorded: none of the patients presented complete response, 1 patient had marked response (grade 1) and 8 patients had moderate response (grade 2), while the response was poor (grade 3) in 6. No deaths were reported. Seven patients underwent adjuvant therapy after pancreatectomy and mean survival was 23.4 months.

In Table 1 the preoperative data of the 15 patients who received neoadjuvant therapy before

pancreatectomy is compared with 15 patients who did not require neoadjuvant therapy before surgery. Vascular resections were significantly more common and operative time was significantly longer in patients with neoadjuvant therapy. There were no significant differences in tumor size, and the R0 resection rate and negative lymph nodes were non significantly greater in patients with neoadjuvant therapy.

The specific morbidity in patients with and without neoadjuvant therapy is compared in Table 2. The number of complications was similar and there were no deaths in both groups; mean survival was also similar (Table 3).

■ TABLE 1

Comparison of epidemiological data, sex, ASA classification and pathological data in pancreatectomized patients with and without neoadjuvant therapy

	With neoadjuvant therapy (n=15)	Without neoadjuvant therapy (n=15)	p
Age, years (range)	66.5 (51-78)	65.1 (51-79)	0.65
Male gender	8	8	1
ASA grade $\geq$ 2	11	11	1
Pancreaticoduodenectomy	11	11	1

■ TABLE 2

Specific mortality according to the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>5</sup>

	With neoadjuvant therapy (n=15)	Without neoadjuvant therapy (n=15)	p
Pancreatic fistula	4 (26%)	3 (20%)	0.66
Grade B	3	2	
Grade C	1	1	
Abdominal infection, n (%)	3 (20%)	2 (13%)	0.62
Abdominal bleeding, n (%)	2 (13%)	1 (6%)	0.54
Grade B			
Delayed gastric emptying, n (%)	1 (6%)	0	
Grade B			
Colon necrosis	1 (6%)	0	

■ TABLE 3

Comparison of intraoperative, pathological and clinical data in patients with and without neoadjuvant therapy

	With neoadjuvant therapy (n=15)	Without neoadjuvant therapy (n=15)	p
Vascular resection	10	4	0.02
Operative time, minutes (X $\pm$ SD)	363 $\pm$ 43	275 $\pm$ 38	0.001
R0	11	9	0.22
Tumor size (cm)	3.05 (2-4.2)	3.26 (2-4.5)	0.57
N1 (n)	7	9	0.80
Morbidity (n)	9	6	0.46
Mean survival (months)	23.4	26.9	0.32

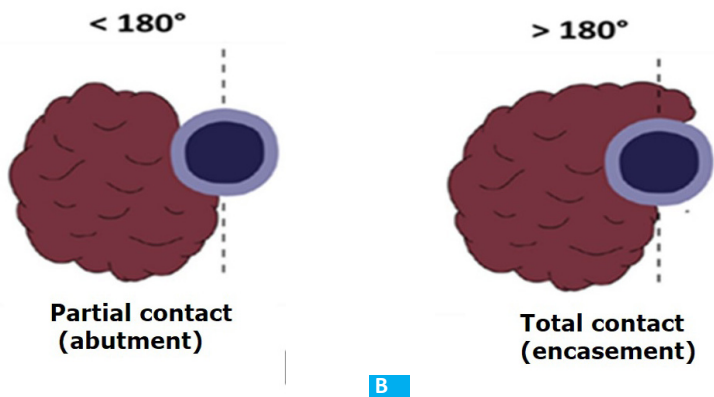
## Discussion

Neoadjuvant therapy in patients with borderline pancreatic cancer allows selecting a group of patients with advanced stages for surgical resection. In our series, morbidity and survival in patients undergoing pancreatectomy after neoadjuvant therapy were similar to those of patients undergoing pancreatectomy with less advanced pancreatic cancer who did not require prior neoadjuvant therapy.

From a practical point of view, pancreatic cancer can be classified into localized and metastatic. In recent years, improvements in imaging techniques have allowed more accurate visualization of the anatomy between the tumor and the mesenteric vessels. Partial contact (abutment) is considered when the contact between the tumor and the vessel circumference is  $< 180^\circ$ , and total contact (encasement) is considered when it is  $> 180^\circ$  (Fig. 1). According to this information, localized pancreatic cancer is classified in resectable, borderline resectable and locally advanced<sup>5</sup>. A tumor is resectable when there is no contact with the mesenteric vessels (Fig. 2 A). Locally advanced cancer presents tumor encasement of the superior mesenteric artery, celiac trunk, hepatic artery or superior mesenteric vein with absence of distal end for venous reconstruction (Fig. 2 D). Borderline resectable tumors fall between resectable and locally advanced cases. These tumors have partial or total contact with the superior mesenteric vein or portal vein with distal end for venous reconstruction or partial contact with the superior mesenteric artery, liver artery or celiac trunk (Fig. 2 B and C).

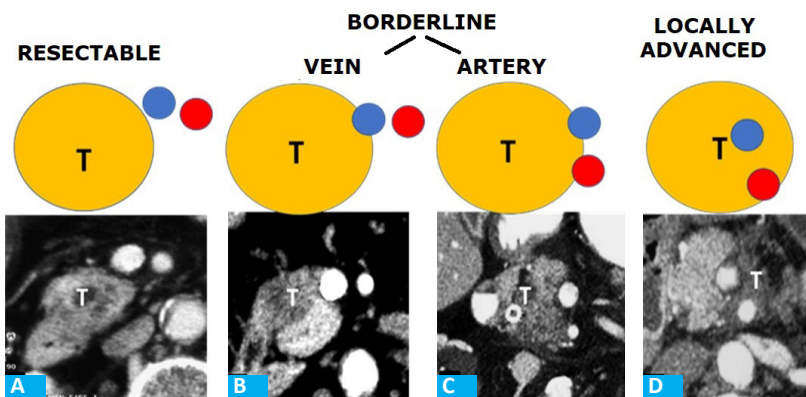
Borderline resectable tumors include a spectrum of presentations ranging from isolated partial contact with the superior mesenteric vein to partial contact with the superior mesenteric artery. There are many classifications for borderline resectable tumors: MD Anderson Cancer Center (MDACC)<sup>6</sup>, Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association/Society of Surgical Oncology/Society for Surgery of the Alimentary Tract (AHPBA/SSO/SSAT)<sup>7</sup>, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>4</sup>, and International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>8</sup> are the most commonly used (Table 4). All these classifications agree that the partial contact of the tumor with the superior mesenteric artery is the upper limit of invasion to include patients as borderline. Yet, they differ in the degree of contact with the superior mesenteric vein. While the MD Anderson classifies borderline tumors as those with full contact with the superior mesenteric vein or portal vein, which are therefore more advanced tumors, the NCCN and AHPBA classifications consider borderline tumors as those with partial contact with the mesentericoportal axis, which are less advanced tumors. This lack of agreement on the definition of borderline tumors hinders the comparison between series and the correct evaluation of the efficacy of the different types of neoadjuvant treatment.

FIGURE 1



Radiological classification according to the tumor contact with the peripancreatic vessels.

FIGURE 2



Spectrum of mesenteric vessel invasion in local pancreatic cancer. The mesentericoportal axis is in blue and the superior mesenteric artery is in red. T= tumor.

TABLE 4

Classifications of borderline resectable pancreatic cancer.

Vessel involved	MDACC	AHPBA SSO SSAT	NCNN ISGPS
Superior mesenteric artery	Partial contact	Partial contact	Partial contact
Hepatic artery	Partial or total contact in a short segment	Partial or total contact in a short segment	Partial contact without extension to the CT or HA bifurcation
Celiac trunk	Partial contact	Without contact	Without contact
Superior mesenteric vein - Portal vein	Short segment occlusion suitable for reconstruction	Partial or total contact or occlusion suitable for reconstruction	Partial or total contact suitable for reconstruction

MDACC: MD Anderson Cancer Center, AHPBA: Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association, SSO: Society of Surgical Oncology, SSAT: Society for Surgery of the Alimentary Tract, NCNN: National Comprehensive Cancer Network ISGPS: International Study Group of Pancreatic Surgery, CT: celiac trunk, HA: hepatic artery.

Surgical resection of borderline resectable tumors is technically possible; however, in view of the high risk of R1 resection margins, the current recommendation is neoadjuvant therapy before surgery<sup>9</sup>. The goals of neoadjuvant therapy in the treatment of borderline tumors are local control, treatment of occult micrometastases and patient selection<sup>10,11</sup>. Local control increases R0 resection rate

and treatment of occult micrometastases reduces systemic recurrence rate. The period of neoadjuvant therapy, which varies between 3 and 6 months, allows the selection of patients who have not developed systemic disease and are therefore the most suitable for major resection surgery. There is no consensus on which protocol is the best for neoadjuvant therapy. The choice depends on the experience of the institutions

and the availability of radiation therapy. As in most published series, the most common chemotherapy regimens used in our series are FOLFIRINOX and the combination of gemcitabine/nab-placitaxel<sup>12,13</sup>.

The response to neoadjuvant therapy is evaluated with three parameters: imaging and laboratory tests and physical status<sup>14,15</sup>. Imaging methods have low sensitivity and specificity for assessing resectability, as they cannot differentiate between residual neoplastic tissue or scar tissue and fibrosis secondary to neoadjuvant therapy<sup>16</sup>. Initial CT scan provides the necessary information to assess tumor resectability. In general, tumor downsizing or downstaging do not occur after neoadjuvant therapy<sup>17</sup>. Tumor staging after neoadjuvant therapy did not change in 67% of the patients in our series. Only 4 patients presented partial response (Fig. 4). CA 19-9 is the most useful marker. A reduction in CA 19-9 levels after neoadjuvant therapy was associated with better resectability and higher survival. Nevertheless, the absence of reduction in CA 19-9 levels does not exclude patients from surgical exploration<sup>18</sup>. Preservation of good physical status and weight and absence of pain during neoadjuvant therapy is a reliable indicator of resectability. In summary, the absence of disease progression on imaging tests, a decrease in CA 19-9 levels and a good physical status after neoadjuvant treatment are the best indicators for selecting patients for surgical resection.

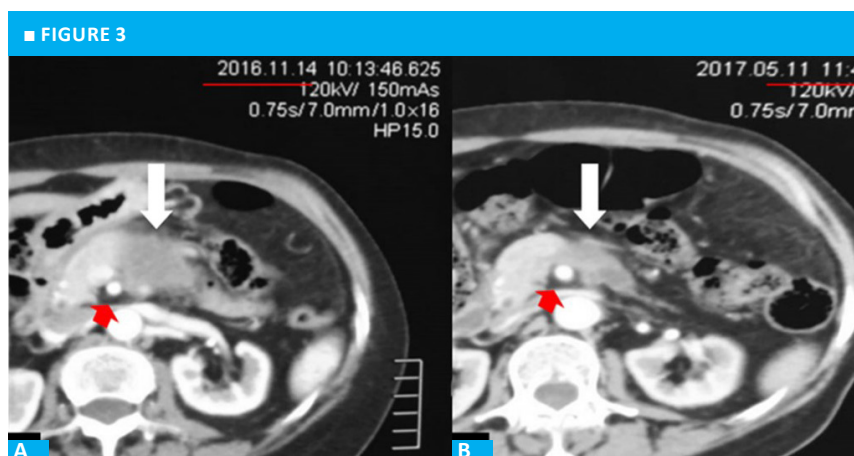
In patients selected for surgical exploration, once disseminated disease has been ruled out, resectability varies according to the surgeon's attitude towards advanced pancreatic cancer. Pancreatectomy after neoadjuvant therapy requires a surgical team with strong determination, as the R0 resection rate is closely related with the surgical technique. These resections are directed to the mesenteric vessels and one of the first maneuvers is to rule out invasion of the superior mesenteric artery, known as superior mesenteric artery first approach. The adequate dissection and separation of the soft tissue on the right side of the superior mesenteric artery is one of the most important

surgical steps to achieve an R0 resection. In the East, this technique is called Tora no Ana Strategy, which comes from a Han Dynasty proverb that says that you cannot get the tiger's cubs without entering the tiger's den<sup>19</sup>. Speaking of pancreatic surgery, this means an R0 resection is not possible without exploring the superior mesenteric artery.

Interestingly, despite the complexity of pancreatectomy after neoadjuvant therapy, surgical morbidity and mortality are similar to those of pancreatectomies without neoadjuvant therapy. In our series, as in several publications, after matching for age, sex and ASA classification, morbidity and mortality of pancreatectomy after neoadjuvant therapy was not significantly different in patients undergoing pancreatectomy without neoadjuvant therapy. This could be explained by the fact that most of the series come from centers with high volume of pancreatic surgeries<sup>20</sup>. These results may not be extrapolated to centers with low volume of pancreatic surgeries.

The retrospective nature and the small sample size are the main limitations of this study. The diversity of the health care system in our country hinders the implementation of treatment protocols and the enrollment of a higher number of patients. In addition, only patients with good response to neoadjuvant therapy were included which were therefore the most suitable for resection and with the best chances of survival. Finally, the low surgical morbidity and mortality may have been influenced by our previous experience in pancreatectomy and vascular resections.

In conclusion, neoadjuvant therapy of borderline resectable pancreatic cancer allows selecting a group of patients with advanced cancer in whom pancreatectomy results in a survival rate similar to that of patients undergoing pancreatectomy without the need for neoadjuvant therapy. High commitment and previous experience in pancreatectomy and vascular resections are essential to obtain R0 resections. This complex procedure should be performed in centers with a high volume of pancreatic surgeries to minimize operative morbidity and mortality.



Computed tomography (CT) scan of a patient with borderline resectable pancreatic cancer. A. Before neoadjuvant therapy the image shows the tumor in the body of the pancreas (white arrow) with partial contact with the superior mesenteric artery (red arrow). B. After neoadjuvant therapy, the image shows partial response with reduction in tumor size (white arrow) but absence of changes in the partial contact with the superior mesenteric artery (red arrow).

## Referencias bibliográficas /References

- Byun Y, Han Y, Kang JS, Choi YJ, Kim H, Kwon W, et al. Role of surgical resection in the era of FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer. *J Hepato Biliary Pancreatic Sci.* 2019;26:416-25.
- Ocampo C, Zandalazini H, Oría A. Morbilidad y mortalidad en 1028 duodenopancreatectomías cefálicas. *Rev Argent Cirug.* 2016;108:1-10.
- Ocampo C, Zandalazini H, Kohan G, Sánchez N, Oría A. Resecciones vasculares en duodenopancreatectomía. *Rev Argent Cirug.* 2008;94:228-38.
- Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES. National comprehensive cancer networks. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:703-13.
- Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol.* 2018;18:2-11.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1035-46.
- Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT consensus conference on resectable and borderline resectable pancreatic cancer: rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1725-6.
- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. International Study Group of Pancreatic Surgery. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the international study group of pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;155:977-88.
- Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatol.* 2015;16:28-37.
- Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and Surgical Implications of Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2015;261:12-7.
- Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sann N, Schirren R, et al. 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.
- Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:4548-54.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1035-46.
- Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg.* 2016;264:457-63.
- Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, Honselmann KC, Cai L, Deshpande V, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. *Ann Surg.* 2019;269:733-40.
- Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, Cassinotto C, Zappa M, Sa Cunha A, et al. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2017; 27:3104-16.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16: 1727-33.
- Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:2897-902.
- Isaji S, Kishiwada M, Kato H. Surgery for borderline pancreatic cancer: the Japanese experience. In: Katz MHG, Ahmad SA (editors). *Multimodal management of borderline resectable pancreatic cancer*. Springer International Publishing Switzerland; 2016. pp. 265-87.
- Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, Lee JE, Pisters PW, Holmes HM, et al. Morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy in patients with borderline resectable Type C clinical classification. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:146-56.