

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA**



**TITULO:
PANCREATOEYUNOANASTOMOSIS vs
PANCREATOGASTROANASTOMOSIS POSTERIOR A
PANCREATODUODENECTOMIA, EXPERIENCIA INICIAL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**PRESENTA
DRA. NALLELY REYES GARCIA**

**ASESOR DE TESIS
DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO**

México, D.F. Noviembre 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA



AUTORIZACIONES

DRA. NALLELY REYES GARCIA

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGIA ONCOLOGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AUTOR

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO

CIRUJANO ONCOLOGO, ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
ASESOR

DRA. SILVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA

SUBDIRECTORA DE EDUCACION MEDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

AUTORES

TESISTA

Dra. Nallely Reyes García

Médico Residente de Tercer Año
Subespecialidad en Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR DE TESIS

Dr. Alejandro Eduardo Padilla Rosciano

Cirujano Oncólogo Adscrito al Servicio de Gastrocirugía
Instituto Nacional de Cancerología

COLABORADORES

Dr. Angel Herrera Gómez

Director Médico
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirectora de Educación Médica.
Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Dorian Yarih García Ortega

Cirujano Oncólogo Adscrito al Servicio de Piel y Partes Blandas
Instituto Nacional de Cancerología

DEDICATORIA

A Dios, a mis padres por el apoyo incondicional y por ayudarme a ser la persona que soy. A mis hermanos por estar para mí.

A tí amor por estar a mi lado, por recorrer el camino tomados de la mano, por todo lo que significas, por sostenerme y celebrar también.

A mis maestros y amigos por las enseñanzas y las risas.

A mis pacientes... Gracias...

No ser nadie más que tú mismo, en un mundo que hace todo lo posible, día y noche, para lograr que tú seas alguien distinto, significa luchar la más dura batalla que cualquier ser humano pueda contender y nunca dejar de luchar.

E. E. Cummings

Es la superación de dificultades lo que hace héroes.

Louis Pasteur

Las personas que viven intensamente no tienen miedo a la muerte

Anais Nin

Es un verdadero privilegio haber sobrellevado una vida difícil.

Indira Gandhi

INDICE

1. Marco Teórico	
1.1. Embriología	1
1.2. Anatomía	1
1.3. Epidemiología	2
1.4. Factores de Riesgo	3
1.5. Lesiones Precursoras	3
1.6. Patología	3
1.7. Diagnóstico	4
1.8. Clasificación	5
1.9. Estadificación	6
1.10. Diseminación	6
1.11. Factores Pronósticos	6
1.12. Tratamiento	
1) Drenaje Prequirúrgico	7
2) Pancreatoduodenectomía	7
3) Pancreatoduodenectomía con Preservación Pilórica	7
4) Resección Vascular	7
5) Pancreatoduodenectomía Extendida	8
6) Drenaje Quirúrgico	8
7) Pancreatectomía Distal	8
1.13. Reconstrucción	
1) Pancreatoyeyunostomía vs Pancreatogastrostomía	8
2. Planteamiento del Problema	10
3. Justificación	10
4. Hipótesis	10
5. Objetivos	
5.1. Objetivos Generales	11
5.2. Objetivos Específicos	11
6. Metodología	
6.1. Tipo de Estudio	11
6.2. Población y Tamaño de la Muestra	11
6.3. Criterios de inclusión. Exclusión y eliminación	11
6.4. Cronograma de Actividades	12
6.5. Definición de Variables	12
6.6. Análisis Estadístico	12
6.7. Consideraciones Éticas	12
7. Pacientes y Método	13

8. Resultados	13
9. Discusión	17
10. Conclusiones	18
11. Referencias Bibliográficas	19

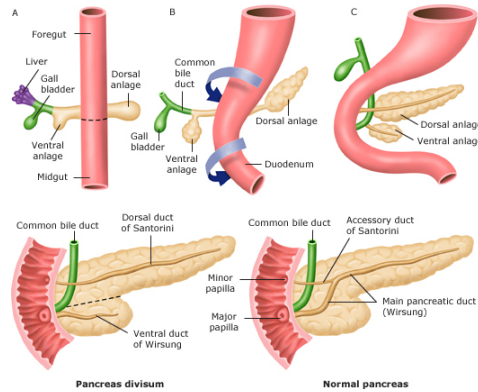
TITULO

**PANCREATOYEYUNOANASTOMOSIS vs
PANCREATOGASTROANASTOMOSIS POSTERIOR A
PANCREATODUODENECTOMIA, EXPERIENCIA INICIAL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

1. MARCO TEORICO

1.1 EMBRIOLOGIA

El páncreas se desarrolla a partir de los divertículos dorsales y ventrales del intestino distal. La yema dorsal forma la mayor parte de la cabeza, cuello y cuerpo del páncreas. La yema ventral rota alrededor del conducto colédoco y forma parte de la cabeza y el proceso unciforme.¹



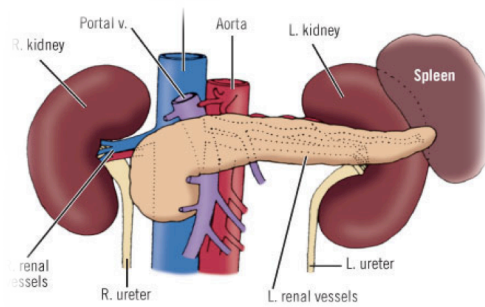
Langman Medical Embriology 12th Ed.

1.2 ANATOMIA

Está situado en el retroperitoneo excepto la segunda porción de la cola.¹ Mide 12-15 cm, forma de palo de Hockey, peso aproximado de 70 - 150 gr. Nivel de L1-L2. Está formada por una cabeza, proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola.²

La cabeza está relacionada con la C duodenal, el cuello con los vasos mesentéricos, de aquí se divide en cabeza y cuerpo. El cuerpo y cola corren transversos y pasan por la aorta y el riñón izquierdo. En su cara posterior se encuentra relacionada con la vena cava y aorta, el mesocolon transversal en su cara anterior e inferior y superior la bolsa omental.³

El conducto de Wirsung se encuentra en la unión del tercio superior con el tercio medio del páncreas, empieza en la cola dirigiéndose a la derecha por el cuerpo. En la cabeza cambia de dirección a inferior donde se une al conducto colédoco acabando en la ampolla de Vater que se introduce en la 2da porción del duodeno. El conducto pancreático accesorio o de Santorini se forma de dos ramas, la 1ª proveniente de la porción descendente del conducto principal y la 2ª del proceso uncinado.



Skandalakis' Surgical Anatomy, 2004

La cabeza y proceso uncinado son irrigados por las ramas anteriores y posteriores anastomosadas de las arterias pancreaticoduodenales inferiores y superiores (ramas de la hepática común y mesentérica superior respectivamente). El cuello, cuerpo y cola poseen irrigación superior e inferior.

La superior desde la arteria esplénica (del tronco celíaco) que en su trayecto hacia el bazo da múltiples ramas para el páncreas que se anastomosan con la irrigación inferior de cuello, cabeza y cola. La inferior proviene de la rama pancreática dorsal de la arteria esplénica que al anastomosarse con parte de la pancreatoduodenal inferior forma la arteria pancreática transversa inferior. Las venas siguen a las arterias y son posteriores en relación a los conductos, se dirigen a la vena porta, vena esplénica y vena mesentérica superior. Los conductos linfáticos tienen un patrón centrífugo, conductos en todo el parénquima que desembocan en 5 relevos: Superiores, inferiores, anteriores, posteriores y esplénicos.²

Su inervación es por raíces simpáticas que llegan al diafragma, ganglio celíaco y mesentérico superior. La mayoría de las fibras del vago son de la rama posterior que tiene división celíaca y gástrica, 90% de fibras son sensitivas, solo 10% son autonómicas eferentes.¹

Los subsitios según la AJCC sin el proceso uncinado que parte de la cabeza que va a la derecha de vasos mesentéricos y confluencia portal. Cuerpo a la izquierda de los vasos y la confluencia portal hasta la aorta y cola de la aorta al bazo.⁴

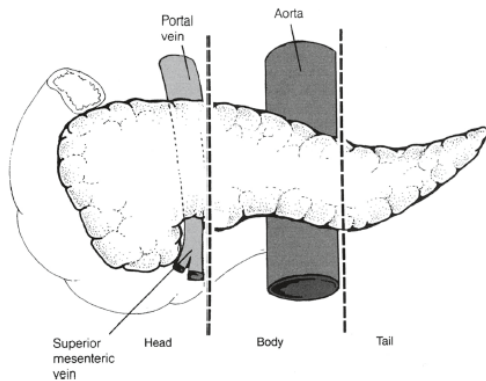


FIGURE 24.1. Tumors of the head of the pancreas are those arising to the right of the superior mesenteric–portal vein confluence.

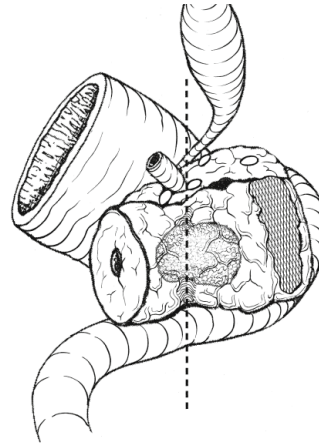


FIGURE 24.2. The retroperitoneal pancreatic margin (hatched area; also referred to as the mesenteric or uncinata) consists of soft tissue that often contains perineural tissue adjacent to the superior mesenteric artery.

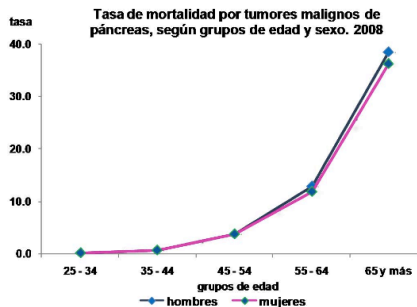
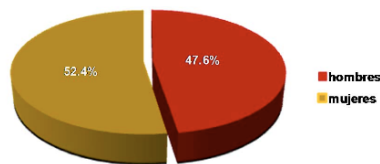
AJCC Cancer Staging Manual 2010

Posee una función endócrina: secreción del jugo pancreático estimulada por la secretina y colecistocinina, se encarga de la digestión de carbohidratos, proteínas y grasas. Regulado por señales nerviosas y hormonales en respuesta al contenido ácido en el duodeno. Una función exocrina: regulada por el glucagon que aumenta la glucosa y estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis, la insulina que disminuye la glucosa en sangre, el polipéptido pancreático que inhibe las secreciones exocrinas del páncreas y la somatostatina que inhibe la secreción de otras hormonas.³

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Más común en hombres y raza afroamericana. A nivel mundial representa en 13ª lugar en incidencia y el 9ª en mortalidad. En México se encuentra en el 12ª lugar en incidencia y la 9ª causa de muerte. Con una incidencia Hombre: mujer 1.3:1; los estados con mayor incidencia son: Baja California Sur, Sonora, Sinaloa, Nuevo León, Nayarit, Jalisco y Michoacán.⁵

Porcentaje de las defunciones por tumor maligno de páncreas, según sexo. 2008



Perfil Epidemiológico de los tumores malignos en México. 2011

1.4 FACTORES DE RIESGO

No hereditarios: Tabaquismo donde a mayor número de cigarrillos mayor riesgo, se disminuye en un 48% al dejarlo 2 años y se equipara el riesgo hasta 10 a 15 años después; el índice de masa corporal mayor de 30, circunferencia de la cintura mayor a 105 cm, diabetes mellitus, pancreatitis crónica, grupo sanguíneo A, B, AB, 12% atribuibles a riesgos ocupacionales (níquel, cromo, solventes, insecticidas).^{6,7,8.}

Hereditarios: Representan el 10-20% de todos los casos. Mutaciones BRCA 1, BRCA 2 (la más frecuente), Sx Lynch (MLH1/MSH2), Sx familiar melanoma nevo atípico (CDKN2A-p16), Sx Peutz-Jeghers (STK 11), Poliposis adenomatosa familiar (APC), pancreatitis hereditaria (7q35).^{9,10.}

1.5 LESIONES PRECURSORAS

Neoplasia Pancreática Intraepitelial (PanIN): Se divide del uno al tres según la atipia y desdiferenciación, el tipo 3 es el de mayor atipia con crecimiento pseudopapilar, aumento de mitosis y necrosis intraluminal.¹¹

Neoplasia Papilar Mucinoso Intraductal (IPMN): Originada en el conducto pancreático principal o sus ramas que producen mucina. Criterios de malignidad: Involucro del conducto principal, sexo masculino, tamaño tumoral mayor de 2 cm, cambios sólidos, presencia de síntomas, citología positiva.¹²

Neoplasia Quística Mucinoso (MCN): Epitelio productor de mucina, estroma similar al ovárico subyacente al epitelio, quistes con líquido rico en mucina o hemorrágico.¹¹

Neoplasias Intraductales Papilares (ITPN): Se desarrollan de células productoras de mucina en conductos principales o de rama, crecimiento intraductal por mucina, con menor frecuencia de mutaciones de TP53 y KRAS.¹³

1.6 PATOLOGIA

El adenocarcinoma ductal representa el 85%, también se incluye el cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma intraductal papilar mucinoso, de células acinares y carcinoma sólido pseudopapilar.

1.7 DIAGNOSTICO

Del total de casos el 65% se presentan en la cabeza y cuello del páncreas, 15% cuerpo y cola y 20% difusos.

Cuadro clínico: Ictericia 56-80%, dolor abdominal 78-82%, obstrucción gástrica o duodenal, sangrado gastrointestinal, melena, pancreatitis, DM2, anorexia, pérdida de peso 66-84% y síntomas inespecíficos.

Se usan como *marcadores tumorales* el CA 19-9, que es un antígeno asociado a tumor que requiere la expresión de un antígeno de grupo sanguíneo Lewis sialiado para la expresión. El valor de corte del CA19-9 es de 37 U/mL y se ha utilizado con frecuencia como el valor de corte en estudios anteriores. Los niveles séricos de CA19-9 son elevados en 70% a 80% de los pacientes con cáncer de páncreas¹⁴ y pueden ser más adecuados para el diagnóstico de cáncer de páncreas en lugar de para predecir el pronóstico de los pacientes con diagnóstico establecido. Tiene una sensibilidad del 70-90% y especificidad del 43-91%.^{15,16} Otras causas de elevación de CA 19-9 son colangitis, cirrosis, colestasis, cáncer biliar, hepatocarcinoma entre otros.

Otro marcador es el Antígeno Carcinoembrionario (ACE) y fue el primer marcador tumoral utilizado para el diagnóstico de cáncer de páncreas a partir de los años setenta. Actualmente reemplazado por el CA 19-9. Sin embargo, varios estudios recientes reportan bajos niveles de ACE en el tejido normal y niveles elevados en presencia de cáncer de páncreas¹⁷, con una especificidad de hasta el 100% con un rango entre el 25 - 56%. Hoy el ACE se utiliza sobre todo para el análisis del fluido de las lesiones quísticas del páncreas (por ejemplo IPMN del páncreas). Los niveles elevados de ACE en el líquido del quiste son predictivos de malignidad en IPMN del páncreas.¹⁸

En cuanto a los estudios de imagen contamos con el *Ultrasonido Abdominal*, únicamente como estudio inicial, para lesiones focales, hipovasculares, hipoecoicas con margen irregular, dilatación de la vía biliar, enfermedad metastásica; es el estudio inicial para el diagnóstico de ictericia obstructiva. Con una sensibilidad 60-89% y especificidad 40-50%^{19,20}.

Tomografía Abdominal: Detecta tumores con baja atenuación de bordes mal definidos, corte del conducto pancreático y colédoco, detección de atrofia del parénquima, anomalías en el contorno del páncreas, dilatación conducto pancreático y colédoco 62-77%. Permite estadificar y planear el tratamiento quirúrgico. Sensibilidad 89-97% en tumores mayores de 2 cm y 77% en aquellos menores de 2 cm. Para enfermedad ganglionar mayor de 1 cm con una sensibilidad del 14% y especificidad del 85%. Máximo beneficio para determinar el tamaño tumoral y la invasión vascular, predice 88-93% resecabilidad.²¹

Resonancia Magnética: Estudio complementario, lesiones hipointensas en T1, metástasis hiperintensas en T2 y ayuda a demostrar obstrucción del conducto pancreático y colédoco, metástasis hepáticas y peritoneales y pancreatitis crónica. Sensibilidad 88-95% para el tamaño del tumor, equivalente a TAC para evaluar resecabilidad, mejor sensibilidad que TAC para evaluar metástasis (85 vs 69%).²²

Ultrasonido Endoscópico (USE): Datos de malignidad en lesiones hipoecoicas, margen irregular. Útil para estadificación TNM. Máxima utilidad para la evaluación del estado ganglionar y lesiones menores de 3 cm. Accesibilidad para toma de BAAF Con una sensibilidad de 85% y especificidad del 98%, determinar invasión vascular sensibilidad del 40-87%. Predice resecabilidad hasta en 90%.^{23,24}

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): Permite adquirir imágenes del conducto pancreático principal y sus ramas, así como citología de cepillado con sensibilidad diagnóstica de 30-

50%. Detectar estenosis focal como sospecha de adenocarcinoma, menor uso en la actualidad debido a USE. Útil en casos de obstrucción y diagnóstico diferencial.²⁰

Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Tiene una sensibilidad del 80-92% y especificidad del 85-100%, 97% en tumores mayores de 1 cm, que desciende hasta el 43% en lesiones menores de 1 cm. Además para evaluación de lesiones quísticas y metástasis a distancia, así como para el seguimiento.²⁵

Laparoscopia Diagnóstica: Detecta hasta 25% metástasis ocultas, permite realizar lavado peritoneal diagnóstico para células malignas, de estar presentes con una supervivencia media de 8 meses. Máxima utilidad en pacientes con lesiones hepáticas indeterminadas, niveles elevados de CA 19-9 y con comorbilidades. Para valorar enfermedad metastásica y carcinomatosis y en tumores de cuerpo y cola.^{26,27}

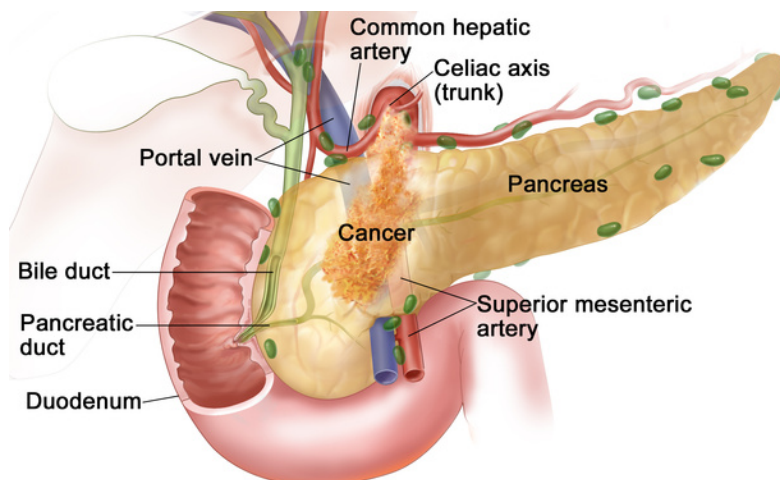
1.8 CLASIFICACION

Resecable: Localizados al páncreas, no evidencia de metástasis, Plano graso claro entre el tumor y vasos: tronco celíaco, arteria mesentérica superior (AMS) y arteria hepática, no evidencia radiográfica de distorsión de vena mesentérica superior o vena porta (VP).

Irresecable: Evidencia de metástasis a distancia. **Cabeza/ Cuerpo:** Encasillamiento de arteria hepática, AMS, tronco celíaco o vena cava inferior (VCI) mayor a 180°, invasión o encasillamiento de aorta, oclusión vena mesentérica superior (VMS) o VP no apta para reconstrucción. **Cola:** Adenopatías evidentes fuera del sitio de resección.

Border Line: No hay evidencia de metástasis a distancia, involucro de VMS o VP con distorsión, disminución del lumen u oclusión, con vasos proximales y distales adecuados para resección y reconstrucción vascular. Encasillamiento de arteria gastroduodenal hasta la arteria hepática sin extensión al tronco celíaco, involucro de AMS menor a 180°.²⁸

Del total de pacientes con cáncer de páncreas el 5-20% se presenta como enfermedad resecable, 40% localmente avanzado y 40-45% como enfermedad metastásica.



1.9 ESTADIFICACION

Grado Tumoral	Estadio	Descripción
T1	I A	Limitado al páncreas y <2cms
T2	I B	Limitado al páncreas y >2cms
T3	II A	Extensión más allá del páncreas sin afectar arteria mesentérica o tronco celiaco (Incluyendo involucro de la vena mesentérica superior y/o porta)
T4	III	Tumor extrapancreático que afecta arteria mesentérica o tronco celiaco (Irresecable)
Ganglios		
N1	IIB	Ganglios regionales positivos no implican irresecabilidad
Metástasis		
M1	IV	Metástasis a distancia

Manual AJCC 2010

1.10 DISEMINACION

Invasión local 60-70%, linfática, transcelómica, hematogena (hígado y pulmón).

Sitio principal de afección: Cabeza

Multicéntricos en 10-15%

1.11 FACTORES PRONOSTICOS

- Estadío avanzado
- Márgenes de resección positivos
- Tamaño y grado tumoral
- Invasión perineural y linfovascular
- Estado ganglionar (considerado factor pronóstico independiente para sobrevida global y periodo libre de enfermedad).
- Niveles pre y postoperatorios de CA 19-9
- Edad > 65 años y estado funcional
- Dolor lumbar al diagnóstico

Sobrevida promedio T1-T2 de 31 meses en comparación con 20 meses en T3-T4.

Ganglios negativo con una sobrevida general 24 meses en comparación con N1 de 9 meses.

1.12 TRATAMIENTO

1) DRENAJE PREQUIRURGICO

En ausencia de ictericia obstructiva, la instrumentación y en particular, el drenaje biliar, no son recomendables, presencia de ictericia obstructiva y lesiones potencialmente resecables, la instrumentación puede recomendarse para ayudar en el diagnóstico y delinear la extensión de la enfermedad, lesiones resecables, pancreatoduodenectomía inicial sin drenaje biliar.^{29,30}

Sin embargo indicado en casos de colangitis, síntomas persistentes y planeación de tratamiento neoadyuvante; así como procedimiento paliativo en casos irresecables (endoprótesis metálica).³¹

2) PANCREATODUODENECTOMIA (WHIPPLE CLASICO)

El tratamiento quirúrgico estándar para el adenocarcinoma de la cabeza o proceso uncinado del páncreas. Fue descrita inicialmente por Whipple et al. en 1935. En un inicio se realizó la cirugía en dos fases: derivación biliar y gastroyeyunostomía y en 3 semanas, resección del duodeno y la cabeza del páncreas. Whipple modificó su reconstrucción en 1941 con una pancreaticoyeyunostomía realizando el procedimiento completo en una sola cirugía. Consiste en: Disección pancreatoduodenal de retroperitoneo, colescistectomía y sección del colédoco, disección de VP y VMS, sección gástrica y yeyunal, sección pancreática con disección de AMS. Reconstrucción: Pancreato-yeyuno anastomosis, colédoco-yeyuno anastomosis y gastro-yeyuno anastomosis.³²

Es importante una adecuada selección del paciente, una evaluación médica preoperatoria, técnica quirúrgica y un cuidado postoperatorio para minimizar la morbilidad y mortalidad. Se debe lograr margen R0. Reconocer necesidad de resección o reconstrucción, además de resección orgánica extrapancreática. Es posible no lograr R0 aún con la cirugía más meticulosa. La mortalidad en centros especializados va del 1-4%. La complicación más frecuente es el retraso en vaciamiento gástrico en 50-70%.

3) PANCREATODUODENECTOMÍA CON PRESERVACIÓN PILÓRICA

Fue descrita por Watson (1944) y popularizada por Traverso y Longmire (1978). Ventajas: mejor digestión y recuperación nutricional, reduce la incidencia de úlceras marginales anastomóticas, menor tiempo y sangrado quirúrgicos. Desventajas: dudas respecto a disección de ganglios infra y suprapilóricos, retraso en el vaciamiento gástrico y posibilidad de márgenes cercanos^{33,34}

Diversos estudios aleatorizados la han comparado con el Whipple clásico sin diferencias significativas en morbilidad, mortalidad, recurrencia, sobrevida o retraso en el vaciamiento gástrico. El único factor determinante en la decisión entre uno u otro procedimiento es la experiencia del cirujano.³⁵

4) RESECCIÓN VASCULAR

Asada et al (1963) y Fortner et al (1973): "pancreatectomía regional" (resección deliberada de estructuras vasculares y tejidos blandos circundantes): no ventajas en sobrevida. La resección de VP o confluencia de VMS-VP con intención de lograr R0 (estándar actual), difícil determinar infiltración tumoral contra desmoplasia. La resección vascular durante la pancreatoduodenectomía (PD) se asocia a mayor tiempo quirúrgico, sangrado transoperatorio y riesgo de complicaciones perioperatorias.³⁶

No hay una diferencia significativa en sobrevida entre PD estándar y PD con resección vascular, pero si mejor sobrevida contra los casos no llevados a cirugía (23 vs 11 meses).³⁷

La justificación razonable para una resección vascular es alcanzar R0, ya que es la única posibilidad de mejor sobrevida en pacientes con resecabilidad limítrofe.³⁶

5) PANCREATODUODENECTOMÍA EXTENDIDA

Propuesta por Fortner (1973) con el objetivo de aumentar resecabilidad y sobrevida (resección vascular). Actualmente la PD en bloque con margen amplio de tejidos blandos, gastrectomía subtotal, disección linfática extendida y disección retroperitoneal. Esto debido a que hay hasta un 30% de enfermedad ganglionar retroperitoneal.³⁸

Las tasas de morbilidad y mortalidad entre ambos procedimientos son comparables, con mayor incidencia de diarrea postquirúrgica en el procedimiento extendido.³⁹ Se ha estimado que solo 1 de 250 pacientes pueden beneficiarse de PD extendida (R0, N+ (nivel 2), M0).

No otorga ventaja alguna en sobrevida, por lo que la PD estándar sigue siendo el procedimiento de elección.⁴⁰

6) DRENAJE QUIRÚRGICO

Práctica generalizada en la cirugía gastrointestinal desde mediados del siglo XIX. No evidencia sustancial respecto a su utilidad y continúa siendo un tema controvertido. Tiene como beneficios: Remover sangre, bilis, quilo y jugo pancreático y vigilar sangrado y anastomosis. Desventajas: Mayor tasa de infección intraabdominal y de herida, aumenta dolor postquirúrgico, disminuye función pulmonar y aumenta estancia hospitalaria.⁴¹

El uso de drenajes peritoneales no reduce la morbilidad o mortalidad perioperatoria. Se sugiere una mayor incidencia de complicaciones infecciosas con el uso de drenajes. La colocación rutinaria posterior a la resección pancreática es innecesaria e inclusive, pudiera ser deletérea para el paciente.⁴²

7) PANCREATECTOMIA DISTAL

Indicada para tumores en cuerpo y cola, con metas similares a la pancreatoduodenectomía. Se necesita resección de órganos además del bazo en 40% de pacientes para lograr R0. Se reporta R0 en 77-91% de pacientes. Sin embargo, con recurrencia local elevada a pesar de márgenes negativos. La resección incluyendo órganos adyacentes debe realizarse solo cuando sea apropiado para no aumentar la morbilidad de este procedimiento. La resección en bloque se acompaña de mayor tasa de complicaciones.⁴³

1.13 RECONSTRUCCION

1) PANCREATOYEUANOSTOMIA VS PANCREATOGASTROSTOMIA

El manejo del muñón pancreático después de una operación de Whipple sigue siendo una fuente de controversia. Las reportadas son pancreatoyeuanoanastomosis (PY) y pancreatogastroanastomosis (PG).^{44,45}

La pancreatogastroanastomosis (PG) ha demostrado ser técnicamente viable desde 1934.⁴⁶ Aunque la introducción clínica de este procedimiento parece haberse originado con Waugh y Clagett, publicado en 1946.⁴⁷ Durante los próximos 25 a 30 años surgieron informes esporádicos, frecuentemente informes de casos individuales y casi siempre de menos de 10 pacientes cada uno. El objetivo es disminuir la fuga de la anastomosis, presencia de fístula, siendo menor con la PG. Sin embargo, la pregunta sigue siendo su valor relativo. Como hay pocos estudios controlados que comparen PG a otras reconstrucciones, se piensa que lo más adecuado sería un meta-análisis de los resultados de las diferentes técnicas de reconstrucción.⁴⁸

Durante los primeros años de la realización de la PG la tasa de mortalidad registrada fue de hasta el 50%. En la década de los 80's, se informó una mortalidad operatoria de 10-20%. Se ha estimado que 40-50% de la mortalidad en el pasado estuvo relacionada en la PY con fuga anastomótica. Para el período 1946-1988 se describieron un total de 199 casos en esta revisión. La mortalidad PG para estos casos fue de 4.5% y la tasa de fuga fue del 1%. Para el período 1991-1997 el número de casos de PG se incrementó a más del doble. La mortalidad por PG cayó a 3.3%. Los elementos de la reconstrucción después de la pancreatoduodenectomía están sujetos a las complicaciones como hemorragia, fístulas, sepsis, dehiscencia de anastomosis. Lo que hace diferente le PG de la PY es el modo de tratar el conducto pancreático y la presencia de fístula pancreática. Los factores que influyen en las tasas de complicaciones y muerte por un procedimiento incluyen el grado de dificultad técnica del procedimiento, la habilidad del cirujano, y la capacidad de diagnosticar y tratar las complicaciones que puedan surgir.⁴⁸

Otro metaanálisis de 1,330 publicaciones desde 1966 hasta 2006; con estudios que evalúan PY contra PG describieron a la PG como un método de reconstrucción más seguro después de la PD. Sin embargo el estudio de la muestra fue insuficiente, hubo sesgo de selección, no se pudo evaluar la experiencia del cirujano ni el volumen de procedimientos en los centros donde se realizaban. No se observó ninguna diferencia significativa entre los 2 métodos de anastomosis pancreática. Salvo la excepción de la duración de la hospitalización en el que una duración significativamente más corta se registró después de PG, ningún otro parámetro evaluado mostró una diferencia entre las 2 técnicas.⁴⁹

En una revisión de 2,994 casos, mostró que la PY fue el método predominante con un 82.9%; y de PG 17.1%. La incidencia global de fuga anastomótica fue de 12.8%. El factor más relacionado con la incidencia de fuga anastomótica es el estado del páncreas residual. Los presentes resultados no mostraron fibrosis del páncreas residual, y una alta tasa de fuga anastomótica en los llamados páncreas normales que mantienen la función pancreática exocrina. En los casos de los conductos pancreáticos sin dilatación, pensamos que la pared del conducto pancreático era delgada y frágil, y la incidencia de fuga anastomótica fue alta. Comparando los casos de fuga anastomótica de PY vs PG no se encontraron diferencias en la incidencia de fugas. Con una tasa para PG del 11% vs PY del 13.3%. Sin embargo, las ventajas de pancreatogastroanastomosis encontradas en este metaanálisis son que permite la visualización directa del sitio de la anastomosis después de la cirugía usando un endoscopio, y en muchos casos, la permeabilidad del conducto pancreático postoperatorio puede ser confirmada.⁵⁰

McKay et al,⁵¹ sugiere que la PG en comparación con la PY presenta una disminución significativa de fístula pancreática o fuga. Los resultados secundarios de morbilidad y mortalidad postoperatorias también se redujeron significativamente con PG. El factor determinante del resultado después PD sigue siendo la anastomosis pancreática. A pesar de la publicación de un ensayo clínico controlado³⁸ en 1995 que muestra la equivalencia de PY vs PG en la reconstrucción del remanente pancreático, el método de reconstrucción de elección sigue siendo controvertido. Una encuesta reciente a los miembros de la Sociedad Canadiense Hepatopancreatobiliar reveló que el 100% de los encuestados reconstruyeron el remanente pancreático usando PY. Muchos autores, sin embargo, argumentan que PG es más segura por la inactivación de la enzima pancreática por el ambiente ácido del estómago; falta de enteroquinasa en el remanente gástrico, la prevención de la autodigestión; y la proximidad del estómago para el remanente de páncreas y así la disminución de la tensión en la anastomosis. Además, el estómago tiene un suministro de sangre excelente y su espesor facilita la confección de un anastomosis. Puede ser descomprimido por succión nasogástrica para reducir la tensión en la anastomosis, que puede visualizarse si es necesario por endoscopia.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatoduodenectomía es el tratamiento oncológico óptimo para los pacientes con cáncer de páncreas en etapas tempranas consideradas como resecables o border line, aunque es un procedimiento bien conocido la reconstrucción forma parte del procedimiento y es un punto aún en controversia por las comorbilidades a las que condiciona.

Aunque la PY generalmente se ha utilizado para reconstruir el tracto digestivo y el páncreas remanente la PG ha sido reintroducida recientemente como un procedimiento útil, con diferentes métodos de anastomosis del páncreas en el estómago, incluyendo la implantación del muñón pancreático seccionado en el estómago y la anastomosis directa del conducto pancreático a la mucosa gástrica. Ventajas: La anastomosis se puede crear fácilmente debido a la proximidad del estómago y páncreas, a causa del espesor de la pared posterior del estómago, y su excelente suministro de sangre. En segundo lugar, los jugos pancreáticos no se activan debido al medio ácido y la falta de enteroquinasa en el estómago. Estas ventajas pueden resultar en una baja incidencia de fístula y una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada con ella.⁵²

3. JUSTIFICACION

El manejo del remanente pancreático es quizás la más difícil de las tareas después de una PD. Se han propuesto varios métodos y técnicas de anastomosis pancreática. La variedad de estudios en la literatura es un reflejo de la falta de acuerdo sobre un método particular de administración, y esto sólo se suma a la confusión existente.⁴⁵

Se han practicado pancreatoduodenectomías con o sin preservación del píloro con la intención de reducir el riesgo de retraso en el vaciamiento gástrico, sin embargo uno de los puntos más álgidos y de mayor morbilidad es el manejo del remanente pancreático y para su reconstrucción se han realizado anastomosis con el estómago o el yeyuno y cada una de ellas con diferentes técnicas, sin embargo no existe una técnica estandarizada ya sea por las características del tejido pancreático remanente, por la facilidad técnica o bien por la experiencia del cirujano.

4. HIPOTESIS

Determinar qué tipo de reconstrucción PY vs PG conlleva a una reducción en el número de complicaciones y así la reducción de la morbilidad de la pancreatoduodenectomía en pacientes oncológicos.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

Determinar si la pancreatoyeyunoanastomosis o la pancreatogastroanastomosis disminuye la morbilidad en los pacientes postoperados de pancreatoduodenectomía.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar a los pacientes postoperados de pancreatoduodenectomía y la forma de reconstrucción del remanente pancreático en el Instituto Nacional de Cancerología México.

Determinar la reconstrucción para el procedimiento de Whipple con menor índice de complicaciones. Evaluar el impacto en resultados oncológicos (sobrevida global y período libre de enfermedad).

6. METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

- Finalidad: Analítico
- Secuencia Temporal: Transversal
- Control de Asignación: Observacional
- Cronología: Retrospectivo

6.2 POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología México en el período comprendido desde enero de 1990 hasta diciembre del 2014 postoperados de Pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple). Con procedimiento de reconstrucción con pancreatoyeyunoanatomosis o pancreatogastroanastomosis.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION

Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años
- Postoperados de pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple)
- Expedientes completos

Criterios de Exclusión

- Pacientes con pobre estado funcional
- Pacientes con etapas avanzadas considerados como irresecables.

Criterios de Eliminación

- Expediente incompleto (falta de datos)
- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento

6.4 DEFINICION DE VARIABLES

Propias del paciente: Edad, género, status del paciente, diagnóstico, ictericia, litiasis, pérdida de peso.

Factores de riesgo: Tabaquismos, alcoholismo.

Propios de la cirugía: Tipo de cirugía, tiempo quirúrgico, tipo de reconstrucción, sangrado, transfusión, estancia intrahospitalaria y estancia en unidad de cuidados intensivos.

Propios del tumor: Tamaño tumoral, ganglios resecaados, tipo histológico, grado de diferenciación, límite quirúrgico, infiltración a órganos adyacentes.

Complicaciones: Infección de herida quirúrgica, absceso intraabdominal, sepsis abdominal, fístula pancreática, intestinal o biliar; reoperación.

Otras como tratamiento adyuvante, recurrencia, sitio de recurrencia y tratamiento de ésta, presencia de metástasis.

6.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENERO 2015	FEBRERO 2015	MARZO 2015	ABRIL 2015	MAYO 2015	JUNIO 2015	JULIO 2015
Identificación del Problema Consulta Bibliográfica Construcción del marco teórico	X						
Protocolo terminado		X					
Aprobación del protocolo			X				
Recolección de datos, procesamiento de los mismos y análisis final			X	X	X	X	
Presentación del estudio e informe final							X

6.6 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó una base de datos en el programa estadístico PASW versión 18.0; para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes. Se realizó prueba de chi-cuadrada para comparar diferencias entre variables dicotómicas y regresión logística múltiple para comparar los dos tipos de reconstrucción del muñón pancreático. Así como Kaplan-Meier para supervivencia.

6.7 CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio es descriptivo, se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58a Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia, en Octubre de 2000.

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgos para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Y por ser un estudio retrospectivo descriptivo, se considera un estudio sin riesgo para los pacientes.

7. PACIENTES Y METODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico; a partir de la recopilación de expedientes en el período de enero de 1991 a diciembre del 2014 de todos los pacientes llevados a cirugía para la realización de Pancreatoduodenectomía con reconstrucción con pancreatoyeyunoanastomosis o pancreatogastroanastomosis en el Instituto Nacional de Cancerología México.

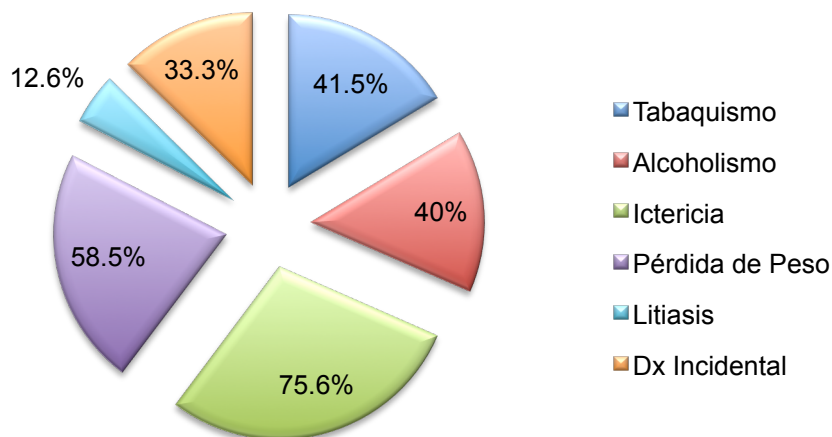
Se realizó análisis estadístico basado en estadística descriptiva usando el paquete estadístico y de administración de datos de PASW v.18.

8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 135 pacientes postoperados de procedimiento de Whipple entre los años 1990-2014, integrado por 71 hombres (52.6%) y 64 mujeres (47.4%), con una relación H:M de 1.2:1, con una media de edad de 54.4 años de edad (18 – 80). Con 61 pacientes vivos (45.2), muertos 39 (28.9%) y con pérdida de 35 pacientes (25.9%) durante el seguimiento.

Presencia de ictericia al diagnóstico en 102 pacientes (75.6%), pérdida de peso 79 (58.5%). Litiasis en tan solo 17 pacientes (12.6%). Con un diagnóstico incidental durante la toma de otros estudios o bien con un diagnóstico inicial diferente en 45 pacientes (33.3%).

Factores de riesgo: Tabaquismo en 58 pacientes (41.5%), alcoholismo 54 (40%).



En cuanto a las variables propias de la cirugía con un tiempo quirúrgico promedio de 7.3 horas (4-12), con un sangrado promedio de 1,114 ml (50-6,500). El tipo de cirugía Whipple clásico 97 pacientes (71.9%) y pancreatoduodenectomía con preservación de píloro 38 paciente (28.1%). Por tipo de reconstrucción 121 llevados a pancreatoyeyunoanastomosis (89%) contra 14 pacientes que representan solo el 10%. Con una media de estancia intrahospitalaria de 18 días (3-60). Requirieron transfusión 39 pacientes (28.9%).

VARIABLES DE CIRUGIA		
Tiempo Quirúrgico	7.3 hrs	4 - 12 hrs
Whipple Clásico	97 pac	71.9%
PD con preservación Píloro	38 pac	28.1%
Pancreatoyeyunoanastomosis	121 pac	89%
Pancreatogastroanastomosis	14 pac	10%
Estancia Intrahospitalaria	18 días	3 - 60
Transfusión	39 pac	28.9%

PD: Pancreatoduodenectomía; Pac: pacientes.

Por las características del tumor encontramos que la localización más frecuente fue el ámpula de vater con un 49.6%, seguido del cáncer de cabeza de páncreas con un 28.1%, encontrando como otras por orden de frecuencia el duodeno, tumores neuroendócrinos, GIST, colédoco distal, cola del páncreas, infiltración por sarcoma retroperitoneales, cáncer de colon y feocromocitoma. Una media de tamaño tumoral de 3.4 cm. Por ganglios resecaos el promedio fue de 12, con un máximo de 54 ganglios.

LOCALIZACION		
	Pacientes	%
Ámpula de Váter	67	49.6
Cabeza de Páncreas	38	28.1
Duodeno	9	6.7
Colédoco Distal	2	1.5
Cola de Páncreas	2	1.5
Colon	2	1.5
Suprarrenales	1	0.7
Retroperitoneo	1	0.7

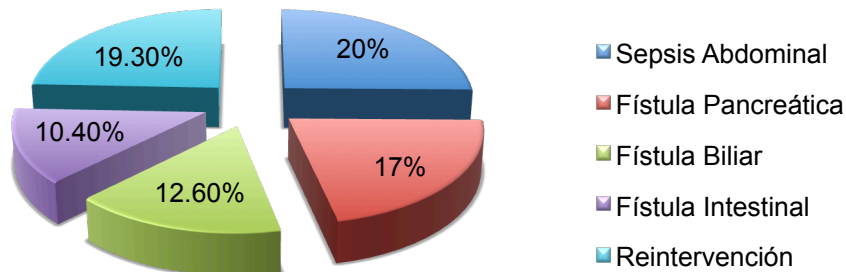
El tipo histológico con mayor frecuencia fue el adenocarcinoma con 110 casos (81.5%), seguido del carcinoma papilar y quístico e inflamación crónica por pancreatitis con 6 casos cada uno (4.4%). Comprendiendo además los tumores neuroendócrinos, GIST, leiomioma, feocromocitoma y hamartoma. En su mayoría moderadamente diferenciados (50.4%) con 68 pacientes. Bien diferenciados 20.7%, no especificado 22%, poco diferenciado 10.4% y otros con un 2.2%. En 119 pacientes (88.1%) con límite quirúrgico libre de tumor y lecho negativo en 116 pacientes (85.9%). Con infiltración a órganos vecinos en 35 pacientes (25.9%).

TIPO HISTOLOGICO		
	PACIENTES	%
Adenocarcinoma	110	81.5
Carcinoma Papilar y Quístico	6	4.4
Inflamación Crónica	6	4.4
Neuroendócrinos	5	3.8
Leiomioma	3	2.3
GIST	2	1.5

Hamartoma	2	1.5
Feocromocitoma	1	0.8
GRADO DE DIFERENCIACION		
Bien diferenciados	28	20.7
Moderadamente	68	50.4
Pobremente	14	10.4
No Especificado	22	16.8
Otros	3	2.3
LIMITE QUIRURGICO		
Positivo	19	14.1
Negativo	116	85.9
TUMOR EN LECHO QUIRURGICO		
NO	119	88.1
SI	16	11.9
INFILTRACION ORGANOS ADYACENTES		
NO	100	74.1
SI	35	25.9

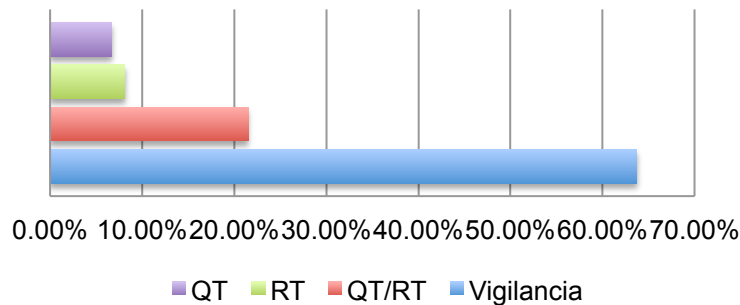
En cuanto a las complicaciones la de mayor incidencia fue sepsis abdominal en 27 pacientes (20%), seguida de la fístula pancreática en 23 pacientes (17%), fístula biliar en 17 (12.6%), fístula intestinal en 14 pacientes (10.4%). Con reintervención en 26 pacientes (19.3%). Del grupo de pacientes que presentó fístula pancreática fueron tratados con somatostatina en 37%, con buenos resultados.

COMPLICACIONES



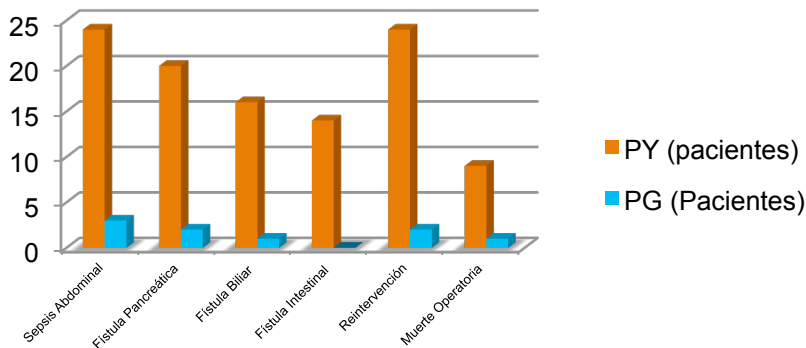
Una vez con el resultado histopatológico los casos fueron sesionados de forma multidisciplinaria, se llevaron a QT/RT a 29 pacientes (21.5%), RT sola 11 pacientes (8.1%), QT sola 9 pacientes (6.7) y quedando en vigilancia 86 pacientes (63.7%). Sin embargo presentaron recurrencia un 24.4%, siendo las más frecuentes de forma locorregional y actividad tumoral en hígado con 8.9% cada una. De este grupo de pacientes se consideraron como candidatos a tratamiento paliativo a 16 de ellos (11.9%). Presentando metástasis a distancia el 9.6%.

ADYUVANCIA



En cuanto a las diferencias entre la PY vs PG, se llevaron a 121 vs 14 pacientes respectivamente, con una sobrevida de 98.6% y 92.9% respectivamente.

	PY (Pacientes)	PG (Pacientes)	<i>p</i>
Sepsis Abdominal	24	3	0.561
Fístula Pancreática	20	2	0.593
Fístula Biliar	16	1	0.447
Fístula Intestinal	14	0	0.199
Reintervención	24	2	0.469
Muerte Operatoria	9	1	0.723



Según las complicaciones se dividieron de la siguiente manera: Sepsis abdominal en 24 pacientes de PY vs 3 de PG con un $p = 0.561$; para fístula pancreática 20 de PY vs 2 de PG con un $p = 0.593$; fístula intestinal en 14 vs 0 de PG, con una $p = 0.199$, fístula biliar 16 de PY vs 1, $p = 0.447$. Se reintervinieron 24 de PY vs 2 de PG con una $p = 0.469$. Muerte operatoria en 9 de PY vs 1 de PG, $p = 0.723$.

9. DISCUSIÓN

Dentro de la pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple), como mencionamos anteriormente, no solo el procedimiento *per se* es técnicamente difícil, sino además hay que valorar que son pacientes oncológicos, que presentan otras comorbilidades, procesos inflamatorios crónicos, donde los tejidos se encuentran friables. Y la reconstrucción posee por sí sola otras complicaciones que dependen además del tejido remanente y sus características. Así la complicación más frecuente que se presentó en nuestra revisión fue la sepsis abdominal seguida de la fístula pancreática, fístula biliar, fístula intestinal que condicionan en algunos casos a la reintervención de los pacientes.

Los resultados en nuestra revisión no demuestran superioridad de ningún procedimiento de reconstrucción ya sea con PY o bien PG, esto relacionado con la muestra tan pequeña de pacientes sometidos a PG, que si bien es una reconstrucción ya establecida desde hace muchos años en la literatura mundial; en nuestra institución, antes del 2013 solo se habían realizado 2 procedimientos de este tipo, el resto de los casos se han llevado a cabo entre el 2013 y 2014, actualmente continúan realizándose, sin embargo ya no fueron incluidos en nuestro estudio por estar fuera del tiempo de corte del estudio.

Shen Y, et al⁵³ mostró en un meta-análisis que la PG es mejor que la PY para la reconstrucción del páncreas después de PD, porque PG tiene menor morbilidad en complicaciones intraabdominales que PY ($p < 0.00001$), mientras que las dos técnicas de anastomosis no fueron diferentes en términos de fístula pancreática, mortalidad, recuperación, fístula biliar y retraso en el vaciamiento gástrico. La técnica de PG tiene varias ventajas potenciales sobre la PY. En primer lugar, la anastomosis se puede realizar fácilmente, porque la pared posterior del estómago se encuentra inmediatamente anterior al remanente pancreático movilizado y es generalmente más ancho que el páncreas seccionado. En segundo lugar, con la PG, las secreciones exocrinas pancreáticas entran en el entorno gástrico ácido potencialmente, lo que impide daños digestivos de la anastomosis pancreatoentérica por enzimas proteolíticas. En contraste con PY, la activación de las secreciones exocrinas pancreáticas puede producirse más fácilmente en la presencia de enteroquinasa intestinal y la bilis. En tercer lugar, PG evita el asa yeyunal larga donde se acumulan las secreciones pancreatobiliares durante el postoperatorio temprano. Cuarta, la descompresión gástrica, postoperatoria puede proporcionar una eliminación constante de las secreciones pancreáticas y gástricas evitando la acumulación y por lo tanto la tensión en la anastomosis. En quinto lugar, la PG reduce el número de anastomosis en un solo segmento de yeyuno retenido. La disminución de la morbilidad por las complicaciones intraabdominales para PG puede ser el resultado de las ventajas teóricas antes mencionados. Los estudios publicados han favorecido PG sobre PY, aunque estos estudios están limitados por sus muestras pequeñas.

Existen muchas diferencias entre los estudios que sirven como fuentes de heterogeneidad, incluyendo diferencias en la técnica quirúrgica, las medidas complementarias para reducir la formación de fístulas (stents, análogos de la somatostatina), y los avances en el cuidado perioperatorio, la calidad del parénquima pancreático, así como el volumen de procedimientos del cirujano de los procedimientos, que está fuertemente vinculada a los resultados después de la PD.

10. CONCLUSIONES

Así bien aunque es una revisión a 23 años de experiencia en nuestra institución se necesita aumentar el número de pacientes sometidos a pancreatogastroanatomosis para poder realizar una comparación entre estos datos, se continúa aumentando el número de casos, así que se continuará con la recolección de los datos para poder realizar una comparación con una muestra mayor eventualmente.

La literatura actual sugiere que PG es el medio más seguro de la reconstrucción de páncreas después de la PD. Sin embargo, gran parte de la evidencia proviene de la observación de datos en estudios de cohorte y por eso, aunque los resultados del meta-análisis son convincentes, no demuestran de manera concluyente que la PG sea superior.⁵¹

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stevens R. Gray's Anatomy for Students. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(5):513-514. doi:10.1308/003588406X116873b.
2. Peck D, Skandalakis JE. The anatomy of teaching and the teaching of anatomy. *Am Surg.* 2004;70(4):366-368.
3. Moore, Keith L / Dalley AF. Anatomia Orientada Para a Clínica. *GUANABARA KOOGAN.* 2007:1142. <http://compare.buscape.com.br/anatomia-orientada-para-a-clinica-keith-l-moore-8527712571.html#precos>.
4. Egner JR. AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA J Am Med Assoc.* 2010;304:1726. doi:10.1001/jama.2010.1525.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. *Lyon, Fr Int Agency Res Cancer.* 2013;11:<http://globocan.iarc.f>.
6. Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1292-1299. doi:10.1016/S0016-5085(03)00272-5.
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis.* 2010;28(4-5):645-656. doi:000320068 [pii]r10.1159/000320068 [doi].
8. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(4):535-545. doi:10.1007/s00423-007-0266-2.
9. Biankin A V., Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature.* 2012. doi:10.1038/nature11547.
10. MacGregor-Das AM, Iacobuzio-Donahue CA. Molecular pathways in pancreatic carcinogenesis. *J Surg Oncol.* 2013;107(1):8-14. doi:10.1002/jso.23213.
11. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surg Oncol.* 2011;20(2). doi:10.1016/j.suronc.2011.01.004.
12. Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol.* 2011;43(1):1-16. doi:10.1016/j.humpath.2011.04.003.
13. Gupta R, Mortelé KJ, Tatli S, et al. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Role of CT in predicting pathologic subtypes. *Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1458-1464. doi:10.2214/AJR.07.3302.
14. Haglund C, Roberts PJ, Kuusela P, Scheinin TM, Mäkelä O, Jalanko H. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 1986;53(2):197-202. doi:10.1038/bjc.1986.35.

15. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(2):88-100. doi:10.1007/s13193-011-0042-1.
16. He Z, Lu H, Du X, Hu W, Tian B, Zhang Z. CA19-9 as a predictor of resectability in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(124):900-903. doi:10.5754/hge12921.
17. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res*. 2002;22(4):2311-2316.
18. Nagula S, Kennedy T, Schattner MA, et al. Evaluation of Cyst Fluid CEA Analysis in the Diagnosis of Mucinous Cysts of the Pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(12):1997-2003. doi:10.1007/s11605-010-1281-0.
19. Goldberg J, Rosenblat J, Khatri G, et al. Complementary roles of CT and endoscopic ultrasound in evaluating a pancreatic mass. *Am J Roentgenol*. 2010;194(4):984-992. doi:10.2214/AJR.08.2034.
20. Kinney T. Evidence-Based Imaging of Pancreatic Malignancies. *Surg Clin North Am*. 2010;90(2):235-249. doi:10.1016/j.suc.2009.12.003.
21. Zhang Y, Huang J, Chen M, Jiao LR. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2012;12(3):227-233. doi:10.1016/j.pan.2012.03.057.
22. Shami VM, Mahajan A, Loch MM, et al. Comparison between endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging for the staging of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011;40(4):567-570. doi:10.1097/MPA.0b013e3182153b8c.
23. Owens DJ, Savides TJ. Endoscopic Ultrasound Staging and Novel Therapeutics for Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19(2):255-266. doi:10.1016/j.soc.2009.11.009.
24. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(2):246-250.
25. Tang S, Huang G, Liu J, et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2011;78(1):142-150. doi:10.1016/j.ejrad.2009.09.026.
26. Pisters PWT, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2001;88(3):325-337. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01695.x.
27. Liu RC, Traverso LW. Diagnostic laparoscopy improves staging of pancreatic cancer deemed locally unresectable by Computed Tomography. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2005;19(5):638-642. doi:10.1007/s00464-004-8165-x.

28. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2014. *Natl Compr cancer Netw*. 2014;74.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
29. Van der Gaag NA, de Castro SMM, Rauws EAJ, et al. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; DRainage vs. (direct) OPeration (DROP-trial). *BMC Surg*. 2007;7:3. doi:10.1186/1471-2482-7-3.
30. Qiu YD, Bai JL, Xu FG, Ding YT. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):391-396.
doi:10.3748/wjg.v17.i3.391.
31. Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1999;230(2):131-142. doi:10.1097/00000658-199908000-00001.
32. Weitz J, Koch M, Kleeff J, et al. Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy. Technique and results. *Chirurg*. 2004;75(11):1113-1119. doi:10.1007/s00104-004-0951-4.
33. Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, et al. *Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy versus Standard Whipple Procedure: A Prospective, Randomized, Multicenter Analysis of 170 Patients with Pancreatic and Periampullary Tumors*. Vol 240. 2004.
doi:10.1097/01.sla.0000143248.71964.29.
34. Diener MK, Heukauf C, Schwarzer G, et al. Pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2).
doi:10.1002/14651858.CD006053.pub2.
35. Kawai M, Yamaue H. Pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: The clinical impact of a new surgical procedure; Pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18(6):755-761.
doi:10.1007/s00534-011-0427-0.
36. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10,206 patients. *JAMA Surg*. 2013;148(4):331-338.
doi:10.1001/jamasurg.2013.1058.
37. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: Margin status and survival duration. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Vol 8. ; 2004:935-950.
doi:10.1016/j.gassur.2004.09.046.
38. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. *Pancreaticoduodenectomy with or without Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periampullary Adenocarcinoma: Comparison of Morbidity and Mortality and Short-Term Outcome*. Vol 229. 1999. doi:10.1097/00000658-199905000-00003.

39. Imaizumi T, Hanyu F, Harada N, Hatori T, Fukuda A. *Extended Radical Whipple Resection for Cancer of the Pancreatic Head: Operative Procedure and Results*. Vol 15. 1998. doi:10.1159/000018642.
40. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma - Part 3: Update on 5-year survival. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Vol 9. ; 2005:1191-1206. doi:10.1016/j.gassur.2005.08.034.
41. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. *Prospective Randomized Clinical Trial of the Value of Intraoperative Drainage after Pancreatic Resection*. Vol 234. 2001. doi:10.1097/00000658-200110000-00008.
42. Van Der Wilt AA, Coolen MME, De Hingh IHJT, et al. To drain or not to drain: A cumulative meta-analysis of the use of routine abdominal drains after pancreatic resection. *HPB*. 2013;15(5):337-344. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00609.x.
43. Wolf AM, Lavu H. Pancreaticoduodenectomy and its variants. *Cancer J*. 2012;18(6):555-561. doi:10.1097/PPO.0b013e3182761285.
44. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. *A Prospective Randomized Trial of Pancreaticogastrostomy versus Pancreaticojejunostomy after Pancreaticoduodenectomy*. Vol 222. 1995. doi:10.1097/00000658-199522240-00014.
45. Sikora SS, Posner MC. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1995;82(12):1590-1597. doi:10.1002/bjs.1800821205.
46. Tripodi, A.M. Sherwin CF. Experimental transplantation of the pancreas into the stomach. *Arch Surg*. 1934;28(345).
47. Waugh, J.M., Clagett O. Resection of the duodenum and the head of the pancreas for carcinoma. *Surgery*. 1946;20(224).
48. Mason GR. Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreatoduodenectomy: Review. *World J Surg*. 1999. doi:10.1007/PL00013188.
49. Wente MN, Shrikhande S V., Müller MW, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2007. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.10.010.
50. Watanabe, M. Usui S. Kajiwara H et al. Current pancreaticogastrointestinal anastomotic methods : results of a Japanese survey of 3109 patients. *Surg, Hepatobiliary Pancreat*. 2004:25-33. doi:10.1007/s00534-003-0863-6.
51. McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2006;93(8):929-936. doi:10.1002/bjs.5407.
52. S H, T S, M K, A T. A new technique for pancreaticogastrostomy for the soft pancreas : 2006:212-217. doi:10.1007/s00534-005-1036-6.

53. Shen Y, Jin W. Reconstruction by Pancreaticogastrostomy versus Pancreaticojejunostomy following Pancreaticoduodenectomy : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2012;2012. doi:10.1155/2012/627095.