



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONOSTICO EN PACIENTES CON CANCER
PANCREATICO POSOPERADOS CON TECNICA DE WHIPPLE EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGIA GENERAL**

PRESENTA:

DR. ALAN FRANCISCO ALFARO SALVADOR

ASESOR:

DR. JESUS ARENAS OSUNA



CIUDAD DE MEXICO. 2020



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.

AUTORIZACION DE TESIS

**DR. JESUS ARENAS OSUNA
DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**

**DR. ARTURO VELAZQUEZ GARCIA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

**ALUMNO
ALAN FRANCISCO ALFARO SALVADOR**

No. DE PROTOCOLO

R-2019-3501-094

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
MATERIAL Y METODO.....	17
RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	31
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35
ANEXOS.....	39

Resumen

Introducción: El cáncer pancreático se asocian a un mal pronóstico. La pancreatoduodenectomía (Procedimiento de whipple), es el procedimiento estandar para el manejo de tumores malignos pancreáticos. Existen indicaciones actuales que determinan realizar el procedimiento de Whipple para cáncer de páncreas. Seguir estos lineamientos ha contribuido a la disminución de la mortalidad y morbilidad.

Objetivos: conocer los factores asociados a mal pronostico en pacientes con Cáncer pancreático posoperados con técnica de Whipple en un periodo del tiempo del 2014 al 2018 en UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Material y método: estudio observacional, transversal y retrospectivo que comprende en sujetos sometidos a procedimiento de Whipple por diagnostico de cáncer pancreático para determinar factores asociados a mal pronostico. Se revisaron expedientes clínicos. Análisis estadístico: estadística descriptiva.

Resultados: El 67% fueron mujeres, 33% hombres, con edad promedio de 53.7 años. El 30% presento DM e Hipertensión Arterial Sistémica, 10% obesidad y el 50% reportó una cirugía abdominal previa. La dimensión de los tumores resecados presentó un promedio de medida 2.0 cm +/- 0.5 cm. El tiempo quirúrgico en promedio fue de 6 horas +/- 1 hora. El 80% presentó complicaciones. El promedio de días de estancia hospitalaria de 27.5 días. Se observó que el tipo de resecabilidad, obesidad, tamaño del tumor, IMC, niveles de Ca 19.9, DM, HAS, podrían ayudarnos a predecir complicaciones.

Conclusiones: El tipo de resecabilidad (R0, R1, R2), obesidad, el tamaño del tumor, IMC, niveles de Ca 19.9, podrían ayudarnos a predecir complicaciones.

Palabras clave: cáncer de páncreas, resecabilidad, Procedimiento de Whipple.

Summary

Introduction: Pancreatic cancer is associated with a poor prognosis. Pancreatoduodenectomy (Whipple Procedure), is the standard procedure for the management of pancreatic malignant tumors. There are current indications that determine to perform the Whipple procedure for pancreatic cancer. Following these guidelines has contributed to the decrease in mortality and morbidity.

Objectives: to know what are the factors associated with poor prognosis in patients with postoperative pancreatic cancer with Whipple procedure.

Material and method: an observational, cross-sectional and retrospective study that includes subjects undergoing Whipple procedure due to a diagnosis of pancreatic cancer to determine factors associated with poor prognosis. Medical records were reviewed. Statistical analysis: descriptive statistics.

Results: 67% were women, 33% men, with an average age of 53.7 years. 30% had DM and Systemic Arterial Hypertension, 10% obesity and 50% reported previous abdominal surgery. The size of the resected tumors presented an average of measurement 2.0 cm +/- 0.5 cm. The average surgical time was 6 hours +/- 1 hour. 80% presented complications. The average days of hospital stay of 27.5 days. It was observed that the type of resectability, obesity, tumor size, BMI, levels of Ca 19.9, DM, HAS, could help us predict complications.

Conclusions: The type of resectability (R0, R1, R2), obesity, tumor size, BMI, levels of Ca 19.9, could help us predict complications.

Key words: pancreatic cancer, resectability, Whipple procedure

Introducción

El cáncer pancreático se asocia de forma general a un mal pronóstico. La supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer pancreático es de 7.2% en los Estados Unidos y de 3.3% en el Reino Unido (1–4).

La incidencia de forma global se reporta de cerca de 10 por cada 100,000 habitantes/año aunque depende de la ubicación geográfica siendo de 7.4 en 100,000 en Norte América y los países occidentales hasta 1 en 100,000 en el sur de Asia. La tendencia global de la incidencia del cáncer de páncreas va en aumento proyectándose en México una mortalidad bruta para 2020 de cerca del 4%. La mortalidad aumenta con la edad, con 90% de los fallecimientos en edades mayores a 55 años. Las tasas de mortalidad varían dependiendo del país, en 2012 se registró la mayor en el centro y este de Europa (11.9 por 100,000) y la menor en mujeres en Belice (0.8 por 100,000) (1–7).

El páncreas es un órgano retroperitoneal que mide aproximadamente 15 centímetros y pesa 80 gramos, suave, de aspecto lobulado, que se extiende desde la segunda porción del duodeno hasta el hilio esplénico. De forma descriptiva, el páncreas se divide anatómicamente en cabeza, cuello, cuerpo y cola. Está irrigado ampliamente por el tronco o arteria celiaca (AC) y por la arteria mesentérica superior (AMS). La cabeza del páncreas y el cuello están ampliamente irrigados por las arterias pancreaticoduodenales superior e inferior, que derivan de la arteria gastroduodenal (AG) y de la arteria cólica media (ACM) respectivamente y luego se dividen en anterior y posterior cada una respectivamente. Las porciones posteriores del páncreas son irrigadas por la arteria pancreática dorsal y media, ambas derivadas en muchas ocasiones de la arteria esplénica y forman múltiples colaterales entre sí para completar la irrigación posterior. El drenaje venoso y linfático siguen usualmente los mismos recorridos que las arterias (8).

La clínica del cáncer de Páncreas depende de la localización del tumor y del estadio en que se encuentre, aquellos localizados en la cabeza del páncreas (70 – 80%) son más rápidamente sintomáticos que los que se encuentran en el cuerpo o la cola (20 – 30%). Se ha mostrado que cerca del 50% de los pacientes con cáncer pancreático presentan también

Diabetes Mellitus. En algunos pacientes se puede presentar ictericia cuando el tumor obstruye las vías biliares. El dolor abdominal intenso que se irradia hacia posterior y/o dorsal se asocia a un mal pronóstico, pues es sugerente de invasión al plexo celiaco. En general la clínica en estadios tempranos es inespecífica y posteriormente suele presentarse como náusea, saciedad temprana, pérdida de peso y esteatorrea (1,9–13).

El abordaje diagnóstico incluye la determinación sérica del antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9), estudios de imagen, biopsia y patología. El tratamiento dependiendo del estadio, puede incluir cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y los cuidados paliativos (1–4,14,15).

El marcador tumoral del antígeno de carbohidrato 19 – 9 (CA19-9) no cumple con los criterios para ser un marcador diagnóstico confiable. Tiene sensibilidad y especificidad de 80 y 90% respectivamente, sin embargo, puede utilizarse para iniciar tratamiento quimioterapéutico en casos donde se presente la ausencia de datos específicos en la biopsia y de imagen, con datos clínicos positivos y niveles de CA19-9 10 veces mayores al límite de normalidad superior. Los niveles séricos de CA19-9 dan información pronóstica, pues ayudan a determinar la resectabilidad del tumor al diagnóstico con valores < a 200 U/mL y no resecables con probable expansión metastásica para niveles > 1000 U/mL. Ayudan también en el seguimiento ya que la normalización de los valores tras el procedimiento quirúrgico es de buen pronóstico, así como su disminución con la quimioterapia o radioterapia indican control de este. Debe cuidarse los falsos positivos en pacientes con un fenotipo Lewis negativo (5-10% de la población general), diabetes, pancreatitis crónica, cirrosis y otros cánceres (1,2,15).

Con la presencia de datos clínicos o de masa palpable, el estudio de elección es la tomografía computarizada multi-detector o multicorte (TCMD) de tórax, abdomen y pelvis, con cortes finos y contraste. Las lesiones asociadas son generalmente hipodensas en la fase arterial y con escasa o nula captación en la fase portal. Debe describir el tamaño del tumor, el aspecto antes y después del contraste, la localización, la presencia de estrechamiento de las vías biliares o del ducto pancreático con o sin dilatación superior, contacto con los vasos e invasión extra-pancreática, lo que contraindica la cirugía. La imagen debe ser dentro de las 4 semanas

previas a la intervención quirúrgica, ya que la rápida progresión del tumor puede conducir a no resectabilidad el día de la cirugía. La resonancia magnética (RM) con difusión y la colangiopancreatografía son modalidades con sensibilidad y especificidad semejantes a la TCMD del abdomen para el diagnóstico. El valor adicional de la RM es la caracterización de pequeñas lesiones pancreáticas isoatenuantes y para lesiones indeterminadas del hígado. Se recomienda la RM con difusión para los cánceres localizados (resecables, limítrofes, o localmente avanzados con adecuada reducción post-quimioterapia neoadyuvante). Se reporta que 12% de los pacientes se benefician al limitar una laparotomía exploradora. Los falsos positivos son de 3.5 %, y la decisión de para contraindicar la resección, así como para obtener evidencia histológica debe discutirse en un equipo multidisciplinario de tumores (1,2,16,17).

Las indicaciones para el ultrasonido endoscópico son: una sospecha de tumor pancreático no visualizado con otras técnicas, tumor pancreático incierto, la necesidad de confirmación patológica cuando no existe otro lugar accesible o cuando se indica una colangiopancreatografía retrograda endoscópica para un procedimiento de drenaje (2,12,13,15,18).

El uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) con el uso de 18-fluorodeoxiglucosa es controversial en el caso del cáncer pancreático (2,12,13,15,18).

La laparoscopia diagnóstica se debe considerar en los siguientes casos: antes de la resección de un tumor grande en la cabeza o cola del páncreas, para niveles de CA19-9 entre 130 y 400U/mL, y cuando se considera terapia neoadyuvante o inductora (2,12,13,15,18).

Debe tomarse biopsia del sitio tumoral más accesible, usualmente el páncreas o el hígado, y debe preferirse la biopsia por ultrasonido endoscópico para los casos poco accesibles. Esta indicada en las siguientes situaciones: diagnóstico dudoso por una lesión benigna u otra neoplasia, tumor no resecable para iniciar y guiar la quimioterapia, tumor potencialmente resecable cuando se considera terapia neoadyuvante. La patología no es requisito para los tumores resecables y no debe retrasar el procedimiento quirúrgico (1,2,4,14,18–21).

La valoración quirúrgica inicial incluye: 1) posibles contraindicaciones: metástasis a distancia, contraindicaciones técnicas o comorbilidades graves; 2) el riesgo de mortalidad perioperatoria; 3) la posibilidad de resección R0 (resección frontal contra limítrofe con potencial reducción con terapia de inducción; 4) manejo óptimo de la ictericia y del estado nutricional. El tipo de resección esta basado en la localización y extensión del tumor (3,21–24).

Aunque el tratamiento quirúrgico sigue siendo potencialmente curativo, se reporta que aún en las resecciones completas -con márgenes negativos- la supervivencia a 5 años es de menos de 25% y se reporta que tan solo cerca del 20% de los pacientes puede ser candidato para la resección. El bajo porcentaje de candidatos a resección quirúrgica se asocia a que la detección se realiza en estadios avanzados como resultado de una clínica ubicua de forma temprana. A consecuencia el cáncer se detecta en un estado avanzado limitando las opciones terapéuticas. Aunque estos datos pueden estarse modificando, pues tumores previamente considerados no resecables, o limítrofes han logrado reducirse hasta en un 40% con la quimioterapia neoadyuvante, brindando una ventana terapéutica mas amplia para los pacientes (1–3,20,21,23,24).

La pancreatoduodenectomía es considerada uno de los procedimientos más complejos dentro la cirugía general, debido a la mortalidad y morbilidad asociadas. La pancreatoduodenectomía o procedimiento de Whipple, o simplemente Whipple, fue descrita por el cirujano Allen Oldfather Whipple en 1935. Originalmente la técnica consistía en una resección de la segunda y tercera porción del duodeno, junto con una cuña de tejido pancreático que rodeaba el tumor. La primera y cuarta porción del duodeno no eran resecadas, sino invertidas y suturadas. El colédoco era ligado, posterior a una colecistogastroenterostomía y de la ligadura con transfixión del borde quirúrgico del páncreas. Posteriormente se describen resecciones de segmentos cilíndricos de duodeno, incluyendo un carcinoma ampular realizados por Mayo en 1900 y Koerte en 1904. La remoción amplia de cánceres de área ampular y de la cabeza del páncreas fueron descritas de manera independiente por Desjardins en 1907 y Sauve en 1908 en una cirugía de una o dos etapas, sugiriendo las bases anatomoquirúrgicas de la pancreatoduodenectomía, aunque ninguno la llevó a cabo en seres humanos. La primera resección del duodeno y páncreas en bloque, es para Kausch en 1912, quien describió una

operación exitosa de pancreatoduodenectomía por carcinoma ampular en dos etapas. Pero fueron los estudios y modificaciones de Whipple, los que lograron sentar bases claras en la pancreatoduodenectomía (21,22,25–30).

El procedimiento de Whipple, así como su modificación, son el tratamiento estándar, ya que cerca del 80% de los tumores se encuentran localizados en la cabeza del páncreas y la mortalidad perioperatoria ha disminuido notablemente hasta casi un 0% en los años recientes. Se recomienda la disección de más de 15 nodos linfáticos y la resección de la lámina retroportal exponiendo el lado derecho de la arteria mesentérica superior. Resecciones mayores no están recomendadas pues no afectan la supervivencia. La preservación del píloro no tiene influencias negativas en el pronóstico. La presencia de una arteria hepática derecha o de ligamento arcuato medio no son contraindicación pero deben de ser detectados previos a la cirugía. Para tumores de cuerpo y cola se utiliza la esplenopancreatectomía izquierda. La pancreatectomía total se reserva para los casos cáncer difuso o segundo cáncer pancreático. El examen extemporáneo de los especímenes congelados es sistemático para determinar la invasión de los márgenes y una posible ampliación de la resección quirúrgica (2,3,21,25,26,26,30).

Criterios de resecabilidad.

La estadificación o diagnóstico de extensión del tumor es fundamental para determinar la resecabilidad del tumor, lo cual representa el único tratamiento potencialmente curativo del cáncer de páncreas. El sistema más utilizado para realizar la estadificación del cáncer de páncreas se basa en la clasificación TNM (Tumor- Nodo-Metástasis) establecida por la American Joint Comité on Cancer (AJCC, www.cancerstaging.org). Este sistema clasifica el tumor en estadio I o II (tumor localizado, resecable), estadio III (localmente avanzado, no resecable) o estadio IV (metastásico, no resecable). T1, T2 y T3 corresponden a tumores resecables en tanto que los T4, en los que la arteria mesentérica superior o el tronco celíaco están afectados, son tumores irresecables. La afectación de la vena mesentérica superior, la vena porta o la vena esplénica se clasifica como T3, ya que estas estructuras vasculares pueden ser resecadas y reconstruidas. No obstante, existen pocos datos sobre el pronóstico de la invasión venosa. La distinción entre T3 y T4 refleja la diferencia entre potencialmente

resecable (T3) y localmente avanzado (T4), a pesar de que ambos muestran afectación extrapancreática (2,10,17,24,30).

En la práctica la clasificación del cáncer de páncreas en resecable, limítrofe, localmente avanzado, o metastásico rige la estrategia terapéutica. El panel de expertos debe valorar el grado de involucro vascular, sin embargo, no todos los que involucran vasculatura son no resecables, particularmente el involucro de la arteria y/o vena esplénica no son contraindicación de la resección de tumores del cuerpo o de la cola del páncreas. La invasión de nodos peripancreáticos es un factor independiente de pronóstico negativo para la supervivencia, pero no contraindica la resección. Por otra parte, el involucro de nodos distales (raíz mesentérica, retroperitoneo, o espacio inter aorto-cava) es de mal pronóstico y debe contraindicar la resección frontal (2,12,17,30–34).

Estadio	Arterial	Venoso
Resecable	Planos grasos libres alrededor de la arteria celiaca (AC), arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria hepática (AH)	Sin distorsión de la vena mesentérica superior (VMS) o de la vena portal (VP)
Limítrofe	Recubrimiento de la arteria gastroduodenal hasta la arteria hepática, ya sea con encapsulado del segmento corto o involucro directo de la arteria hepática sin extensión a la AC. El involucro tumoral de la AMS no debe exceder más de 180 ° de la circunferencia de la pared del vaso.	Afectación venosa de la VMS o vena porta con distorsión o estrechamiento de la vena u oclusión de la vena con un vaso adecuado proximal y distal, lo que permite una resección y reemplazo seguros. Cualquier involucro de la vena cava inferior
No resecable	Invasión o encapsulado aórtico. Basado en la localización del tumor: - Cabeza pancreática: más de 180° AMS, cualquier involucro de AC - Cuerpo / cola pancreáticos: envoltura de AMS o AC superior a 180 °	Oclusión de la VMS/portal no reconstruible

Criterios que definen resectabilidad. Consenso de la Sociedad Americana de Radiología Abdominal y la Asociación Americana de Páncreas (35).

La angiotomografía multicorte tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) de cerca del 100% para la detección de invasión vascular. La gradación tomográfica de

Raptopoulos fue diseñada para predecir la resecabilidad, basado en el compromiso de la vasculatura crítica, pudiendo clasificar del grado 0 al grado 4 según el involucro de la vasculatura arterial (2,10,17,18,34,35):

Grado	Involucro de la vasculatura arterial	Porcentaje de irresecabilidad
0	Interfase de grasa o Páncreas normal entre tumor y el vaso	5.6%
I	Pérdida de interfase entre tumor y el vaso	21.8%
II	Ligera irregularidad o aplanamiento del vaso	41.8%
III	Oclusión de 2/3 del perímetro del vaso	59.2%
IV	Oclusión de vaso arterial	100%

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sugiere en sus guías de práctica clínica criterios de irresectabilidad y define tumores pancreáticos limítrofes según la topografía del tumor (35):

Topografía del tumor	Criterios de irresectabilidad	Tumores limítrofes
Cabeza de páncreas / proceso uncinado	<ul style="list-style-type: none"> • Contacto tumoral sólido con la AMS > 180 grados • Contacto tumoral sólido con el eje celíaco > 180 grados. • Contacto tumoral sólido con la primera rama yeyunal de AMS. • Vena mesentérica superior (VMS) no recuperable o vena porta debido a la afectación del tumor u oclusión 	<ul style="list-style-type: none"> • Contacto tumoral sólido con VMS o vena porta de > 180 grados con irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la vena, pero con un vaso adecuado proximal y distal al sitio de compromiso, lo que permite una resección y reconstrucción de la vena

(puede deberse a un tumor o trombo blando)

- Contacto con la rama yeyunal de drenaje más proximal en el VMS.

segura y completa.

- Contacto tumoral sólido con la vena cava inferior.
- Contacto de un tumor sólido con la arteria hepática común sin extensión al eje celíaco o bifurcación de la arteria hepática, lo que permite una resección y reconstrucción segura y completa.
- Contacto tumoral sólido con la AMS ≤ 180 grados.
- Contacto tumoral sólido con anatomía variable (p. Ej., Arteria hepática derecha accesoria, arteria hepática derecha reemplazada, arteria hepática común reemplazada y el origen de la arteria accesoria o reemplazada), y la presencia y el grado de contacto tumoral deben anotarse, si están presentes, ya que pueden afectar la planeación quirúrgica.

Cuerpo y cola

- Contacto con tumor sólido de > 180 grados con la AMS o el eje celíaco

- Contacto tumoral sólido con el eje celíaco de ≤ 180 grados.
- Contacto tumoral sólido con el

	<ul style="list-style-type: none"> • Contacto tumoral sólido con el eje celíaco y afectación aórtica. • VMS no recuperable o vena porta debido a la afectación del tumor u oclusión (puede deberse a un tumor o trombo blando) 	<p>eje celíaco > 180 grados sin afectación de la aorta y con una arteria gastroduodenal intacta y no comprometida, lo que permite un procedimiento Appleby modificado (aunque algunos miembros del comité de consenso prefieren que este criterio esté en la categoría no resecable).</p>
<p>Para todos los sitios</p>	<ul style="list-style-type: none"> • metástasis a distancia • Metástasis a ganglios linfáticos más allá del campo de resección. 	

La determinación del estado de resección es parte del examen patológico y es un paso crucial en la estadificación y planificación adecuadas del tratamiento consecutivo. Además, se ha demostrado que es un factor pronóstico del ACDP en varios estudios (2,3,10,17,24,30,32,36).

Las clasificaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC, www.uicc.org) y el AJCC hacen una distinción entre márgenes de resección negativos (R0), infiltración microscópica del tumor (R1) y tumor residual macroscópico (R2). UICC define R1 como "la presencia de tumor residual después del tratamiento" sin definición histológica específica. Existen definiciones histológicas adicionales de la eliminación de márgenes a nivel nacional. En América del Norte, las pautas definen el tumor microscópico residual como la presencia de células tumorales en la superficie del margen de resección (regla de 0 mm) mientras que las pautas del British Royal College of Pathology (RCPATH) definen R1 como la presencia de células tumorales dentro de 1 mm del margen de resección (www.rcpath.org). La falta de consenso internacional para la definición de la participación en el margen contribuye claramente a la alta variación en

las tasas R1 informadas. La aplicación de la regla de 1 mm según lo definido por las pautas de RCPATH revela una tasa de R1 de 1.3 a 1.8 veces mayor en comparación con la regla de 0 mm según la UICC en cohortes de cáncer de páncreas (2,3,10,17,24,30,32,36).

La definición de una resección R0 requiere un examen cuidadoso de los tres márgenes (vena mesentérica superior / vena pancreática, arteria mesentérica superior y margen posterior) incluyendo el entintado multicolor. Una resección R0 debe definirse como márgenes libres de tumor > 1 mm. El espécimen debe clasificarse de acuerdo con las normas de la OMS 2010 y AJCC 2017 y se recomienda ampliamente estandarizar el reporte. Estas recomendaciones son prioritarias para establecer un adecuado tratamiento. Sin embargo, se reconoce que existen deficiencias en el consenso de la terminología sobre el involucro de los márgenes en la resección y es posible que esto contribuya a las variaciones de los resultados en los ensayos clínicos (2,3,10,17,24,30,32,36).

Es importante señalar, que al final un 5-7% de los pacientes con tumores resecables, presentan invasión tumoral extrapancreática al momento de la cirugía, siendo esta el estándar de oro que determina irresecabilidad (2,31).

La terapia adyuvante se recomienda en todos los casos en los primeros tres meses posquirúrgicos usando un esquema modificado de FOLFIRINOX y en el caso de no elegibilidad gemcitabina, 5 fluoro uracilo o gemcitabina con capecitabina (2,3,12–14,23,24).

El drenaje biliar se recomienda cuando los niveles de bilirrubina son mayores a 15 mg/dL, con tratamiento neoadyuvante o cirugía retrasada (2,12,35).

Para el caso de los tumores limítrofes no existe una recomendación generalizada y se debe valorar e incluir en estudios clínicos controlados. Para el caso de los tumores localmente avanzados y los metastásicos, el tratamiento depende de estado del paciente con recomendación de inicio de quimioterapia en los estadios menores y cuidados paliativos en los mayores (2,23,35).

La supervivencia, mortalidad, complicaciones, el tiempo de estancia hospitalaria y los costos, posteriores a la resección quirúrgica, se encuentran directamente relacionados con el volumen de resecciones realizadas en promedio al año, por lo que existe la recomendación a nivel internacional que el tratamiento quirúrgico se realice en centros especializados que realicen un número grande de resecciones al año (> 15 – 20) (2,12,35).

De aquí resulta importante que nuestro centro muestre los resultados de los factores quirúrgicos asociados que determinan el procedimiento de Whipple en pacientes con diagnóstico de Cáncer Pancreático ya que somos un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Material y métodos

Objetivo general

Conocer cuales son los factores asociados a mal pronostico en pacientes con Cáncer pancreático posoperados con técnica de Whipple en un Hospital de tercer nivel.

Objetivo específico

Identificar la proporción de pacientes con indicación correcta e incorrecta de Cirugía de Whipple.

Diseño

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, unicéntrico.

Criterios de inclusión

Se revisó listado de pacientes de quirófano con diagnóstico de cáncer de páncreas a quienes se realizó procedimiento de Whipple en el servicio de Cirugía General del Hospital de Especialidades UMAE La Raza de Enero del 2014 a Diciembre del 2018.

Se incluirán todos los expedientes de los sujetos de investigación ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 76 años, con reporte histopatológico definitivo de cáncer de páncrea.

Criterios de exclusión

Pacientes operados con procedimiento de Whipple por un diagnóstico diferente a cáncer de páncreas.

Pacientes que no hayan sido valorados mediante estudios tomográficos.

Pacientes que no cuenten con reporte completo por parte del servicio de patología.

Expedientes clínicos incompletos

Criterios de eliminación

Expediente ausente en archivo clínico o expediente electrónico incompleto.

Se revisó el registro de expedientes clínicos de pacientes que fueron operados en quirófanos de Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Antonio Fraga Mouret” La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social de procedimiento de Whipple. De los cuales se solicitó al archivo clínico de la unidad los expedientes clínicos, asignándose un folio como identificador para este estudio, se tomaran datos relacionados al procedimiento de Whipple.

Del expediente clínico se registró: edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, talla, peso, IMC, obesidad, cirugía abdominal previa, TNM, tipo de tomógrafo, angiotomografía, tiempo de tomografía-Cirugía, dimensiones del tumor, localización del tumor, preservación pilórica, número de nodos afectados, sangrado quirúrgico, tiempo de cirugía, complicaciones, quimioterapia adyuvante, resecabilidad por patología.

Se realizó el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables categóricas. El análisis estadístico de las variables cualitativas se utilizó χ^2 , dependiendo del tipo de distribución, las variables de distribución normal se empleó la prueba de t de student y si fueron de libre distribución la prueba de U de Mann Whitney. Un valor de $p < 0.05$ será considerado significativo.

Se realizó un análisis de correlación para determinar la contribución de los factores del paciente asociados (sexo, talla, peso, índice de masa corporal, Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, cirugías abdominales previas, obesidad, niveles de Ca 19.9) a la morbilidad (complicaciones) y días de estancia hospitalaria en pacientes sometidos a procedimiento de Whipple por cáncer pancreático.

También se realizó un análisis de correlación para determinar los factores asociados a la cirugía y tumor (dimensiones del tumor, resecabilidad, resección pilórica, nódulos resecaados, tiempo de tomografía-cirugía, sangrado y tiempo quirúrgico) en las complicaciones y días de estancia hospitalaria en estos pacientes.

Finalmente con propósitos para determinar si existe un conjunto de variables que nos permitan predecir las complicaciones se realizó un análisis de cluster.

Para el análisis estadístico, se empleará el paquete SPSS V25.

Resultados

Se realizó una revisión de 58 expedientes clínicos de pacientes a los cuales se les realizó procedimiento de whipple por un diagnóstico inicial de Tumor pancreático, de los cuales se excluyeron 42 pacientes por un diagnóstico diferente a cáncer de páncreas (CP), 4 pacientes no contaban con expediente físico o electrónico y 2 que si tenían diagnóstico de CP, se excluyeron por no presentar estudio tomográfico. Finalmente se incorporaron al estudio un total de 10 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión.

El 67% de los pacientes fue de sexo femenino como se muestra en la Figura 1.

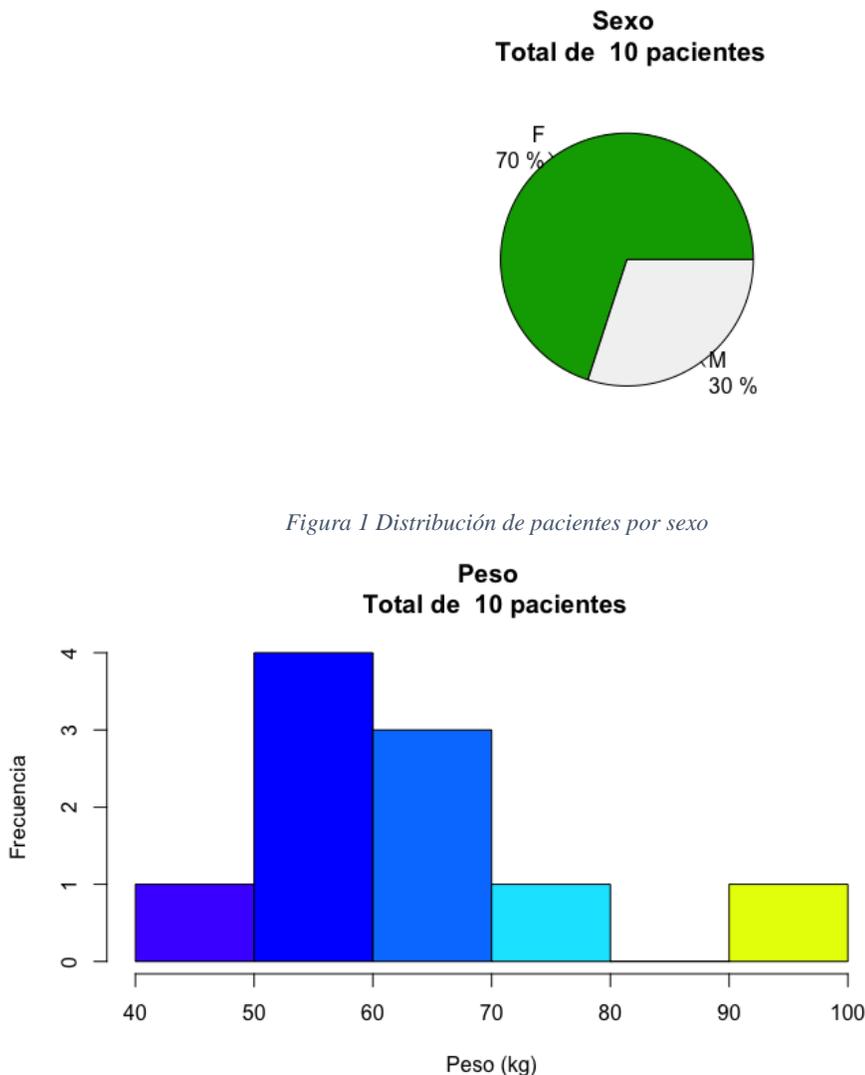


Figura 1 Distribución de pacientes por sexo

Figura 2 Histograma de distribución del peso.

La edad promedio de los pacientes fue de 53.7 años. El peso de los pacientes no presenta una distribución normal (Test de normalidad de Shapiro, $p = 0.24$), la mediana de peso fue de 61 kg (IC = [53 – 69] kg) (Figura 2).

El índice de masa corporal tampoco presentó una distribución normal, con una mediana de 24.95 kg/m² (IC = [22 – 27 kg/m²]).

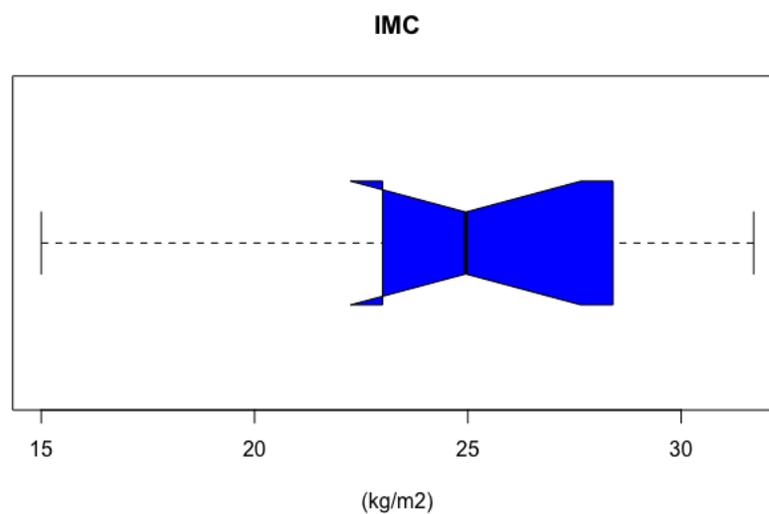


Figura 3 Grafico de caja del IMC

El 30% de los pacientes presentaron Diabetes Mellitus 2 al igual que hipertensión arterial (Figura 4, Figura 5)

Diabetes Mellitus
Total de 10 pacientes

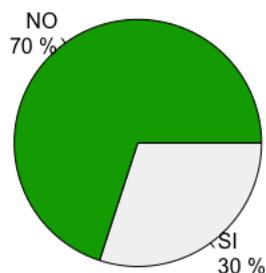


Figura 4 Proporción de pacientes con Diabetes Mellitus

Hipertensión Arterial
Total de 10 pacientes

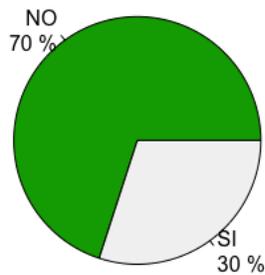


Figura 5 Proporción de pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica

Solo el 10% de los pacientes presentaron obesidad (Figura 6)

Obesidad
Total de 10 pacientes

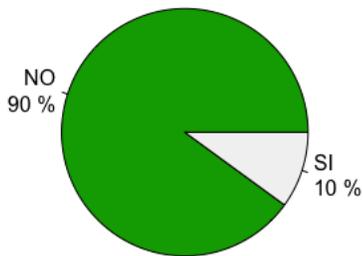


Figura 6 Proporción de pacientes con obesidad

Cirugía Abdominal Previa
Total de 10 pacientes

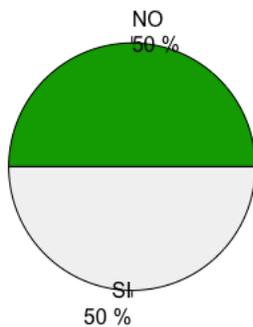


Figura 7 Proporción de pacientes con cirugía abdominal previa.

El 50% de los pacientes presento una cirugía abdominal previa (Figura 7).

Tamaño del Tumor
Total de 10 pacientes

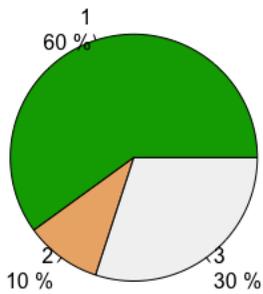


Figura 8 Tamaño del tumor (TNM).

Nódulos
Total de 10 pacientes

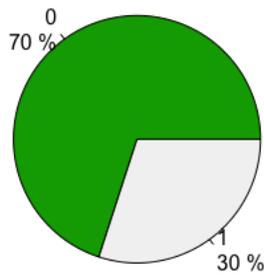


Figura 9 Nódulos (TNM).

Metástasis
Total de 10 pacientes

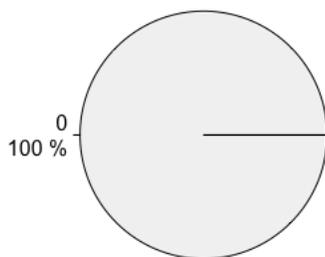


Figura 10 Metástasis (TNM)

En el Sistema de Clasificación TNM, el 60% presento tumores menores a 2 cm, el 10% de 2 a 4 cm y 30% más de 4 cm (Figura 8). El 70% de los pacientes no presento ganglios positivos y

el 30% restante presento de 1 a 3 ganglios positivos (Figura 9). Ningún paciente presento metástasis a distancia (Figura 10).

La Tomografía helicoidal multicorte se uso en el 100% de los pacientes. El tiempo promedio que transcurrió desde la realización de la Tomografía a la cirugía fue de 34.5 días. La angiogramografía se realizó solo a 1 paciente (Figura 11) y ninguno presento afectación de grandes vasos (Figura 12).

Angiotomografía
Total de 10 pacientes

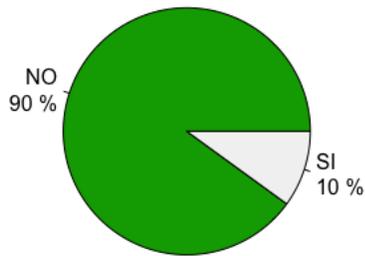


Figura 11 Proporción de pacientes que requirieron angiogramografía.

Afectación de Grandes Vasos
Total de 10 pacientes

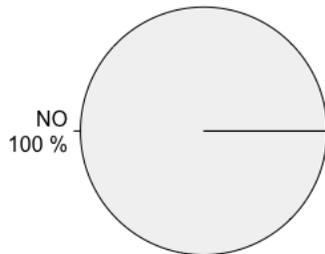


Figura 12 Proporción de pacientes con afectación de grandes vasos.

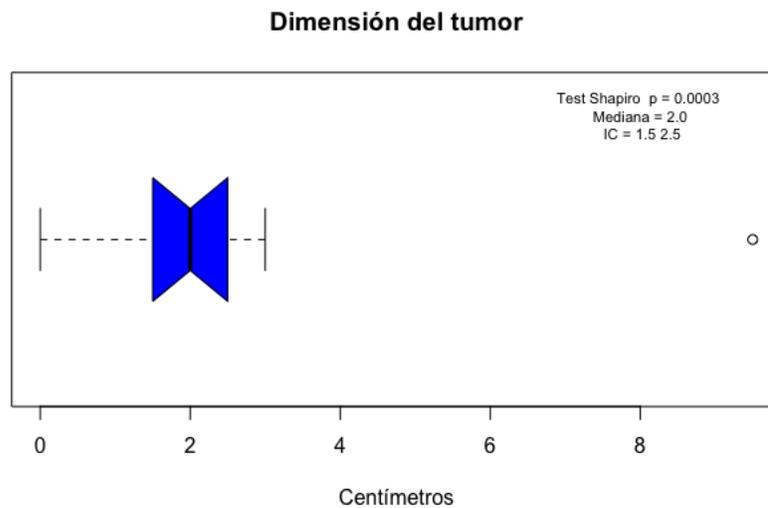


Figura 13 Dimensiones del tumor

Las dimensiones de los tumores resecados presento un promedio de 2.0 cm +/- 0.5 cm (Figura 13). Al 20% de los pacientes se les preservó el píloro en la resección (Figura 14).

Preservación pilórica
Total de 10 pacientes

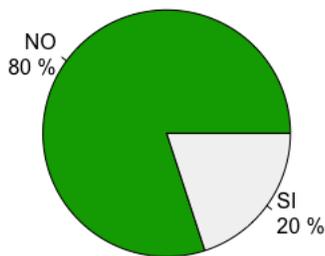


Figura 14 Proporción de pacientes con preservación pilórica.

La mediana de ganglios resecados fue de 6.5 con un IC = [3.5 – 9.5] (Figura 15).

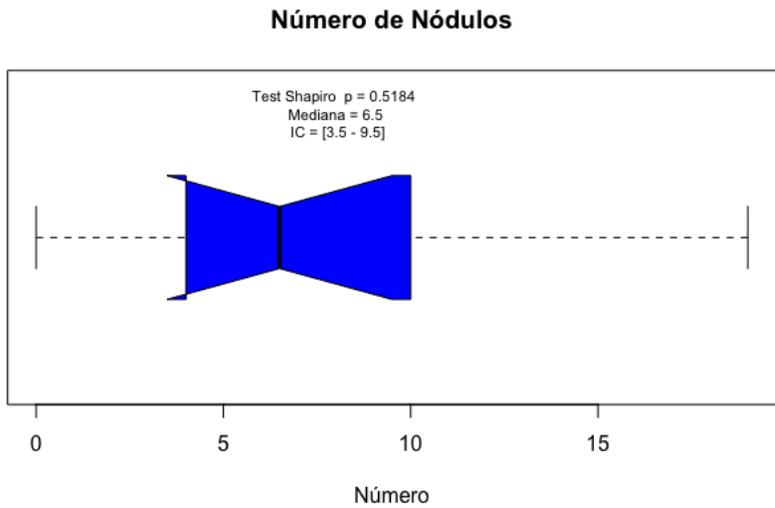


Figura 15 Número de ganglios resecados.

El sangrado transoperatorio tuvo una mediana de 800 ml con un intervalo de confianza de 500.2 – 1099.8 ml (Figura 16).

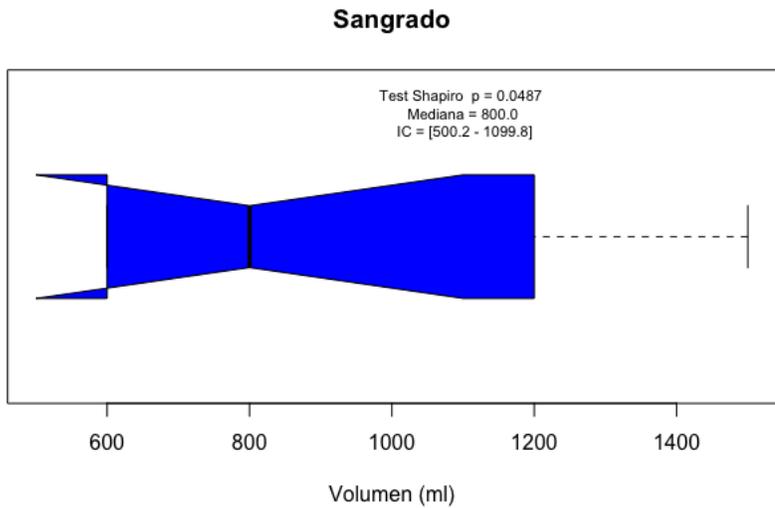


Figura 16 Volumen de sangrado (ml).

El tiempo quirúrgico en promedio fue de 6.0 horas +/- 1 hora (Figura 17).

Tiempo quirúrgico

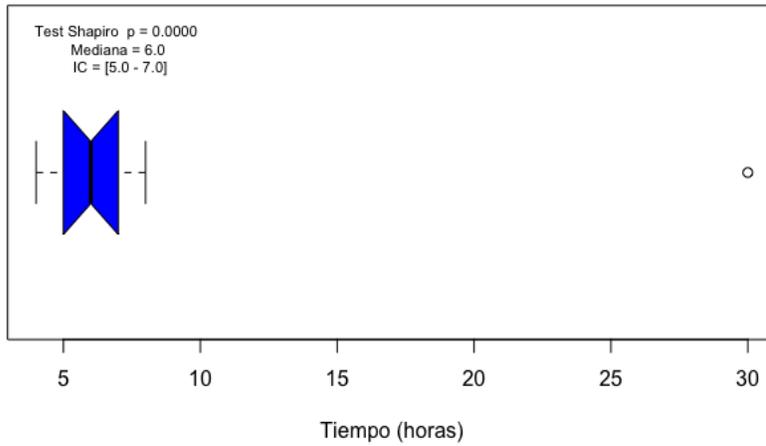


Figura 17 Tiempo de cirugía.

En cuanto a las complicaciones se presentaron en el 80% de los pacientes (Figura 18).

Complicaciones
Total de 10 pacientes

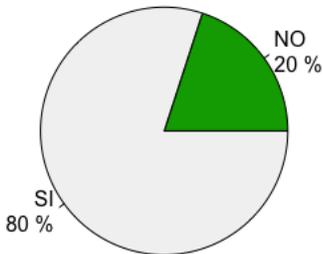


Figura 18 Proporción de complicaciones presentadas.

Los niveles del marcador CA 19-9 fueron en promedio de 100 +/- 40 U/ml (Figura 19)

Nivel CA 19-9

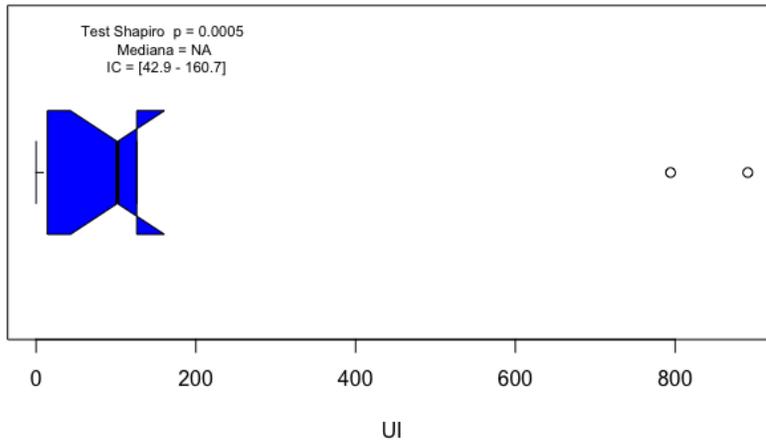


Figura 19 Niveles del marcador CA 19.9

El número de días de estancia hospitalaria presento una distribución normal con un promedio de 27.5 días +/- 3 días Figura 20. Finalmente el porcentaje de pacientes con un tiempo de resección R0 fue de 80%, R1 0% y R2 del 10%.

Días de estancia hospitalaria

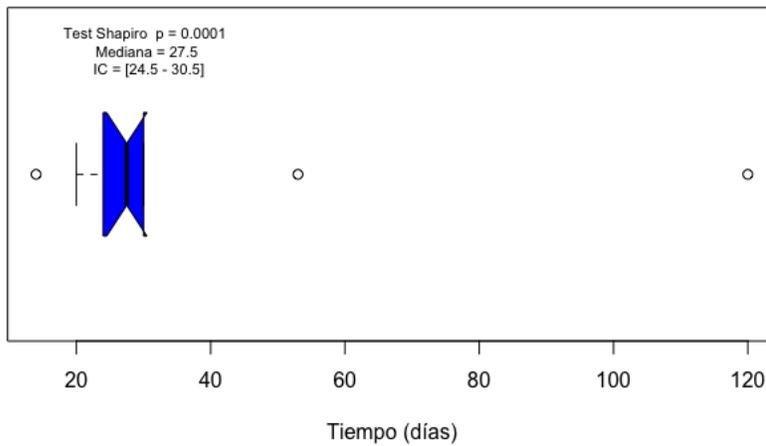


Figura 20 Días de estancia hospitalaria

Se realizó un análisis de correlación de los datos (coeficiente de correlacion de Spearman para los datos numéricos, Kruskal – Wallis para categóricos contra numéricos continuos y chi cuadrada para la comparación de categóricas) para las complicaciones y para los días de estancia hospitalaria. Considerando una correlación media con límite de 0.45 se obtuvo que

para el caso de las complicaciones solo el índice de masa corporal se encuentra correlacionado con coeficiente de 0.49 (Ver Tabla 1), sin embargo debido a la baja población sólo la talla tuvo una correlación negativa suficiente para un nivel de significancia de 0.05 con las complicaciones (Figura 21).

Tabla 1 Correlación entre las complicaciones y las variables exploradas

VARIABLE 1	VARIABLE 2	CORRELACIÓN	P
Sexo	Complicaciones	0.36	0.28
Talla	Complicaciones	-0.67	0.02
Peso	Complicaciones	0.42	0.19
IMC	Complicaciones	0.49	0.13
Diabetes	Complicaciones	-0.39	0.24
Hipertensión	Complicaciones	-0.24	0.48
Obesidad	Complicaciones	0.15	0.66
Cirugía abdominal	Complicaciones	-0.04	0.90
T	Complicaciones	0.36	0.28
N	Complicaciones	-0.24	0.48
TAC	Complicaciones	-0.22	0.51
AngioTAC	Complicaciones	0.15	0.66
Tiempo Cirugía – TAC	Complicaciones	0.15	0.65
Dimensiones del tumor	Complicaciones	0.18	0.60
Preservación píloro	Complicaciones	-0.39	0.24
Nódulos	Complicaciones	0.17	0.61
Sangrado	Complicaciones	0.20	0.55
Tiempo quirúrgico	Complicaciones	0.18	0.59
Resecabilidad	Complicaciones	0.15	0.66
CA 19-9	Complicaciones	0.26	0.44
Días de estancia hospitalaria	Complicaciones	0.23	0.51

Tabla 2 Correlación entre los días de estancia hospitalaria y las variables estudiadas.

VARIABLE 1	VARIABLE 2	CORRELACIÓN	P
Sexo	Días de estancia hospitalaria	0.59	0.05
Talla	Días de estancia hospitalaria	-0.19	0.58
Peso	Días de estancia hospitalaria	0.29	0.38
IMC	Días de estancia hospitalaria	0.25	0.46
Diabetes	Días de estancia hospitalaria	0.56	0.07
Hipertensión	Días de estancia hospitalaria	0.41	0.21
Obesidad	Días de estancia hospitalaria	0.18	0.59
Cirugía abdominal	Días de estancia hospitalaria	-0.42	0.20
T	Días de estancia hospitalaria	-0.06	0.85
N	Días de estancia hospitalaria	-0.17	0.61

TAC	Días de estancia hospitalaria	0.10	0.77
AngioTAC	Días de estancia hospitalaria	-0.10	0.77
Tiempo Cirugía – TAC	Días de estancia hospitalaria	-0.35	0.29
Dimensiones del tumor	Días de estancia hospitalaria	-0.14	0.67
Preservación píloro	Días de estancia hospitalaria	-0.17	0.63
Nódulos	Días de estancia hospitalaria	0.01	0.98
Sangrado	Días de estancia hospitalaria	0.15	0.65
Tiempo quirúrgico	Días de estancia hospitalaria	-0.04	0.90
Complicaciones	Días de estancia hospitalaria	0.23	0.51
Resecabilidad	Días de estancia hospitalaria	0.18	0.59
CA 19-9	Días de estancia hospitalaria	0.23	0.51

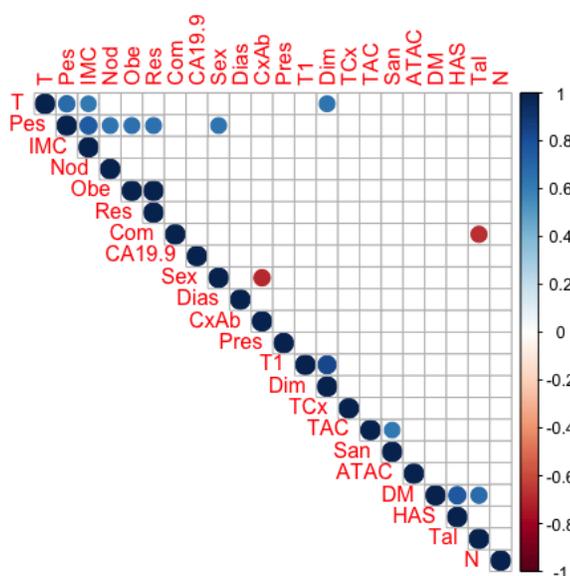


Figura 21 Matriz de correlación para variables seleccionadas. En azul se muestran las correlaciones positivas y en rojo las correlaciones negativas. Solo se muestran aquellas que tienen un nivel de significancia $p \geq 0.05$.

En el caso de los días de estancia hospitalaria se presentaron dos correlaciones positivas, con el sexo ($r = 0.59$) y los niveles de CA 19-9 ($r = 0.53$) (Ver Tabla 2). Estos resultados deben ser tomados con precaución pues el número de pacientes es bajo, y por lo tanto la potencia estadística es cuestionable (Figura 21).

Finalmente con el propósito de determinar si existe un conjunto de variables que nos permita predecir las complicaciones, se realizó un análisis de cluster (Figura 22). Podemos observar que se pueden agrupar dos conjuntos de variables que podrían ayudarnos a predecir las complicaciones (Resecabilidad, obesidad, TNM, Nódulos, IMC) y días de estancia hospitalaria (CA 19-9, Hipertensión, diabetes, Cirugía abdominal, Preservación pilórica), sin embargo,

nuevamente se debe tener cuidado con esta interpretación debido a la baja potencia por el tamaño de muestra incluida.

ICLUST

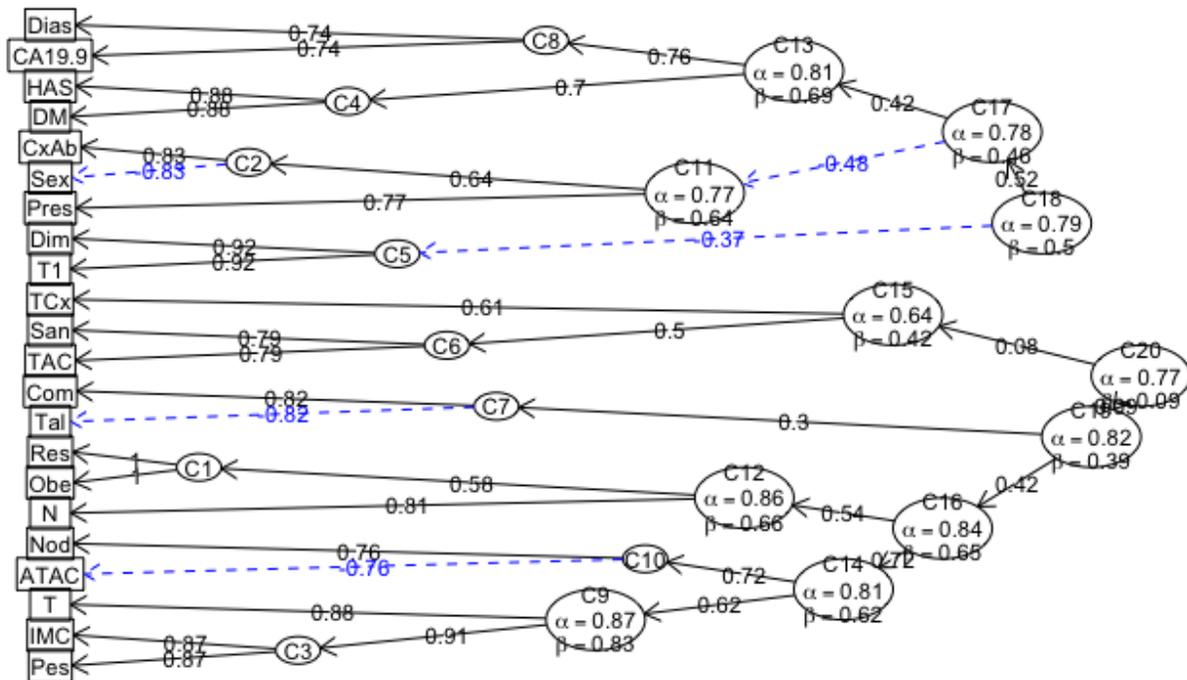


Figura 22 Análisis de cluster para determinar la relación entre las variables.

Discusión

El cáncer pancreático (CP), es la neoplasia pancreática más frecuente, la incidencia de forma global se reporta de cerca de 10 por cada 100,000 habitantes/año. se asocia de forma general a un mal pronóstico. La supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer pancreático es de 7.2%, esto condicionado por el diagnóstico tardío debido a la presentación de sintomatología hasta estadios avanzados de la enfermedad, dando como resultado que solo menos del 20% del total de los casos sea candidato a resección quirúrgica(1,2,3,4,5,6,7) . Como se observo en en nuestro estudio, de los 58 expedientes de pacientes que fueron sometidos a procedimiento de whipple solo el 17% de los casos, resulto ser por un diagnóstico de CP, lo que nos confirma que son pocos casos de pacientes candidatos a cirugía.

El abordaje diagnóstico y la determinación de criterios de reseabilidad incluye un historial clínico completo, la determinación sérica del antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9), estudios de imagen, biopsia y patología. El estudio diagnóstico de elección es la tomografía multicorte contrastada. En cuanto a los niveles de Ca 19.9, dan información pronóstico, pues ayudan a determinar la reseabilidad del tumor al diagnóstico con valores < a 200 U/mL y no reseables con probable expansión metastásica para niveles > 1000 U/mL (1–4,14,15). En el caso de nuestro estudio, el 100% de los casos contaba con un historial clínico adecuado, Tomografía contrastada así como niveles preoperatorios de Ca 19.9.

La pancreatoduodenectomía es considerada uno de los procedimientos más complejos dentro la cirugía general, debido a la mortalidad y morbilidad asociadas. El procedimiento de Whipple, así como su modificación, son el tratamiento estándar, ya que cerca del 80% de los tumores se encuentran localizados en la cabeza del páncreas y la mortalidad perioperatoria ha disminuido notablemente hasta casi un 0% en los años recientes. Se recomienda la disección de más de 15 nodos linfáticos y la resección de la lámina retroportal (2,3,21,25,26,26,30). Como se muestra en nuestros resultados, hubo 0% de mortalidad perioperatoria, sin embargo la morbilidad fue alta: en un 80% de los casos. En cuanto a los resultados del procedimiento de Whipple en nuestro hospital, podemos mencionar que el tiempo de cirugía fue de 6 horas en promedio, la preservación pilórica se llevo a cabo en el 80% de los pacientes, el sangrado promedio fue de 800 mililitros, con una mortalidad

perioperatoria del 0% pero una alta morbilidad del 80%, lo que se tradujo en días de estancia intrahospitalaria promedio de 27.5 días +/- 3 días, lo que nos ubica por encima de la media reportada en la literatura mundial: sangrado de 455 ml, días de estancia intrahospitalaria promedio de 20 días +/- 2 días y complicaciones hasta en el 33.8% de los casos (2,3,10,17,24,30,32,36).

El elegir adecuadamente a los pacientes candidatos de cirugía, conlleva a una menor tasa de morbimortalidad. Como lo demarcan las guías actuales: menor de 30 días transcurridos desde la fecha de tomografía hasta cirugía, niveles de ca 19.9 <200 U/ml, ausencia de compromiso vascular por tumor, ausencia de enfermedad metastásica son algunos de las directrices que no se pueden saltar. En nuestros casos, el tiempo promedio de días que transcurrieron desde que se realizó la Tomografía hasta la cirugía fue de 30 días, el nivel promedio los niveles de Ca 19.9 fue de 100 U/ml, la ausencia de compromiso vascular fue del 100%, habiendo duda solo en un solo caso, donde se decidió realizar Angiotomografía, descartándose el compromiso vascular, en ningún paciente se detectó presencia de enfermedad metastásica, que nos habla de una adecuada selección de los pacientes sometidos a cirugía, sin embargo es importante señalar, que dos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de CP operados de Whipple, fue por no contar con estudio topográfico, teniendo solo como estudio de imagen Ultrasonido abdominal con niveles elevados de Ca 19.9 como criterios diagnóstico.

El objetivo final de la adecuada selección de pacientes para cirugía, es la resección R0 (márgenes libres), siendo en este estudio un 80% del total de nuestros resultados un R0 y solo un 20% de R2

Finalmente, es importante señalar, que como se describe en los estudios actuales, los factores de mal pronóstico que se han relacionado a mayor morbilidad en pacientes sometidos a procedimiento de whipple por CP son: dimensiones del tumor, reseabilidad (R0, R1, R2), resección pilórica, nódulos reseados, tiempo de tomografía-cirugía, sangrado y tiempo quirúrgico (2,3,10,17,24,30,32,36). Tras el análisis de cluster se pudo demostrar que las variables de nuestro estudio que pueden ayudar a predecir complicaciones fueron: tipo de

resecabilidad, obesidad, TNM, IMC, días de estancia hospitalaria, niveles de CA 19-9, Hipertensión, Diabetes, cirugía abdominal previa, preservación pilórica; demostrando que la presencia de estas variables se encuentran en todos los pacientes que presentaron alguna complicación; sin embargo, se debe tener cuidado con esta interpretación debido a la baja potencia por el tamaño de muestra incluida.

El seguimiento prospectivo de los casos de pacientes posoperados de procedimiento de whipple por Cáncer de Páncreas, podrá contribuir al aumento del número de casos para próximos estudios en nuestra unidad y así aumentar la confiabilidad de futuros resultados y poder emitir recomendaciones basadas en la evidencia que contribuya a la detección oportuna de factores de mal pronóstico en pacientes candidatos a cirugía por cáncer pancreático y poder predecir morbilidad; lo que pudiera contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para incidir directamente sobre estos factores así como también la adecuada selección de casos candidatos a dicho procedimiento.

Conclusiones

El adecuado abordaje diagnóstico en pacientes con sospecha de Cáncer de páncreas es indispensable para su adecuado manejo. El tipo de reseccabilidad (R0, R1, R2), obesidad, TNM, IMC, días de estancia hospitalaria, niveles de CA 19-9, Hipertensión, Diabetes, cirugía abdominal previa, Preservación pilórica, pueden ser factores asociados a mal pronóstico en pacientes posoperados de procedimiento de Whipple por cáncres pancreático. Es necesario estudios prospectivos para añadir mayor significancia estadística a los resultados aquí mostrados.

Bibliografía

1. Chhoda A, Lu L, Clerkin BM, Risch H, Farrell JJ. Current Approaches to Pancreatic Cancer Screening. *Am J Pathol.* enero de 2019;189(1):22–35.
2. Neuzillet C, Gajoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* diciembre de 2018;50(12):1257–71.
3. Khadka R, Tian W, Hao X, Koirala R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *Int J Surg.* abril de 2018;52:342–6.
4. Lopez PA. Cáncer de páncreas. Epidemiología de su mal pronóstico. *Rev Medica Urug* [Internet]. el 1 de septiembre de 2017 [citado el 26 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/33/3/2/es/5/>
5. Reynoso-Noverón N, Torres-Domínguez JA. Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020 *Epidemiology of cancer in México: global burden and projections 2000-2020.* *Rev Latinoam Med Conduct.* 2018;8(1):9–15.
6. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(44):9694.
7. Martínez-Sánchez YL, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. 2013;(6):9.
8. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. *Surgical Anatomy and Technique* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2009 [citado el 25 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-09515-8>

9. Pokrzywa CJ, Abbott DE, Matkowskyj KA, Ronnekleiv-Kelly SM, Winslow ER, Weber SM, et al. Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes. *J Gastrointest Surg* [Internet]. el 31 de enero de 2019 [citado el 26 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-019-04113-3>
10. Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg*. marzo de 2017;265(3):565–73.
11. Ngamruengphong S, Canto MI. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. diciembre de 2016;96(6):1223–33.
12. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet*. julio de 2016;388(10039):73–85.
13. Sanabria Mateos R, Conlon KC. Pancreatic cancer. *Surg Oxf*. junio de 2016;34(6):282–91.
14. Cooperman AM, Iskandar ME, Wayne MG, Steele JG. Prevention and Early Detection of Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. febrero de 2018;98(1):1–12.
15. Poruk KE, Firpo MA, Mulvihill SJ. Screening for Pancreatic Cancer. *Adv Surg*. septiembre de 2014;48(1):115–36.
16. Goel N, Reddy SS. Randomized Clinical Trials in Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. octubre de 2017;26(4):767–90.
17. Jones WE, Suh WW, Abdel-Wahab M, Abrams RA, Azad N, Das P, et al. ACR Appropriateness Criteria® Resectable Pancreatic Cancer: *Am J Clin Oncol*. abril de 2017;40(2):109–17.
18. Feldman MK, Gandhi NS. Imaging Evaluation of Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. diciembre de 2016;96(6):1235–56.
19. Frič P, Škrha J, Šedo A, Bušek P, Laclav M, Bunganič B, et al. Precursors of pancreatic cancer: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2017;29(3):e13–8.

20. Noë M, Brosens LAA. Pathology of Pancreatic Cancer Precursor Lesions. *Surg Pathol Clin.* diciembre de 2016;9(4):561–80.
21. Nehlsen AD, Brady LW. Pancreatic cancer: a review with future directions. *J Radiat Oncol.* septiembre de 2016;5(3):231–8.
22. Galindo F. Carcinoma del Páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(Supl 1):91–7.
23. Martin RCG. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am.* diciembre de 2016;96(6):1371–89.
24. van Rijssen LB, Rombouts SJE, Walma MS, Vogel JA, Tol JA, Molenaar IQ, et al. Recent Advances in Pancreatic Cancer Surgery of Relevance to the Practicing Pathologist. *Surg Pathol Clin.* diciembre de 2016;9(4):539–45.
25. Johnston DRP, Sahani DD. Adenocarcinoma de páncreas. *An Radiol México.* 2009;1:21–31.
26. Higuera O. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):764.
27. Fernández-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery.* septiembre de 2012;152(3):S56–63.
28. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB.* junio de 2011;13(6):377–84.
29. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res.* 2015;27(4):17.
30. Acher AW, Bleicher J, Cannon A, Scaife C. Advances in surgery for pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol.* diciembre de 2018;9(6):1037–43.
31. Broucek JR, Sanford D, Stauffer JA, Asbun HJ. Minimally Invasive Approaches to Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* abril de 2019;28(2):255–72.

32. Schlitter AM, Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers*. el 25 de noviembre de 2010;2(4):2001–10.
33. Verbeke CS. Resection Margins in Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. junio de 2013;93(3):647–62.
34. Caglevic C, Gallardo J. Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma en Latinoamérica. Reunión del Consenso del Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO) y de la Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante (ALATRO), Viña del Mar, Chile 2015. *Rev Med Chile*. 2016;144:1305–18.
35. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. agosto de 2017;15(8):1028–61.
36. Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Dervenis C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. *HPB*. agosto de 2016;18(8):633–41.

