

Tratamiento de los Pacientes de Adenocarcinoma Pancreático (Etapa III) Avanzado Localmente con Electroporación Irreversible

Seguridad y Eficacia

Médico, Dr., FACS* Robert C. G. Martin, II, Médico, FACS†, David Kwon, Médico, FACS‡, Sricharan Chalikhonda, Médico, Mtro. Salud Pública, FACS §, Marty Sellers, Médico ¶ Eric Kotz, Médico, Maestro en Admón. Pública, FACS *, Charles Scoggins, Médico, Dr., FACS* Kelly M. McMasters y Médico, FACS || Kevin Watkins

Objetivo: Terapias ablativas han sido utilizadas en incremento en el tratamiento de cáncer pancreático avanzado localmente (CPAL) (LAPC). La electroporación irreversible (EIR) (IRE) es un sistema de entrega de energía, efectivo en ablandar tumores mediante la inducción de destrucción de membrana irreversible de células. Nosotros tenemos el propósito de demostrar la eficacia del tratamiento con EIR como parte del tratamiento multimodal de CPAL.

Métodos: Desde julio del 2010 a octubre del 2014, los pacientes con CPAL etapa III radiográfica fueron tratados con EIR y supervisados bajo un registro aprobado por el consejo de revisión institucional prospectivo multicentro, los resultados a los 90 días perioperatorios, la falla local y la supervivencia general fueron registrados.

Resultados: Un total de 200 pacientes con CPAL fueron sometidos sólo EIR (n=150) o resección pancreática más EIR para mejorar el margen (n = 50). Todos los pacientes fueron sometidos con quimioterapia de inducción y 52% recibieron terapia de quimiorradiación así como para una mediana de 6 meses (escala 5-13 meses) antes de EIR. EIR fue exitosamente llevada a cabo en todos los pacientes. Treinta y siete por ciento de los pacientes sostuvieron complicaciones, con una mediana de grado 2 (escala, 1-5). La duración de permanencia de la mediana fue de 6 días (escala, 4-36 días). Con una mediana de seguimiento de 29 meses, 6 pacientes (3%) han experimentado la recurrencia local. La mediana general de supervivencia fue 24.9 meses (escala, 4.9-85 meses).

Conclusiones: Para pacientes con CPAL (etapa III), la adición de EIR para quimioterapia convencional y terapia de radiación resulta en supervivencia prolongada sustancialmente comparada con los controles históricos. Estos resultados sugieren que el control ablativo del tumor primario puede prolongar la supervivencia.

Palabras Clave: EIR, electroporación irreversible, cáncer pancreático avanzado localmente, supervivencia general, cáncer pancreático etapa 3.

(*Anales de Cirugía* 2015;262:486-494)

La electroporación irreversible (EIR) se utilizó por primera vez en el 2009 para un cáncer pancreático avanzado localmente (CPAL) como una terapia consolidadora debido a su método de acción de lesión no térmica¹. El tratamiento de EIR ha sido llevado a cabo exitosamente intraoperatoriamente,^{1,2} laparoscópicamente³ o percutáneamente^{4,5}.

De la *División de Oncología Quirúrgica, Departamento de Cirugía y el Centro de Cáncer James Graham Brown, Escuela de Medicina de la Universidad de Louisville, Louisville, KY; †Departamento de Cirugía, Hospital Henry Ford, Detroit, MI; ‡Departamento de Cirugía, Clínica Cleveland, Cleveland, OH; §Departamento de Cirugía, Hospital Piedmont, Atlanta, GA; ¶Departamento de Cirugía, Centro Médico Sueco, Denver, CO y ||Centros de Tratamiento de Cáncer de América, Atlanta, GA.

Presentado en la 135 Reunión Anual de la Asociación Quirúrgica Americana, Abril 23-25, 2015, San Diego, CA.

Revelación: Soporte Parcial del Registro de Ablación de Tejido Blando ha llegado como un otorgamiento educativo no restringido de Angiodynamics. Drs Martin y Chalikhonda son consultores pagados para Angiodynamics. Todos los demás autores no tiene nada que declarar.

El contenido digital complementario está disponible para este artículo. La citación de URL directo aparece en el texto impreso y se proporciona en versiones en HTML y PDF de este artículo en el sitio de la Red del diario (www.annalsurgery.com).

Reimpresiones: Robert C. G. Martin, II, Doctor en Medicina, Universidad de Louisville, 315 East Broadway, Rm 313, Louisville, KY 40202. Correo-e: Robert.martin@louisville.edu. Derechos de autor © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Todos los derechos Reservados

ISSN: 0003-4932/15/26203-0486

DOI: 10.1097/SLA.0000000000001441

486 | www.annalsurgery.com

El método de EIR de acción no confía en una necrosis coagulativa con base térmica si no en alto voltaje (máximo 3000 voltios) de longitudes de impulso de microsegundo pequeñas (70-90µs) para inducir permanentemente la porosidad de la membrana de la célula que lleva a muerte celular permanente sin destrucción de la estructura colagenosa. Este método único de acción ha permitido para EIR ser utilizado exitosamente en el tratamiento paliativo de manera segura de CPAL, con supervivencia sorprendentemente acelerada.^{1,2,6,7}

Los avances reciente en terapia multimodal de la CPAL etapa 3 ha incluido quimioterapias, cirugía y/o terapia de radiación. La resección quirúrgica de CPAL en combinación con el tratamiento de multimodalidad permanece la opción de tratamiento óptima con base en la supervivencia general mejorada en los casos informados^{8,9}. Sin embargo, el porcentaje de aproximadamente 17,000 nuevos CPAL diagnosticados cada año se pueden resectar en los Estados Unidos es pequeña. Varios factores contribuyen a este incluyendo (1) el grado de involucramiento vascular, (2) comorbilidades de pacientes, (3) tendencias comunitarias oncológicas y (4) experiencia quirúrgica insuficiente en todas las regiones. Por lo tanto, aún permanece una necesidad para las estrategias paliativas duraderas para mejorar el tiempo de calidad de vida en los pacientes con CPAL. Las opciones actuales para paleación para CPAL en etapas apropiadamente y con precisión incluyen la quimioterapia sistémica (gemcitabina-Abraxane o FOLFIRINOX¹⁰), la terapia de radiación (terapia de intensidad de radiación modulada [IMRT], Cyberknife¹¹ y terapia de protón¹²) y terapia quirúrgica (ablación de alcohol del eje cefálico, esplanicectomía torácica toracoscópica¹³, derivación biliar y derivación gástrica) Todos estas modalidades actuales utilizadas con varia efectividad en términos de paleación, con riesgos/beneficios justamente bien establecidos. Los parámetros de calidad de vida óptimos han estado limitado en algunos de estos estudios, con sólo los estudios más recientes demostrando la estabilización de la calidad de vida mientras que se llevan a cabo la terapia sistémica y/o local.¹⁴

Por lo tanto, la meta de este estudio fue evaluar la efectividad de EIR como una terapia consolidadora en combinación con la quimioterapia y/o terapia de quimiorradiación en la administración de CPAL.

MÉTODOS


Datos clínicos en pacientes tratados por CPAL desde marzo del 2010 a octubre del 2014 fueron recuperados del consejo de revisión institucional aprobado, mantenidos prospectivamente de registro de ablación de tejido blando (<http://www.ablationregistry.com>).

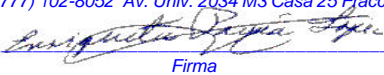
El método para clasificar por etapas la inclusión de pacientes para CPAL se ha descrito previamente.^{7,15} Esto incluye un mínimo de escudriñamiento tomográfico computarizado (TC) trifásico con protocolo pancreático (cortes <1.5-mm) en el momento del diagnóstico. Después de la evaluación inicial y la revisión por un grupo de tumor pancreático multidisciplinario, estos pacientes fueron confirmados que tenían CPAL y no tumores resectables en la línea límite. El historial médico pre-EIR, el historial quirúrgico, el índice de comorbidez de Charleston, el Indicador de Fragilidad de Groningen y el Cuestionario de Evaluación Nutricional Corta fueron capturados.^{16,17}

La enfermedad de CPAL fue definida en el momento del diagnóstico para incluir el encajamiento mayor a 180 grados ya sea de la arteria mesentérica superior (AMS) o la arteria celiaca o involucramiento venoso irreconstruible

Anales de Cirugía • Volumen 262, Número 3, Septiembre 2015

Derechos de Autor © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. La reproducción no autorizada de este artículo está prohibida.

 Traducción de original en INGLÉS.
Responsable de la traducción: **PET. CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C.**
R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavía López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fracc. Veranda, Cuernavaca Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México. petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx


Firma

NUESTRO CAPITAL INTELECTUAL A SU SERVICIO Peritos-Expertos-Traductores

PET, CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C. Polyglot-Expert-Translators

(vea las Figuras de Contenido Digital Complementaria, disponibles en: <http://links.lww.com/SLA/A838>) y sin constancia de ninguna lesión sospechosa por enfermedad metastásica (definida como lesiones > 1 cm de tamaño).^{18,19}

El tratamiento inicial con quimioterapia, quimiorradiación o ambos fue administrado en todos los pacientes por cada protocolo de la institución. Aproximadamente 4 a 6 semanas después de terminación de la terapia, los pacientes fueron sometidos a evaluación para clasificación de la etapa con repetición de escudriñamiento de TC de triple fase y marcadores de tumor de suero. Los pacientes encontraron en la clasificación de etapa estar libres de enfermedad metastásica y sin avance del tumor primario significativo fueron candidatos potenciales para la terapia de EIR.

El proceso de toma de decisiones quirúrgicas está descrito anteriormente.¹ De manera sucinta, la decisión de llevar a cabo resección pancreática con EIR para acentuación del margen fue a discreción del cirujano basada en las comorbilidades del paciente, terapia previa y evaluación del margen de preresección intraoperatoria ultrasonografía y palpación.²⁰ Evaluación histopatológica normal utilizando hematoxilina y eosina fue utilizada para todos los márgenes con el conocimiento de que el uso de EIR en uno o más márgenes no afectaría la tinción hematoxilina y eosina debido a que existe la necesidad de ser un mínimo de 4 horas de perfusión para ver los efectos histopatológicos de EIR. El uso de resección y la acentuación del margen de EIR fue llevada a cabo sólo en los casos en los cuales se sospechó márgenes positivos microscópicamente (resección R1) pudo/debió ocurrir: EIR no fue utilizada cuando una resección de R2 pudo ocurrir y aquellos pacientes pudieron ocurrir a EIR sólo sin resección.

La entrega de EIR intraoperatorio con el Sistema de Nanoknife también ha sido previamente descrito.^{6,15,20} La técnica acentuación del margen, es imperativo que la energía de EIR se entregue antes de la disección/transsección completa, debido a que debe haber tejido blando en el lugar para la inserción de aguja(s) de EIR. El cirujano operatorio determinó el número de sonda de EIR necesarias para lograr la zona de electroporación necesaria a lo largo del margen (usualmente AMS/margen retroperitoneal o base del margen aórtico celiac) en donde la enfermedad microscópica puede existir. Comúnmente las agujas (2-3 sondas monopolares) fueron colocadas de una manera caudal a craneal después de la disección apropiada se llevo a cabo, usualmente después de que el cuello pancreático ha sido transectado y el ligamento de Treitz ha sido movilizado pero antes de cualquier vena mesentérica superior (MVS)/AMS/ disección de tejido retroperitoneal. Las sondas de EIR fueron colocadas bajo guía de ultrasonido directo para lograr el aumento de margen adecuado. La posición de la sonda relativa el tumor y/o vasos fue evaluada en tiempo real fue ajustada para maximizar el efecto del tratamiento.²¹ Para EIR sólo (en el sitio), las sondas de EIR fueron colocadas y ajustadas a la abrazadera en todo el tumor y la vasculatura involucrada. Debido a las limitaciones del sistema de corrientes entregadas máximas, las exposiciones de sonda típicamente son de 1 cm máximo, lo cual requiere una serie de retrocesos (~1-3) con electroporación secuencial llevada a cabo. La entrega de EIR fue considerada exitosa con base a la combinación de ultrasonografía intraoperatoria y evaluación en tiempo real de cambio de resistencia a la zona de ablación.²¹

Después de la terminación del seguimiento del tratamiento, la imagen para confirmar el éxito de la ablación fue llevada a cabo al momento de 12 semanas después de la terapia de EIR y después a intervalos de EIR. Un escudriñamiento postoperatorio temprano se puede llevar a cabo para evaluar las complicaciones tempranas de esta nueva técnica tal como la trombosis venosa pero no para la eficacia del tratamiento. La recurrencia de la ablación fue definida como tumor viable persistente como se define por la imagen dinámica en comparación con el escudriñamiento pre EIR o diagnóstico de tejido. El éxito de la ablación fue definido como la capacidad de entregar la terapia planeada en una sala de operaciones y a 3 meses para no tener constancia de tumor residual en la imagen de la sección transversal de la elección del grupo de tratamiento tal como la tomografía computarizada y/o imagen de resonancia magnética y/o tomografía de emisión de positrones (si el paciente tuvo un tumor ávido preoperatorio en la tomografía de emisión de positrones). Los radiólogos de imagen dedicada al cuerpo en cada centro, quienes no estuvieron ciegos al tratamiento hicieron la interpretación radiológica de recurrencia

como se define por RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos). Posteriormente, los pacientes fueron evaluados cada 3 a 4 meses por examen físico e imagen radiográfica. El desarrollo de nuevas lesiones de baja densidad en la región de EIR (con 1 cm) fue considerada la evidencia de recurrencia local aún en ausencia de síntomas. De manera similar, las lesiones de baja densidad sospechosas en el hígado o pulmones fueron consideradas evidencias de metástasis distante. La recurrencia peritoneal fue definida como nódulos sospechosos en el peritoneo o en el momento o la presencia de ascitas recientemente identificadas. Si los hallazgos fueron equívocos para la recurrencia, entonces la imagen y CA19-9 fueron repetidos 2 meses para confirmación de la recurrencia o libre de enfermedad.

Las variables asociadas con EIR también fueron registradas, incluyendo el tiempo operatorio, pérdida sanguínea total, duración de estancia en el hospital, márgenes de resección, estado del nodo linfático, ocurrencia de morbilidad dentro de los 90 días y la mortalidad. Todas las complicaciones postoperatorias fuera de 90 días fueron seguidas y calificadas prospectivamente de acuerdo a la escala de 5 puntos publicada previamente. La supervivencia general fue calculada a partir de la fecha del diagnóstico y la fecha del tratamiento de EIR para tanto la resección con EIR como EIR en el sitio.

Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo utilizando SAS versión 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) y los valores *P* menores de 0.05 fueron considerados significativos.


RESULTADOS

La demografía clínica de 200 pacientes incluidos en esta evaluación prospectiva, demostró un mediana de edad de 62 años (escala: 27-88 años) y 86% de pacientes fueron blancos. (Tabla 1). Sólo un porcentaje pequeño de pacientes tuvieron cualquier historial de enfermedad cardíaca (10%) o pulmonar (2%) (Tabla 1). El grado de comorbilidades también fue demostrado por un índice de comorbidez de Charleston bajo (mediana de 4), un índice de fragilidad bajo (mediana de 2) y una calificación de nutrición corta baja (mediana de 2) (Tabla 1).

La distribución de las lesiones objetivo fue distinta en el grupo de resección + EIR comparado con sólo EIR (en el sitio). El

TABLA 1. Demografía clínica de 200 pacientes con adenocarcinoma pancreático avanzado localmente etapa 3 tratado con EIR

Características (n = 200)	
Edad, años	62 (escala: 27-88)
Sexo (masculino/femenino)	101/99
Raza/Etnia	
Blanca	172 (86%)
Africano Americana	18 (9%)
Asiática/Hispana/Otra	5 (5%)
Índice de Masa Corporal	24.0 (escala: 17.5-43.3)
Historial Médico	
Cardíaco	20 (10%)
Vascular	5 (3%)
Pulmonar	5
Diabetes	40 (20%)
Fumar	58 (29%) paquetes por año (50, 8-180)
Hipertensión	100 (50%)
Historial Quirúrgico	
Colecistectomía previa	40 (20%)
Otro	28 (14%)
Índice de Comorbidez de Charleston (mediana, EIC (IQR))	4 (1)
Indicador de Fragilidad de Groningen (Mediana, EIC (IQR))	2 (2)
Cuestionario de Evaluación	2 (1)
Nutricional Corta (Mediana, EIC (IQR))	
RIQ indica escala intercuartil.	



Traducción de original en INGLÉS.
 Responsable de la traducción: **PET, CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C.**
 R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavia López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fjacc. Veranda, Cuernavaca
 Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México.
petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx

Enriqueta Pavia López
Firma

grupo presentado en el sitio con tumores de cabeza pancreática (63%), en donde la resección con EIR fue más comúnmente utilizada en pacientes con tumores de cuerpo/cuello pancreático (75%). Esto demuestra además más adelante por el tipo de invasión vascular en ambos grupos, con EIR en sitio siendo asociado más con involucramiento venoso (Tabla 2). Ambos grupos tuvieron tamaño de lesión similar, con una media de 2.8 cm en el eje más largo y diámetro similares a lo largo de los 3 ejes.

Los pacientes quienes tuvieron soporte o invasión del eje celíaco sólo fue más probable que fueran sometidos a resección con EIR (60%) que los pacientes quienes se presentaron con una oclusión/invasión venosa de un segmento largo, quienes fueron más probable que fueran sometidos a EIR en el sitio (27%). Los patrones de invasión de vasos CPAL en el momento del diagnóstico fueron significativamente distintos en el grupo que fue capaz de ser sometido a la resección con EIR contra EIR en el sitio. La razón más común para la resección pancreática fue soporte del eje celíaco aislado o soporte de la AMS, con el uso de EIR para la acentuación del margen. Ambos grupos utilizaron quimioterapia sistémica de inducción similar, la cual fue ya sea una quimioterapia basada en gemcitabina o basada en FOLFIRINOX.

Para consideraciones técnicas específicas, EIR involucró una mediana de 4 sondas para uso de EIR en el sitio y 2 sondas para EIR con el uso de acentuación de margen (Tabla 3). El enfoque más común para las agujas de EIR fue vía forma caudal a craneal la más común a través del mesocolon transversal para obtener un margen inferior adecuado. Debido al incremento en número de las sondas en EIR en el grupo en el sitio, el tiempo mediano de colocación de la aguja fue 20 minutos contra 5 minutos en el grupo de resección. Para lograr EIR adecuada (esto es, cambio en la resistencia), el tiempo de entrega de EIR tuvo una mediana de 21 minutos, con un tiempo de entrega máximo de 125 minutos para EIR en el sitio y 58 minutos para acentuación de margen (Tabla 3). Un total de 54 pacientes quienes fueron sometidos a EIR en el sitio tuvieron 100 complicaciones, en donde 20 pacientes quienes fueron sometidos a EIR para acentuación de margen tuvieron 49 complicaciones.

Las complicaciones específicas y grados están delineados en la Tabla 4, con el evento adverso más común siendo alguna forma de queja gastrointestinal como se describe en la Tabla 4. Hubo mortalidades de 3 a 90 días (2%) en el sitio del grupo únicamente. Hubo mortalidades a los 90

días en la resección del grupo de EIR. Las 3 muertes incluyeron un paciente quien desarrolló una úlcera duodenal 55 días post EIR y presentó sangrado gastrointestinal superior; el sangrado se encontró


TABLA 2. Ubicación del tumor del CPAL y terapia de inducción antes de EIR

Características	Resección de CPAL y IRE (Margen) (N = 50)	CPAL con EIR en el sitio (N = 50)
Ubicación		
Cabeza	13 (25%)	95 (63%)
Cuerpo/cuello	37 (75%)	55 (37%)
Tamaño de la lesión		
Axial	2.5 (1.8 × 5.5)	3 (1.0-6 cm)
Anterior-posterior	2.7 (1.4 × 6.7)	2.7 (1.6-7)
Caudal a craneal	2.6 (1.6 × 5)	2.9 (1.5-5.5)
Invasión de los vasos en el diagnóstico		
Sólo celíaco	60%	7%
Sólo AMS	30%	33%
Celíaco y SMA	5%	15%
Sólo oclusión PV-SMV	0%	27%
Celíaco/SMA c/oclusión de vena	5%	18%
Quimioterapia Previa	100%	100%
Basada en Gemzar	43%	60%
FOLFIRINOX	38%	29%
Terapia de radiación previa	52%	47%
Resección tipo pancreático		
Subtotal panc izquierdo con resección celíaca en bloc	25	No procedente
Subtotal panc izquierdo con resección de vena porta y celíaca	12	
Whipple con vena porta	13	
Quimioterapia adyuvante post EIR	60%	69%
Post-EIR adyuvante XRT	11%	13%

PV-SMV indica vena de portal mesentérica superior; SMA, arteria mesentérica superior; XRT, terapia de radiación

TABLA 3. Características operatorias y ablativas de pacientes con cáncer pancreático avanzado localmente tratado con EIR

Características	Resección CPAL y EIR (Margen) (N = 50)	CPAL con EIR (En Sitio) (N = 150)
Mediana del tiempo de diagnóstico a la electroporación	5.2 mo (escala: 3-18 mo)	6.2 mo (escala: 5-32 mo)
Enfoque		
Abierto-Incisión en línea media supina	50	150
Otras operaciones		
Hepaticoyeyunostomía	13	29
Gastroeyunostomía	13	30
Bloqueo del plexo celíaco	1	16
Colecistectomía	10	12
No. de sondas EIR utilizadas		
Monopolar	50 pacientes	150 pacientes
No. sonda	2 (2-4 sondas)	4 (2-6 sondas)
Exposición a la sonda (mediana,escala)	1.5 cm (1-2.5)	1.5 cm (1-2)
Dirección de sonda EIR		
Anterior a posterior	4	
Caudal a craneal	46	150 pacientes
Hora de colocación de la aguja (mediana,escala)	5 (2-25) min	20 (5-40) min
No. pulsos entregados	90 (40-200)	90 (70-200)
Exito de la entrega de EIR	100%	100%
Total del tiempo de EIR	17 min (2-58 min)	35 min (10-125 min)
Total de tiempos de procedimiento	240 min (152-740 min)	195 min (84-420 min)
Duración de la estancia	7 (4-26 d)	6 (2-36) d
Ablación completa	50 de 50	148 de 150
Eventos Adversos	20 pacientes tuvieron 49 complicaciones	54 pacientes tuvieron 100 complicaciones



Traducción de original en INGLÉS.
 Responsable de la traducción: **PET. CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C.**
 R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavía López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fjacc. Veranda, Cuernavaca
 Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México.
 petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx

Enriqueta Pavía López
Firma

TABLA 4. Eventos adversos en pacientes con cáncer pancreático avanzado localmente tratado con resección y EIR o EIR Sólo

Tipo de complicaciones	Resección CPAL y EIR (Margen) (N = 20 Pacientes con 49 Complicaciones)		CPAL Con EIR (Del Sitio) (N = 54 Pacientes con 100 Complicaciones)	
	No. Pacientes	Grado	No. Pacientes	Grado
Cardiovascular	2	1,1	0	
GI	8	Grado 1 =3 Grado 2 =3 Grado 3 =2	38	Grado 1 = 18 Grado 2 = 13 Grado 3 = 2 Grado 4 = 5
Hematológica	1	Grado 3 =1	1	Grado 2 = 1
Infección	3	Grado 1 =1 Grado 2 =1 Grado 3 =1	15	Grado 1 = 2 Grado 2 = 5 Grado 3 = 6
Hígado	7	Grado 1 =2 Grado 2 =1 Grado 3 =4	13	Grado 1 = 3 Grado 2 = 2 Grado 3 = 6 Grado 4 = 1 Grado 5 = 1
Neuro	3	Grado 1 =2 Grado 2 = 1	1	Grado 3 = 1
Pancreático	2	Grado 1 =1 Grado 2 = 1	0	
Pulmonar	6	Grado 1 =1 Grado 2 = 1 Grado 3 = 3 Grado 4 = 1	1	Grado 2 = 1
Renal	0		1	Grado 3 = 1
Urinario	3	Grado 2 =3	4	Grado 1 = 2 Grado 3 = 2
Vascular	4	Grado 2 =4	7	Grado 1 = 1 Grado 2 = 2 Grado 3 = 3 Grado 5 = 1
Herida	3	Grado 1 =2 Grado 4 =1	3	Grado 1 = 2 Grado 2 = 1
Otro	7	Grado 1 =4 Grado 2 =1 Grado 3 =1 Grado 4 = 1	16	Grado 1 = 8 Grado 2 = 7 Grado 3 = 1


La cardiovascular incluye fibrilación atrial postoperatoria, GI incluyó anorexia, deshidratación, gastritis, pirosis, náusea, vómito, hígado incluído ascitis, estrechez anatómica biliar, disfunción y falla del hígado. Neuro cambios de estado mental igualados, Pancreáticos incluyendo fuga, pancreatitis clínica y falla pancreática. Vascular incluyó trombosis venosa profunda, pseudoaneurisma, trombosis arterial hepática y vena mesentérica superior no oclusiva/trombosis de vena porta.
GI indica gastrointestinal; vena mesentérica superior.

ser de tumor ulcerado, lo que no pudo ser corregido operatoriamente. La segunda presentada con una falla del hígado 45 días post-EIR. Este paciente ya tuvo trombosis venosa portal completa/oclusión de VMS (SMV) antes de EIR, recuperado bien inmediatamente post-EIR, pero entonces se presentó más tarde con falla del hígado que falló en responder a la terapia. El tercer paciente murió 50 días post-EIR de embolismo pulmonar después de encontrarse en casa. No vemos ninguna complicación relacionada pancreática en EIR en grupo en sitio y no hubo evidencia de fuga pancreática o pancreatitis clínicamente significativa en seguimiento post-EIR de intervalo de 90 días.

Después de una mediana de seguimiento de 29 meses, 3 pacientes tuvieron falla de EIR (IRE, por sus siglas en inglés) a 3 meses (todos pacientes de EIR (IRE) sola) y 6 pacientes tuvieron recurrencia local en el sitio de ablación después del éxito de EIR (Tabla 5). Un total de 58 (29%) de pacientes han desarrollado recurrencia, con una mediana

TABLA 5. Recurrencia y Supervivencia Libre de Avance - TODOS los CPAL (LAPC) Tratados con EIR (IRE)

Características de Avance	Tiempo o Incidencia de Recurrencia
No. de pacientes con recurrencia	58
Supervivencia libre de avance general	Media: 12.4 (escala: 4.4–38.9)
Falla de Electroporación de EIR a 3 meses	N = 3
Recurrencia local después del éxito del EIR	N = 6
Intervalo libre de avance local	Mediana: 10.7 (escala: 4.4–12.4) mo
Avance distante	
Hígado	N = 34
Peritoneo	N = 7
Nodos linfáticos	N = 11
Tiempo al avance distante	Mediana: 16.8 (escala: 1.3–55)



Traducción de original en INGLÉS.
 Responsable de la traducción: **PET, CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C.**
 R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavía López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fjacc. Veranda, Cuernavaca
 Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México.
 petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx

Enriqueta Pavía López
Firma

de supervivencia libre de avance (SLA) (*PFS*, por sus siglas en inglés), de 12.4 meses y SLA distante de 16.8 meses. El hígado fue el sitio más común de recurrencia de enfermedad. La mediana general de supervivencia de todos los pacientes con CPAL fue 24.9 meses (escala: 12.4-85 meses); 28.3 meses (escala: 9.2-85 meses) para el grupo de resección + EIR y 23.2 meses (escala: 4.9-76.1) ($P = ns$) para el grupo de EIR del sitio (Fig. 1). La mediana general de supervivencia del día de tratamiento de EIR para resección + EIR fue 23 meses (escala: 8.3-36.3 meses) y para el EIR en el sitio fue de 18 meses (escala: 4.9-55.4 meses).

DEBATE

Recientemente ha habido tendencias alentadoras en la administración oncológica de CPAL etapa III, con tasas de respuesta mejoradas a las combinaciones quimioterapéuticas actuales^{10,22}, entrega de radiación mejorada^{23,24} y mejoras en el diagnóstico del marcador molecular (KRAS, TP53, ACTN4 y SMAD4)²⁵⁻²⁷ y por lo tanto predicción potencialmente mejor de la biología del cáncer subyacente. Los regímenes de quimioterapia sistémica óptima actuales que incluyen ya sea quimioterapia con base de FOLFIRINOX o quimioterapia a base de gemcitabina-Abiraxane han mejorado las tasas de respuesta o mejorado la SLA²⁸⁻³¹. La entrega de radiación mejorada ha continuado mejorando para permitir mayores dosis por fracción a ser entregadas de manera segura con menos toxicidad y eficacia mejorada hipotética^{32,33}. El uso de EIR en la administración consolidadora de paciente con CPAL de aumentos posteriores de los beneficios vistos con quimioterapia y terapia de quimiorradiación y nos ha permitido demostrar control de la enfermedad a largo plazo que jamás había sido informado dentro de la literatura. El uso apropiado y preciso de EIR en pacientes escogidos apropiadamente con CPAL puede resultar en una mediana general de supervivencia de cercana a 24 meses, que es casi el doble de la tasa de supervivencia con la mejor quimioterapia nueva y quimiorradioterapia^{28,30,32-34}.

La administración de CPAL, de acuerdo a las directrices de la Red de Cáncer Integrales Nacionales es confusa debido a que existen actualmente 6 distintas opciones de régimen quimioterapéutico. Esta variabilidad en cuanto al régimen de quimioterapia sistémica de primera línea óptima confunde los resultados generales para pacientes con CPAL. Esta heterogeneidad quimioterapéutica permite a muchos oncólogos utilizar terapias que pueden ser mejor toleradas, pero han sido comprobadas que tienen eficacia limitada. Nosotros creemos que la quimioterapia de inducción apropiada debe de consistir ya sea de quimioterapia con base de FOLFIRINOX o

régimen de quimioterapia basado en gemcitabina como la terapia de inducción inicial para aproximadamente 4 meses. Esto permite una evaluación de la biología de la enfermedad y confirmación de que el paciente en verdad tiene adenocarcinoma pancreático etapa III. Los informes recientes de Blazer y colaboradores²⁸ además muestran que un régimen quimioterapéutico con base de FOLFIRINOX modificado puede ser entregado en la mayoría de los pacientes con buena tolerancia y control de la enfermedad equivalente. Este es el tipo de régimen quimioterapéutico activo que es esencial obtener del control de la enfermedad y por lo tanto, escoger pacientes externos con adenocarcinoma pancreático etapa III verdadero y localmente avanzado que puede beneficiar en la terapia consolidadora local. Sin embargo, la pobre calidad de vida de la tolerancia del período más prolongado de estas terapias activas están bien establecidas y no deben subestimarse en esta etapa de pacientes¹⁴.

Este informe de nuestra revisión de 200 pacientes es la única evaluación más grande a la fecha y además confirma la serie tan pequeña que ha sido publicado con el uso de este tratamiento en pacientes con adenocarcinoma pancreático. Nuestro informe inicial de 27 pacientes por Martin y colaboradores¹, demostró la seguridad y factibilidad del uso del tratamiento de EIR en pacientes con CPAL. La optimización de la técnica fue variable y la elección del pacientes fue aún más variable debido la cantidad significativa de sesgos de referencia en esta serie inicial. Una serie más grande de 54 pacientes, quienes coincidieron y se compararon prospectivamente a otros 85 pacientes quienes fueron sometidos a quimioterapia y sólo irradiación, además demostró el papel de terapia local consolidadora que puede beneficiar a pacientes con CPAL. Estos 54 pacientes quienes fueron tratados con quimioterapia, EIR y/o terapia de radiación no demuestra una mejora significativa en la supervivencia general y SLA (*PFS*)² local. El informe también demostró que la morbilidad de este tratamiento quirúrgico adicional (tratamiento de EIR) fue similar a quimioterapia sistémica continua después de 4 meses de intervalo en el tratamiento de inducción. Por lo tanto, hubo igualdad de complicaciones graves con la quimioterapia continuando después de 4 a 6 meses del período de inducción cuando se comparó con el grupo de EIR. Estos hallazgos fueron significativos debido a que esto demuestra que la quimioterapia continua tiene morbilidad similar cuando se compara con la entrega del tratamiento de EIR. La morbilidad de la entrega del tratamiento de EIR parece mitigarse a la mejora significativa en la supervivencia general y SLA local. Este informe, sin embargo, también demostró que cuando los pacientes sí experimentan la recurrencia, ellos comúnmente experimentan recurrencia con enfermedad metastásica y la capacidad de salvar la enfermedad metastásica es mínima. Informes posteriores con el uso de ambos EIR como la acentuación de margen en pacientes con tumores resectables de la línea de límite⁷, han demostrado que la seguridad y eficacia de este tratamiento proporcionada por el procedimiento se hace precisamente con un alto grado de capacidad técnica y habilidad establecida.

El beneficio adicional con la llegada del uso de EIR ha sido en mayor confianza quirúrgica que una CPAL preoperatoria puede resectar con electroporación o electroporación sola. Esto se ha vuelto más aparente con el reciente estudio por Ferrone y colaboradores³, quienes encontraron que el 48% de los pacientes con CPAL preoperatoria en el escudriñamiento de TC fueron capaces de ser sometidos a la resección. Esto alentó los resultados presentados aquí y con una capacidad de llevar a cabo EIR en el momento de exploración pudo llevar a mayor número de terapia local de consolidación apropiada después de la terapia de inducción con subsecuente mejora de supervivencia. Sin embargo, los resultados que presentamos aquí con el tratamiento de EIR exige que se logre la electroporación completa a través del entendimiento de la biología precisa, la elección del tamaño del tumor precisa y la entrega de energía de EIR precisa. No se puede entender la necesidad de evitar la electroporación completa con base en resultados recientes de Phillips y colaboradores³⁵, en lo cual este efecto de electroporación incompleta puede llevar a un cambio en la biología del tumor local.

La técnica exige con el uso actualmente de EIR (*IRE*, por sus siglas en inglés) no debe minimizarse. Los requerimientos para colocar estas sondas monopolares múltiples en espacio preciso (más o menos 5.0 mm. máximo)

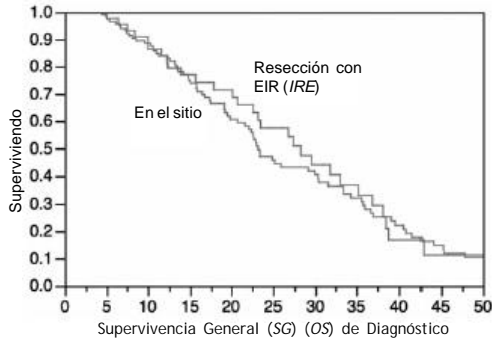

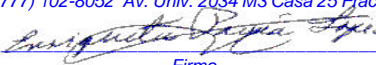


FIGURA 1. La supervivencia general del total de 200 pacientes del grupo de cáncer pancreático avanzado localmente desglosado por pacientes quienes fueron sometidos a resección con EIR y pacientes que fueron sometidos a EIR en el sitio. EIR indica electroporación irreversible; SG (OS), supervivencia general.

~~Después de Autor © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Inapropiada reproducción de este artículo está prohibida.~~


 Traducción de original en INGLÉS.
 Responsable de la traducción: **PET, CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C.**
 R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavía López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fracc. Veranda, Cuernavaca Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México. petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx


 Firma

la profundidad precisa (más o menos 5.0 mm. máximo) y un soporte apropiado del tumor retroperitoneal del tejido blando que comúnmente se ve que en el adenocarcinoma pancreático puede ser difícil. Existe una curva de aprendizaje esencial³⁶ y el acceso óptimo para la colocación de estos dispositivos para ambos tumores de cabeza pancreático⁶ y tumores de cuello pancreático¹⁵, ha sido publicada y actualmente es reproducible. La investigación adicional en los puntos finales de eficacia óptima y la validación que el uso de EIR se lleva a cabo vía una técnica de lesión no térmica también ha sido validada y confirmada, lo cual es esencial para el uso seguro y eficaz de EIR alrededor de CPAL.

La terapia de radiación también ha sido un sostén principal del tratamiento de CPAL. Los estímulos en la terapia de radiación han sido predominantemente alrededor de la falta de cualquier tipo de cualquier respuesta fiel al tumor (definida como reducción en 20% del diámetro máximo) como se define por CERTS (RE-CIST) 1.1. Por lo tanto, hemos confiado en la respuesta de radiación estando definida como el control de enfermedad y haber utilizado múltiples imágenes serológicas y algunas funcionales (tomografía de emisión de positrón) como una manera de evaluar la eficacia y respuesta óptima potencial. Sin embargo, como se ha delineado en tumores resectables de la línea del límite múltiple que han sido tratados con quimioterapia y la terapia de quimiorradiación, ya sea quimiorradiación basada en Xeloda o quimiorradiación basada en gemcitabina, la tasa de respuesta completa y la erradicación del tumor es de menos del 2% en la mayoría de la serie^{34,37}. También existe preocupación que después de la quimioterapia de inducción y/o terapia de radiación, un cambio molecular en el tumor puede ocurrir a través de la persistencia de células estrelladas o la activación de cualquier crecimiento de célula de tumor viviente restante ocurre de la degradación de caspasas 3, 7 y la proteína cinasa Cd mientras las células son sometidas a apoptosis³⁸. La falta de erradicación completa ha sido demostrada posteriormente, sin importar el tipo de terapia de radiación que se entregue, ya sea IMRT, radioterapia de cuerpo estereotáctico u otras variaciones de la

entrega de radiación. Por lo tanto, algunas formas de terapia consolidadora adicional antes o después de las terapia de radiación es necesaria simplemente basada en el hecho de que el avance local del tumor primario o el avance sistémico del tumor local viable persistentemente no sea salvable, con una mediana de supervivencia de 2 a 4 meses^{39,40}. Es esta la agresividad en el momento de la «recurrencia» o crecimiento de «regreso de activo» que un simple «observe y espere» no debe de utilizarse después de la terapia inicial, sin importar el grado de respuesta parcial o enfermedad estable que se obtenga ya sea con cualquier quimioterapia sola o en combinación con terapia de quimiorradiación.

Las limitaciones de este estudio incluyen de manera similar la elección de sesgo (en pacientes que no les avanzó en la terapia sistémica con resultado de buen estado, pocas comorbilidades, capaces de soportar un procedimiento quirúrgico mayor y a menudo viajar distancias significativas para centros de cuidado terciario). Si esta elección de tendencia no se trata en pacientes con EIR en el momento del diagnóstico, sino después de que se entiende mejor la biología del tumor (esto es, a través de la inducción de quimio de 4-6 meses), entonces estas tasas de supervivencia mediana de 23 a 28 meses en estos pacientes con CPAL (LAPC) puede ser posible. Esto fue un registro y no un estudio prospectivo; hubo alguna variabilidad en los protocolos de imagen post-EIR entre los centros. La recurrencia local o la enfermedad persistente basada en los criterios RECIST puede ser subestimada y la imagen convencional tiene limitaciones significativas en la detección viable del tumor. Estos resultados necesitan ser confirmados a través del ensayo aleatorizado de quimioterapia y terapia de radiación comparada con quimioterapia, EIR y terapia de radiación.

Este estudio fue llevado a cabo en un número pequeño de centros que han optimizado esta técnica y superan la curva de aprendizaje. Las exigencias técnicas de esta terapia son una de las razones para esta adopción lenta, que pudo ser vista tanto como beneficio y limitación. Sin embargo, el entusiasmo incrementa por el enfoque percutáneo

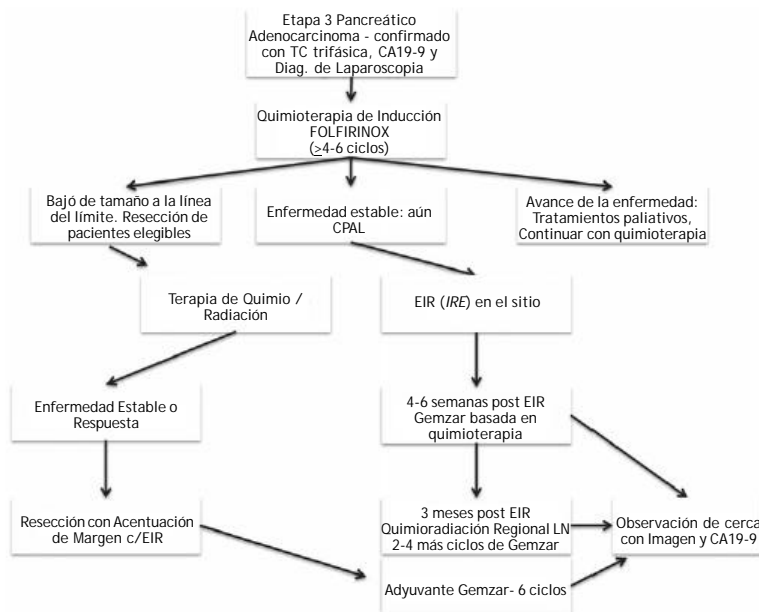


FIGURA 2. Algoritmo de tratamiento potencial para CPAL que utiliza terapia de trimodalidad para supervivencia general mejorada. La EIR indica electroporación irreversible; CPAL, cáncer pancreático avanzado localmente


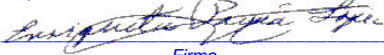
Traducción de original en INGLÉS.
 Responsable de la traducción: **PET. CONSULTORIA. COMUNICACION Y DESARROLLO. S. C..**
 R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavía López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fjacc. Veranda, Cuernavaca
 Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México.
 petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx

Enriqueta Pavía López
 Firma

para EIR (IRE) por acceso de radiología de intervención necesita ser evaluado críticamente y comparado con los resultados de esta serie abierta.

CONCLUSIONES

Creemos que este informe demuestra que los resultados de EIR (IRE) en supervivencia prolongada substancialmente de pacientes con CPAL comparado con los controles históricos. Esto sugiere que el control de la enfermedad local, en conjunto con terapia sistémica, se traduce en supervivencia prolongada para los pacientes con CPAL (LAPC, por sus siglas en inglés) (Fig. 2). El uso óptimo de la terapia de radiación, ya sea antes o después de EIR permanece a ser determinado. Una verdadera terapia de trimodalidad de quimioterapia, terapia de radiación y el tratamiento de EIR parece que proporciona el control de la enfermedad óptimo que se ha traducido en resultados de supervivencia general optimísticos e impresionantes.

	<p>Traducción de original en INGLÉS. Responsable de la traducción: PET, CONSULTORIA, COMUNICACION Y DESARROLLO, S. C. R.F.C. PCC-890628-GP8/ Lic. María Enriqueta Pavía López, Perito-Intérprete-Traductor, RFC PALE-540720-114, registrada ante el H. Tribunal Superior de Justicia del D.F. publicada en el Boletín Judicial del 16 de febrero de 1988, del 12 y 13 de febrero de 1991, 10 de febrero de 1992 del 1º de febrero de 1993 y en el del 31 de marzo de 1995 para ESPAÑOL, FRANCÉS, ITALIANO, INGLÉS, PORTUGUES Y ALEMÁN. Bol. 7 feb. 1997, Bol. 15 feb. 1999, Bol. 15 jul. 2003. ING. Bol. 9 de junio, 2009. PORTUGUES, ITALIANO, INGLÉS Bol. 13 de julio, 2011 y del 7 de agosto, 2013. Tel. México 5343-6644 Fax 5343-8850, Cuernavaca (777) 311-1647, (777) 102-8052 Av. Univ. 2034 M3 Casa 25 Fjacc. Veranda, Cuernavaca Super Avenida Lomas Verdes 651, Edif. 4, Ofna. "D", Jardines de Satélite 53129, Naucalpan, Edo. de México. petconsultoriapoliglotas@prodigy.net.mx</p> <p style="text-align: right;">  Firma </p>
---	---