



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**



**“ PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE, REVISION DE 10 AÑOS”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN :  
CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA  
DR. RODRIGO PEREZ RODRIGUEZ

ASESOR: MARIO FRANCISCO GARCIA RODRIGUEZ

MEXICO, DF

FEBRERO 2010



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 LUIS DELGADO REYES**

Jefe de la división de enseñanza del Hospital Juárez de México

**DR MARIO FRANCISCO GARCIA RODRIGUEZ**

Profesor titular del curso de Cirugía Oncológica

**DR ARMANDO RAMIREZ RAMIREZ**

Asesor de tesis

**DR ZIAD ABOHARP HASSAN**

Asesor de Tesis

## **DEDICATORIAS**

A MI FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MIS MAESTROS

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

GRACIAS!!

# INDICE

INTRODUCCION .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
ANTECEDENTES .....	9
OBJETIVO GENERAL .....	18
VARIABLES .....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	18
MATERIAL Y METODOS .....	18
RESULTADOS .....	20
DISCUSION .....	28
CONCLUSIONES .....	30
REFERENCIAS .....	31

## INTRODUCCION

El adenocarcinoma de páncreas representa una enfermedad relativamente incurable a pesar de los avances en el cuidado de los pacientes resecados. Característicamente son pacientes con enfermedad avanzada y síntomas vagos mínimos. La combinación de la biología tumoral agresiva y terapias inefectivas conlleva a una declinación rápida de los pacientes y resultados de muerte en pocos meses después del diagnóstico. La supervivencia después del diagnóstico es de aprox. 23% de los pacientes vivos a 12 meses y 5% a 5 años. El tipo más frecuente de cáncer pancreático exócrino es el adenocarcinoma ductal en un 95%

**Epidemiología.** Un estimado de 232,000 personas fueron diagnosticadas con cáncer pancreático en el mundo entero en el 2002, 227,000 muertes relacionadas a la enfermedad en el mismo año. Representa el 13<sup>a</sup> lugar entre el tipo de cáncer más común en el mundo entero y la 8<sup>a</sup> causa más común de muerte relacionada a cáncer. El mayor impacto de muertes relacionadas a cáncer es en países desarrollados donde el cáncer de páncreas es la 5<sup>a</sup> causa de muerte relacionada después de pulmón, estómago, colorectal y mama. En países desarrollados las tasas de incidencia y mortalidad oscilan de 7 a 10 por 100,000 hab. En hombres y de 4.5 a 6 por 100,000 hab. En mujeres. En Europa 64,000 personas murieron por cáncer de páncreas en el 2006, representando 5.5% muertes relacionadas a cáncer y la 5<sup>a</sup> causa de mortalidad por cáncer. En EU una incidencia de cáncer pancreático en el 2007 fue de 37,170 personas, resultando 33,370 muertes, la 4<sup>a</sup> causa más común de muerte por cáncer. El riesgo de la población americana de desarrollar cáncer de páncreas a lo largo de su vida es de 1.32% (95% intervalo de confianza IC, 1.29-1.34) con una incidencia anual de la población general de 11.4 por 100,000 hab. Lo cual no ha cambiado en los últimos 10<sup>a</sup> estudiados (1995-2004); de los pacientes estudiados con ca de páncreas en el periodo de 1996-2002, 8% presentaron enfermedad local, 31% con enfermedad regional y 61% con metástasis a distancia. La incidencia es baja en países en desarrollo, lo cual es reflejo de la esperanza de vida y limitaciones

diagnosticas. Los países de América central y Sudamérica son los de mayor incidencia.

Colangiocarcinoma es una entidad poco común, se estima 2000 a 3,000 casos nuevos al año en EU, la incidencia aumenta con la edad, la mayoría de los pacientes son de 65 a ó mas, el pico de incidencia es en la 8ª década de la vida y es ligeramente mas común en hombres. El colangiocarcinoma hiliar es mas común 67%, seguido por el distal 27% seguido por el intrahepático 6%. los pacientes con etiología definida como colangitis esclerosante primaria (10 a 36%) y quiste de colédoco (10 a 20%) desarrollan colangiocarcinoma a edades tempranas. Las infecciones parasitarias del sistema biliar causadas por *oposthorchis viverrini* y *clonorchis sinensis* en países del sudeste de Asia y China tienen la mayor incidencia de desarrollo de colangiocarcinoma por esta causa (87 por 100,000 hab.) La implantación anómala del la unión de los conductos pancreato-biliar produciendo reflujo pancreático aumenta 10% el riesgo de desarrollar colangiocarcinoma. La exposición al medio de contraste Thorotrast (thorium dioxide) en el periodo 1930 a 1960 produjo el desarrollo de colangiocarcinoma en un periodo latente de 16 a 45 años. La mayoría de los colangiocarcinomas son esporádicos y no se ha identificado un factor precipitante. Mas del 90% de los colangiocarcinomas son adenocarcinomas, otros tipos menos comunes son el carcinoma de células escamosas, sarcomas, carcinoma de células pequeñas y linfomas. Los tipos de colangiocarcinomas son esclerosante , nodular y papilar, se manifiestan por estenosis de los conductos biliares o masa en hilio hepático con infiltración a estructuras vecinas, manifestándose como ictericia 70 a 90%, prurito, dolor abdominal, perdida de peso (30 a 50%) y fiebre (20%); se estadifica de acuerdo al TNM (AJCC), su tratamiento depende del estadio y la localización de la lesión, intrahepática o extrahepática. Los estudios de imagen pueden apoyar para determinar extensión de la enfermedad. se obtiene el diagnostico por endoscopia a través de una citología por cepillado ó guiado por Tc. El pronóstico de estos pacientes es malo debido a su diagnostico tardío. Los tumores malignos que se originan en el intestino delgado son extremadamente raros, En el 2007 se diagnosticaron 5,640 casos representando el 0.3% de casos nuevos

diagnosticados. Representan aprox. El 2% de los canceres gastrointestinales, la mortalidad depende del subtipo histológico. El adenocarcinoma de duodeno representa la estirpe histológica mas frecuente (24 a 44%), carcinoide (20 a 42%), linfoma (12 a 27%) y sarcoma/GIST (7 a 9%). Su presentación clínica es inespecífica, causando datos de oclusión intestinal (77%) y perforación, dolor abdominal, perdida de peso, sangrado gastrointestinal. Los estudios radiográficos tradicionales son el estudio baritado con doble contraste y la TC, sin embargo en la primera y segunda porción de duodeno la endoscopia es el método de elección, siendo además indispensable para el diagnostico para toma de biopsias. Aquellos tumores originados en el duodeno las opciones quirúrgicas como resección segmentaria, pancreaticoduodenectomía (PD) o resección preservadora de páncreas. La recomendada es la PD ya que se ha reportado una mejor sobrevida global. La adyuvancia en pacientes con enfermedad locoregional con modalidad combinada mejora la sobrevida global, los regímenes examinados a base de 5 FU solo o en combinación con otros agentes como doxorubicina, cisplatino, mitomycina C (MMC) y ciclofosfamida.

## **DELIMITACION DEL PROBLEMA**

El Cáncer de la encrucijada Biliopancreatoduodenal se encuentra entre los menos frecuentes en todo el mundo sin embargo por su localización anatómica el diagnóstico es tardío y el desenlace fatal, por lo que el diagnóstico temprano cuando se realiza mejora el pronóstico, con las técnicas quirúrgicas y cuidados intensivos actuales le dan al procedimiento de Whipple una morbilidad cada vez menor, en cuanto al tratamiento adyuvante o paliativo nuevos regímenes de quimioterapia o tratamiento multimodal con quimiorradioterapia han mejorado la sobrevida. El procedimiento de Whipple se realiza en centros seleccionados y es debido ser realizado por cirujanos experimentados y con un número mínimo de procedimientos para validar la morbilidad mundial. En nuestro centro hospitalario se realiza con buenos resultados sin embargo al momento no se ha documentado estadísticamente.

## ANTECEDENTES

El procedimiento de Whipple (PW), consiste en la resección en bloque de la cabeza de páncreas, la porción intrapancreática del colédoco, la vesícula biliar, el duodeno y ocasionalmente una porción del estómago, el páncreas restante, conducto biliar y el intestino es suturado de nuevo restaurando las secreciones gástricas, hepáticas y pancreáticas al tracto gastrointestinal.

El PW esta indicado en neoplasias malignas y benignas de la cabeza del páncreas, ampulomas, colangiocarcinomas de colédoco distal, neoplasias duodenales así como en trauma de duodeno y páncreas eventualmente y en ocasiones se reporta en la bibliografía un 1% de PD de emergencia como en úlceras duodenales con sangrado incontrolable, complicaciones duodeno pancreáticas después de intervenciones endoscópicas y quirúrgicas. (1,2,3,4,5)

La primera resección de un tumor periampular fue realizada por el Dr. William Stewart Halsted en 1898, la consecuente resección periampular con una pancreaticoduodenectomía parcial es acreditada por un cirujano alemán de Berlín, Kausch en 1909 y reportada en 1912. El procedimiento quirúrgico de un tumor periampular fue popularizado por Allan Whipple I publicado en 1935 en el *Annals of Surgery*. Entre 1912 y el reportado por Whipple en 1935 un pequeño número de pacientes en Europa fueron sometidos a resección por un tumor periampular exitosamente. Posteriormente al reporte de Whipple el procedimiento fue ampliamente conocido pero aun realizado infrecuentemente, al final de la vida quirúrgica de Whipple había realizado solo 37 procedimientos. Durante 1960's y 1970's pocas PD fueron realizadas debido a la mortalidad en un rango del 25%, sin embargo durante los 80's y 90's se incrementó la experiencia y un gran numero de "centros de excelencia" la realizaron. Estos centros obtuvieron una experiencia substancial y disminuyeron la mortalidad a menos del 5%. En años recientes en el Hospital Johns Hopkins, más de 200 PD se realizan anualmente. Entre 1969 y 2003, 1000 procedimientos de Whipple consecutivos fueron

realizados por un único cirujano experimentado en el Hospital JH. La media de edad fue de 63.4 años, 549 hombres, 451 mujeres, 652 adenocarcinomas periampulares,

(405 páncreas, ampulomas 113, colangiocarcinomas 95, duodenales 39); 89 pacientes pancreatitis crónica, 57 tumores neuroendocrinos, 47 adenomas de ámpula o duodeno, otros fueron tumores quísticos del páncreas y recientemente neoplasia intraductal mucinosa papilar (IPMN) 53, metastásicos 8, GIST 5, misceláneos 41. 900 blancos, 54 negros y 46 otras razas. Síntomas ictericia 72%, pérdida de peso 45%, dolor abdominal 34%, la mayoría fueron evaluados con CT (98%). Un total de 787 (79%) pancreatoduodenectomias preservadora de píloro (PDPP) y 213 (21%) PD clásicas. 955 resecciones de cabeza, cuello y proceso uncinado del páncreas y las restantes 45 pancreatectomías totales; 87% reconstrucciones con pancreatoyeyuno anastomosis, 13% pancreato-gastro anastomosis, la resección de la VMS y porta se realizó en un 2%. El tiempo quirúrgico fue disminuyendo con las décadas, 1970's 8.8 hrs, 2000's 5.5 hrs. sangrado > 1000 ml. y 700 ml. actualmente. 68% no requirió trasfusión sanguínea en el transoperatorio. La estancia hospitalaria disminuyó significativamente de 17 días en 1980's a 9 días en 2000's; 41 pacientes (morbilidad 4%) presentaron complicaciones posoperatorias, en orden de frecuencia retraso en el vaciamiento gástrico en 18% (ameritando de 7 ó mas días con SNG en el posoperatorio inmediato) , fístula pancreatocutánea 12%, (salida de 30 ml ó mas por día con amilasa sérica > 3 veces su valor normal 7 días después de la cirugía, infección de herida quirúrgica 7%, fístula biliar 2%, eventos cardiacos 3%, pancreatitis 2%, neumonía 2%, hemobilia 2%, fístula linfática 1% ulcera 1%; 2.7% requirió reintervención por complicación , la mas común fue sangrado en 9 pacientes, absceso abdominal en 7 pacientes, dehiscencia de herida en 4 pacientes. Mortalidad posoperatoria en 10 pacientes, 1%.

Las causas de muerte fueron sepsis en 4 pacientes, sangrado posoperatorio en 2 pacientes, IAM en 1 paciente, falla hepática en 3 pacientes. En 652 con adenocarcinoma periampular el diámetro medio fue de 3.0 +/- 0.1cm y el diámetro

medio de 2.6 cm.; 73% de los pacientes tuvieron ganglios positivos; en 4% el adenocarcinoma tumor fue bien diferenciado, en 59% moderadamente diferenciado, 37% pobremente diferenciado. (1,2,3,4,5)

En un estudio que incluyó 405 adenocarcinomas de cabeza de páncreas, la supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 64%, 27% y 18% respectivamente. De estos pacientes con márgenes negativos la supervivencia a 5ª fue de 23%; esta cifra disminuyó a 7% con márgenes positivos. Los pacientes con ganglios negativos la SV a 5ª fue de 32% comparado al 14% con ganglios positivos. 64 pacientes presentaron ambos, márgenes y ganglios negativos y la SV a 5ª fue de 80%, 49 y 41% respectivamente. La supervivencia media fue de 33 meses. Por otro lado, los otros tres tumores periampulares presentaron una SV a 5ª para colangiocarcinoma fue de 22% (24 meses en promedio), para cáncer ampular 39% (44 meses en promedio) y cáncer duodenal 52% (no registrada en meses). Las modificaciones más serias reportadas incluyen la pancreaticoduodenectomía con preservación de píloro (PDPP) descrita por Watson en 1944. Esta técnica fue introducida por Traverso y Longmire en 1970's para pancreatitis crónica. Estudios prospectivos controlados y multicéntricos no encontraron diferencias significativas en ambos procedimientos, cierta diferencia limítrofe en cuanto a menor tiempo quirúrgico, radicalidad y pérdida de sangre en la de Traverso. Ambos procedimientos son efectivos para el tratamiento del cáncer pancreático. Sin embargo la operación de Whipple se realiza en ocasiones a pacientes con lesiones benignas como pancreatitis crónica y tumores benignos de la cabeza de páncreas.

El procedimiento de Whipple laparoscópico se encuentra en experimentación en centros y pacientes seleccionados con pancreatitis crónica, tumores quísticos y tumores de células de los islotes pancreáticos, y ampulomas. La operación de Whipple por vía laparoscópica se realiza utilizando a laparoscopic hand-access device (4,5,6,7)

En un **estudio en la Universidad de Loyola**, se analizaron 51 pacientes con adenocarcinoma ampular tratados con PD, (25 hombres, 26 mujeres), media 69 años, (rango 38-90ª). Tiempo operatorio promedio 6 hrs. (rango 4-12 hrs.),

promedio de sangrado 800 ml., (rango 350cc – 7500ml), mortalidad de 2%, 27 pacientes eran ganglios negativos, 34 casos fueron T1/T2 y 23 fueron bien diferenciados. Media de seguimiento de pacientes aun vivos 42 meses (rango 2-147 meses), sobrevida global especifica de enfermedad a 5 años 58%. Sobrevida a 5 a 78%, (21/27) en pacientes con nodos negativos. 73% (25/34) para pacientes T1/T2 y 76% (17/23) para los tumores bien diferenciados comparado con un 25% para ganglios positivos, 8% para T3/T4, y 36% para los tumores moderada a pobremente diferenciados ( $P < .01$ ). En análisis multivariados solo en pacientes con ganglios negativos mantuvieron significancia estadística, de todos los grupos, no hubo muertes relacionadas a la enfermedad después de 3<sup>a</sup> de sobrevida. Concluyendo que la PD es curativa en 80% de los pacientes con carcinoma ampular y con ganglios negativos y al menos se debe esperar una sobrevida a largo plazo de al menos 3 años.(2,6)

En la minoría de los pacientes que presentan **complicaciones** a una PD, (4%), continúan siendo complicaciones significativas, esto frecuentemente tiene consecuencias fatales.

En un análisis de 458 pacientes sometidos a PW en la Clínica Mayo, en un periodo de 1972 a 1994, se analizaron 16 pacientes con tumor periampular (ampular 8, páncreas 7, colédoco distal 1) y un paciente con pancreatitis crónica subsecuentemente requirieron completar pancreatectomía. Dificultades posoperatorias posterior a la pancreaticoduodenectomía y las indicaciones de re exploración fueron multifactoriales; fístula:8, pancreatitis:7, sangrado:1; la resección complementaria del páncreas representa difícil frecuentemente, tiempo operatorio medio 2,7 hrs, perdida sanguínea media 1897ml, representa una considerable morbilidad posoperatoria, 41% y mortalidad 24% después de completar pancreatectomía. Los pacientes que sobrevivieron a la pancreatectomía completa vivieron una media de 4 años, (rango 4m a 9.7 a), la muerte por recurrencia tumoral ocurrió en 10 de 13 pacientes. 3 pacientes viven libres de recurrencia cada uno más de 8 años posresección. Reexplorar un paciente y completar pancreatectomía después de un procedimiento de Whipple rara vez es

necesario, pero si ocurren manifestaciones clínicas secundaria a falla de la pancreaticoyeyunostomía, la intervención quirúrgica temprana puede aumentar la sobrevida. (6,7,8)

La **TC** ha mostrado ser una excelente modalidad para el diagnóstico y etapificación del adenocarcinoma de páncreas, con una certeza > 90%. los pacientes sometidos a procedimiento de Whipple la TC es el estudio de elección para monitorear las complicaciones posoperatorias así como la recurrencia local y enfermedad metastásica. las indicaciones mas comunes de reintervención son hemorragia, abscesos y dehiscencia anastomótica. La tasa de complicaciones posoperatorias registradas es del 41 a 47%, la mas común es el retraso del vaciamiento gástrico temprano ocurre en el 19-23% de los pacientes, manifestándose en la CT distención del estómago o del remanente gástrico con reducción de la salida gástrica y dilatación de intestino proximal; la segunda complicación mas frecuente es la fístula pancreática, ocurre arriba del 17% de los pacientes y ocurre comúnmente en procedimientos de masa periampulares, el diagnóstico clínico se realiza detectando >50 ml. de amilasa en el fluido de drenaje o después del 10º día de posoperatorio. El tratamiento no necesariamente requiere cirugía. Otras complicaciones inmediatas menos comunes incluye infección de herida 9-10%, dehiscencia de herida quirúrgica, absceso abdominal, dehiscencia de anastomosis ocasionando peritonitis y pancreatitis, complicaciones vasculares son poco comunes como lesión de arteria hepática, trombosis de vena porta e infarto esplénico.(7,15)

El **ultrasonido intraoperatorio** provee especial resolución pancreática superior a la TC, IRM y Ultrasonido transabdominal. Este ensayo pictórico puede visualizar procesos pancreáticos benignos y malignos incluyendo los siguientes: adenocarcinoma ductal del páncreas, pancreatitis, tumores endócrinos, neoplasia quística mucinosa, intraductal papillary mucinous neoplasm, cistadenoma seroso y tumor pseudopapilar sólido; el uso del US intraoperatorio en situaciones quirúrgicas específicas están en discusión, como las siguientes: insulinomas que no son detectables preoperatoriamente, identificación del conducto pancreático

para planeación de la disección para pancreatitis crónica (ej.: procedimiento de Puestow), para resección del tumor y propósitos de estadificación en enfermedad maligna. (7,8,15)

PD puede ser una operación difícil, no sólo durante la resección, sino durante la reconstrucción. Usualmente, estos problemas están relacionados a condiciones locales del órgano/tejido, como un diámetro pequeño del conducto biliar o del conducto pancreático, tejido pancreático friable, anormalidades vasculares, etc. La reconstrucción puede ser problemática por inestabilidad hemodinámica del paciente durante la cirugía (subsecuente a hemorragia masiva), ó en aquellos casos poco usuales donde se pospone o retrasa la reconstrucción para salvar la vida del paciente. (8,9)

## **ENTIDADES ESPECIALES**

*Los tumores papilares mucinoso intraductal (IPMT) del páncreas fue descrita como una entidad distinta en 1982; la extensión de la resección quirúrgica es controversial. En un estudio retrospectivo escandinavo en 2009, se revisó 12 pacientes con diagnóstico de IPMT, 10 pacientes presentaron síntomas de pancreatitis crónica. Dos pacientes fueron irreseccables por metástasis hepáticas diagnosticadas por biopsia. 9 pacientes se trataron con pancreatectomía total y uno con pancreaticoduodenectomía; examen histológico mostró 8 carcinomas no invasivos y 2 invasivos, en 6 casos se encontró cambios intraductales con extensión multifocal, afectando la mayoría o el páncreas completo. No hubo mortalidad perioperatoria, 6 pacientes están vivos al momento del seguimiento sin recurrencia y 4 pacientes murieron, dos de ellos con recurrencia. IPMT representa un subgrupo de neoplasias del páncreas con pronóstico favorable y la resección quirúrgica consiste en remover todo el foco de displasia. En casos con dilatación difusa del conducto pancreático principal, debe esperarse que la diseminación ductal compromete todo el sistema y la pancreatectomía total es el procedimiento de elección.*(10,1,12,13,14)

El *tumor sólido pseudopapilar del páncreas (SPT)* es de bajo grado de malignidad, el cual se observa infrecuentemente en mujeres adolescentes y adultos jóvenes, presentación de masa en páncreas bien delimitada desde el primer reporte por Frantz en 1959. la resección quirúrgica completa es curativa en la mayoría de los casos, el procedimiento de Whipple se realiza con mínima morbilidad cuando su localización es en cabeza de páncreas. (14,15,16,17,18,19)

Los *tumores neuroendocrinos del páncreas y duodeno* representan un reto diagnóstico y tratamiento. La cirugía agresiva representa el tratamiento antitumoral eficaz pero rara vez se realiza debido a la morbilidad y mortalidad. En un estudio de la Universidad de California, San Francisco, pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de páncreas y duodeno que fueron llevados a cirugía entre 1997 y 2002. 20 pacientes, 11 hombres y 9 mujeres, de los cuales 10(50%) fueron gastrinoma, 1 insulinoma, los restantes fueron tumores no funcionales. 2 con NEM tipo I y 1 con VHL. la media de edad fue de 55a (rango 34-72a). En 10 pacientes (50%), los tumores eran irresecables por imagen debido a metástasis hepáticas bilobulares (n=6), invasión a VMS (n=3) y metástasis nodal extensa (n=1); Los tumores fueron removidos extensamente en 15 pacientes (75%). Los procedimientos quirúrgicos incluyeron 8 PD, 3 pancreatectomías totales, 9 pancreatectomías distales, 3 enucleaciones tumorales en cabeza de páncreas. Reconstrucción de la VMS se realizó en 3 pacientes, resección hepática en 6 pacientes, disección ganglionar periaórtica extensa en 1. Esplenectomía en 11 pacientes, nefrectomía izq. por infiltración tumoral en 2. 18 pacientes con tumor pancreático primario, 2 tumores duodenales; los 2 pacientes con NEM tipo I tenían tumor en duodeno y páncreas; el tamaño promedio del tumor fue de 8cm (rango 0.5 - 23 cm.) de los pacientes, 14(70%) tenían metástasis ganglionares y 8(40%) metástasis hepáticas. la estancia hospitalaria promedio fue de 11.5 días. seis pacientes (30%) presentaron complicaciones posoperatorias, la incidencia de fístulas posoperatorias fue significativamente mayor en las enucleaciones (P=.04). muertes operatorias cero. media de seguimiento fue de 19 meses. 18 pacientes (90%) viven, 2 muertes por progresión tumoral, 12(60%) están libres de

enfermedad. La tasa de SVG actualizada es 80% a 5 años, la tasa de SVLE indican que todos los tumores pueden recurrir a los 7 años de seguimiento. Estos datos sugieren que las contraindicaciones convencionales de resección quirúrgica con invasión a la VMS y ganglios o metástasis a distancia, debe reconsiderarse en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.<sup>(18,19,20,21)</sup>

El tratamiento de los *adenomas ampulares* es complicado debido a la dificultad de estadificación preoperatoria, potencial maligno y la alta tasa de recurrencia. Un estudio De la Academia de Amsterdam valoró la eficacia diagnóstica y etapificadora de la biopsia endoscópica y por endosonografía y comparó la escisión local vs. pancreatoduodenectomía en adenoma vellosos del ampulla de Vater. Fueron analizados retrospectivamente 23 pacientes, diagnosticados por biopsia endoscópica y tratados quirúrgicamente por escisión local 12 y 11 PD, entre 1984 y 1994. La PD fué asociada con mas complicaciones (7 de 11 pacientes vs. 3 de 12) y mayor estancia hospitalaria (36 vs. 18 días), posterior a resección local la escisión fue incompleta en la mitad de los pacientes. Un paciente murió posterior a PD. la biopsia endoscópica no identifico carcinoma infiltrante en 7 de los 23 pacientes. US endoscópico tuvo 44% de certeza en tumores invasivos y falsos positivos en metástasis a ganglios linfáticos en 5 de 16 pacientes. Posterior a resección local se observo una recurrencia durante el seguimiento y una muerte por recurrencia. Por lo que se concluye que el diagnóstico y etapificación de los adenomas ampulares por biopsia endoscópica y US es poco fiable. La resección local mostró una alternativa viable en pacientes cuya condición general no les permite ser llevados a un procedimiento de Whipple.<sup>(21,22,23)</sup>

La enfermedad irresecable por procedimiento de Whipple o pancreatectomía total pero no metastásica la radioterapia (RT) puede ser una modalidad de tratamiento que incluye radioterapia de rayo externo (EBRT) con o sin quimioterapia (QT), con 5 FU, Radioterapia intraoperatoria (IOERT), y mas recientemente tele terapia con nuevos agentes QT como radio sensibilizador.

Se ha demostrado en estudios controlados que mejora la supervivencia (SV) de los pacientes irresecables con enfermedad localmente avanzada comparado con RT ó QT sola. La tasa más favorable de duración de la SV media y la SV a dos años para EBRT + 5 FU fué aproximadamente 10 m y 12% respectivamente. La selección de pacientes es importante en esta modalidad de tratamiento debido a la baja tolerancia de las estructuras del abdomen superior (hígado, bazo, intestino, columna) a la EBRT. La dosis total es de solo 45 – 54 Gy en 25 a 30 fracciones.

Se ha intentado mejorar el control local con RT intraoperatoria y boost con implantes de  $I^{125}$  y QT – RT con 5 FU; sin embargo no se ha visto gran mejoría en la SV debido a la condición de la enfermedad a distancia.

Actualmente se cuenta con nuevas drogas citotóxicas como Gemcitabine y paclitaxel concomitantemente con teleterapia con mejoría en el control locoregional. Estudio de Taiwan, 34 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado comparo RT (50.4 a 61.2 Gy) con 5 FU vs gemcitabine como radiosensibilizador, la tasa de respuesta objetiva de gemcitabine y RT fue de 50% y solo 13% para los que recibieron 5 FU, la SV media fue substancialmente mejor usando gemcitabine comparado con 5 FU (14.5 meses vs 6.7 m,  $P = .027$ ), sin aumento de la toxicidad en el grupo de gemcitabine. En un estudio fase II de grupo B de cáncer y leucemia, evaluo en paciente con cáncer de páncreas reporto con toxicidad GI G3 – 4 y la SV media fue solo de 8.5 meses. La selección de los pacientes debe ser optima de por el impacto en el status del paciente, ya que se ha visto incremento de la toxicidad en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, así como emplear técnicas de reducción de campo de radiación o bien RT conformal. No se conoce aun un esquema estándar de manejo, se requiere estudios complementarios.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la morbimortalidad del procedimiento de Whipple en el HJM

### **8.1 OBJETIVO ESPECIFICO:**

Determinar la frecuencia del procedimiento de Whipple en la unidad de oncología del HJM

Determinar la mortalidad del procedimiento de Whipple en la unidad de oncología del HJM

Determinar la morbilidad del procedimiento de Whipple en la unidad de oncología del HJM

### **9.- PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS:**

No necesaria por ser un estudio descriptivo

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Todos los pacientes sometidos a procedimiento de Whipple realizados en la unidad de oncología del HJM en el periodo comprendido de el 1 de junio del año 1999 al 31 de junio del año 2009.

### **11.- DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Descriptivo, retrospectivo.

### **12.- MATERIAL Y METODOS:**

#### **12.1.- CRITERIOS DE ENTRADA (INCLUSION Y NO INCLUSION)**

Todos los pacientes sometidos a procedimiento de Whipple en la unidad de oncología en el periodo comprendido del 1 de junio del 1999 al 30 de junio del 2009.

Todos los pacientes que cuenten con expediente clínico completo

Pacientes independientemente del diagnostico fueron sometidos a procedimiento de Whipple

Pacientes no manejados previamente

#### 12-2.- CRITERIOS DE SALIDA: (EXCLUSION Y ELIMINACION)

Todos los pacientes sometidos a procedimiento de Whipple fuera del periodo comprendido del 1 de junio del año 1999 al 30 de junio del año 2009.

Todos los pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

Pacientes con manejo previo fuera del hospital.

## RESULTADOS

Se analizaron 29 expedientes de pacientes sometidos a procedimiento de Whipple obteniendo los siguientes resultados:

12(41.4%) pacientes del sexo masculino, 17(58.6%) del sexo femenino, la media de edad fue de 57.6<sup>a</sup> para enfermedad maligna, 38.2<sup>a</sup> para enfermedad benigna.

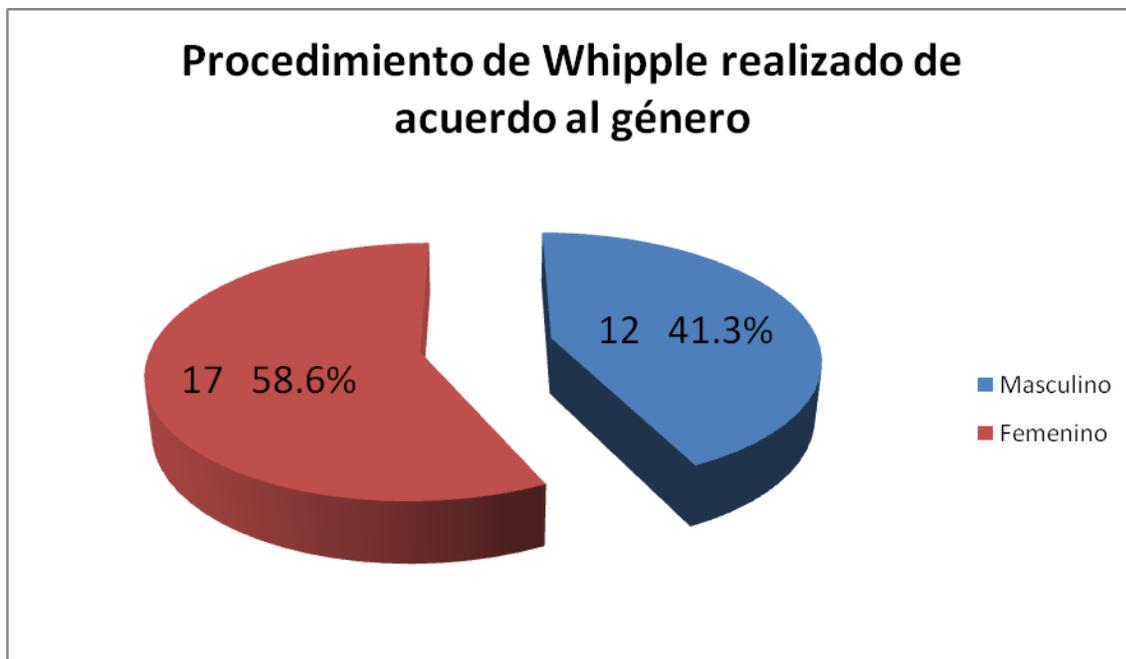


Fig 1.- Distribucion de procedimientos de Whipple realizados de acuerdo al género.

La distribución de acuerdo a edad, predominó el rango de 51-60 años 9 (31%), siguiendo en frecuencia el rango de 41 a 50<sup>a</sup> y 61 a 70<sup>a</sup> el 21% cada uno, los extremos de edad, menores de 30<sup>a</sup> y el rango de 71 a 80<sup>a</sup> representó el 10% cada uno. Relación H:M 1 a 1.4

Rango de edad	< 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80
# de pacientes	3 (10%)	1 (2.9%)	6 (21%)	9 (31%)	6 (21%)	3 (10%)

Tabla 1.- Pacientes sometidos a procedimiento de Whipple por grupos de edad.

En cuanto a localización anatómica el ámpula de vater represento 16 (55%) pacientes, páncreas 7 (24%), duodeno 5 (17%) y colédoco 1 (2.9%) , ver grafica 2

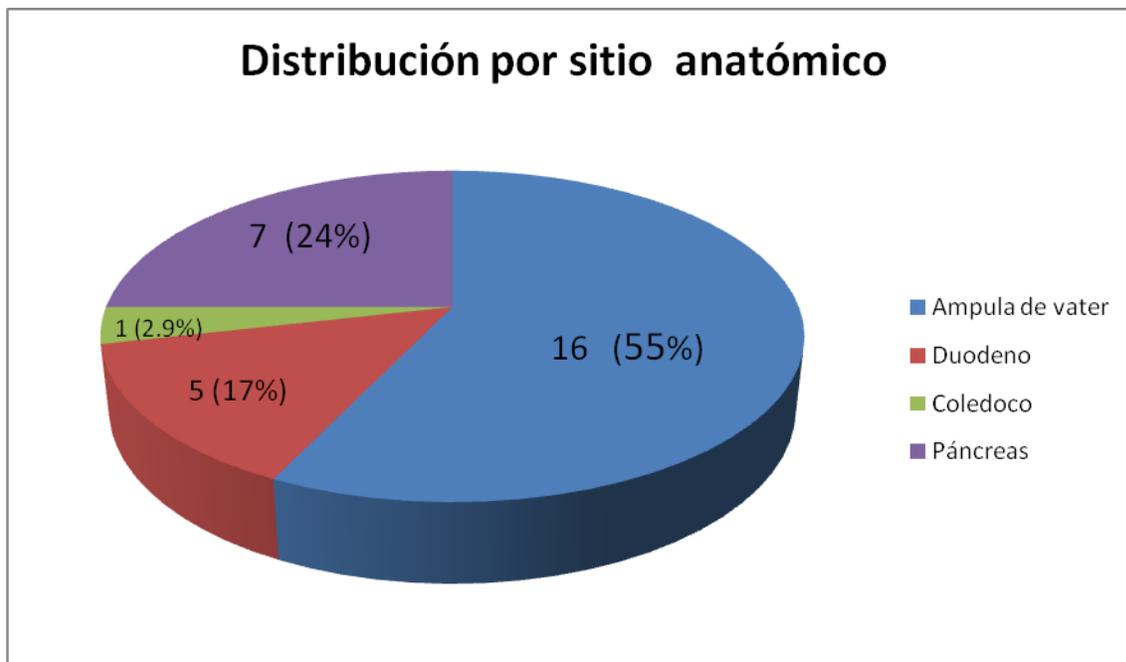


Fig. 2.- Distribución de pacientes sometidos a procedimiento de Whipple por presentación anatómica.

Se realizaron 19 (66%) procedimientos de Whipple clásico (PD) y 10 (34%) pancreatoduodenectomias preservadoras de píloro (PDPP).

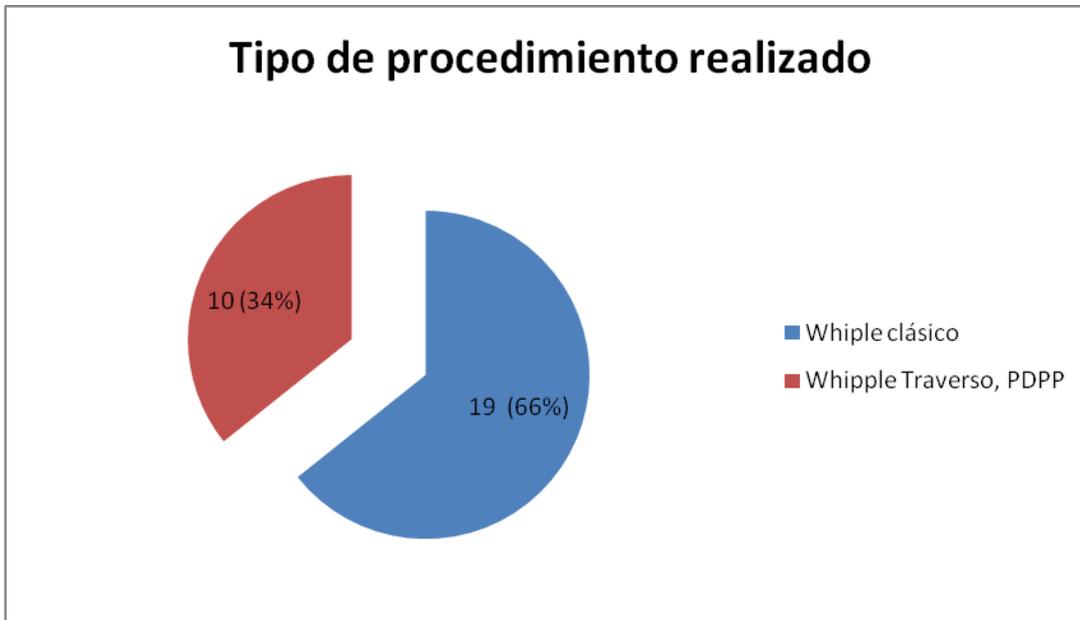


Fig. 3.- Distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de procedimiento

Se diagnosticaron 5 tumores benignos, 4 (80%) tumor pseudopapilar solido del páncreas (potencial maligno incierto) y 1 (20%) neoplasia quística del páncreas. Los restantes 23 tumores fueron de origen maligno, 15 (65%) adenocarcinoma de ámpula de váter, 3 (13%) adenocarcinomas de duodeno, 2 (9%) adenocarcinomas de páncreas, y 1 (4.3%) colangiocarcinoma. 1 linfoma de duodeno, 2 GIST de duodeno, 1 paciente presento un adenocarcinoma de ámpula de váter y un tumor neuroendocrino de duodeno en la misma pieza quirúrgica ambos EC I, un paciente adenocarcinoma metastásico de colon ascendente, la distribución de los tumores malignos de acuerdo a origen embriológico, epiteliales 21, hematológicos 1, mesenquimatosos 2.

### PW, distribución de acuerdo al tipo histológico

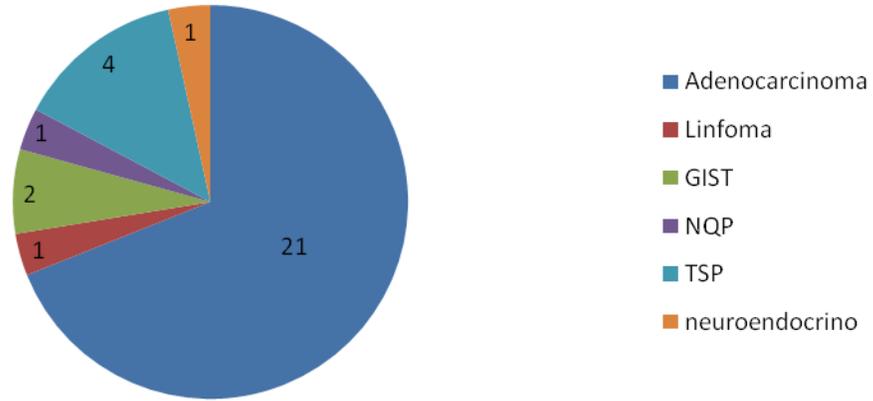


Fig. 4.- distribución de pacientes sometidos a PW de acuerdo a la estirpe histológica en la pieza de patología. GIST: tumor del estroma gastrointestinal, NQP: neoplasia quística del páncreas, TSP: tumor sólido del páncreas.

Las reconstrucciones fueron pancreatoyeyunoanastomosis en el 100%, 25(86%) termino-terminales y 4(14%) termino-laterales. Cistoyeyuno 12 (41.4%) y hepatoyeyuno TL 17 (58.6%); gastroyeyuno en Y de Roux 12 (41%), gastroyeyuno en asa continua 7 (24%), piloroyeyuno asa continua 1(2.9%), piloroyeyuno en y de roux 9 (31%), yeyunostomias 13 (49%), sonda en T 3 (10.3%) e ileostomías 1.

## Reconstrucción de la anastomosis pancreática en el Procedimiento de Whipple

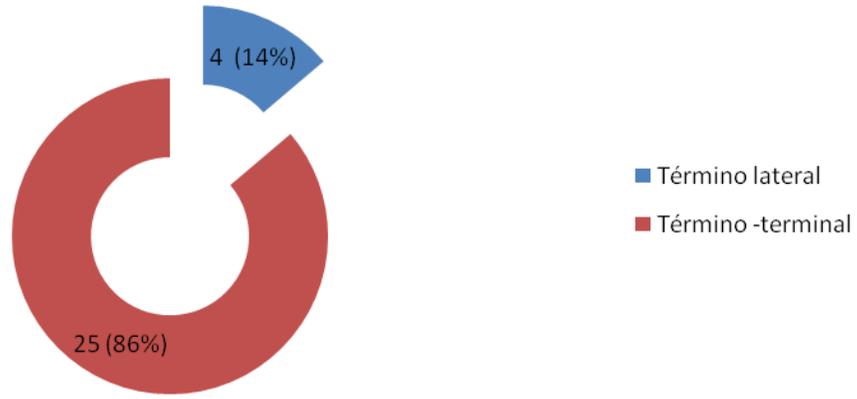


Fig. 5.- Representación esquemática de la distribución de la reconstrucción de la anastomosis pancreática en el PD y PDPP.

## Reconstrucción de la anastomosis biliar PW

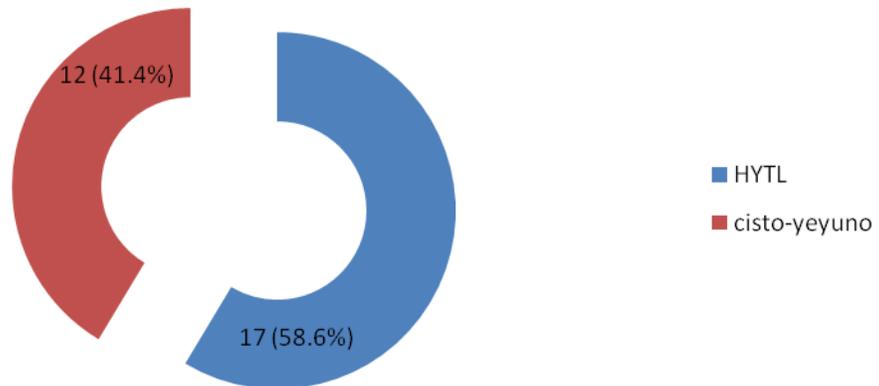


Fig. 6.- representación esquemática de la reconstrucción biliar en la PD y PDPP. HYTL: hepatoyeyuno termino lateral.

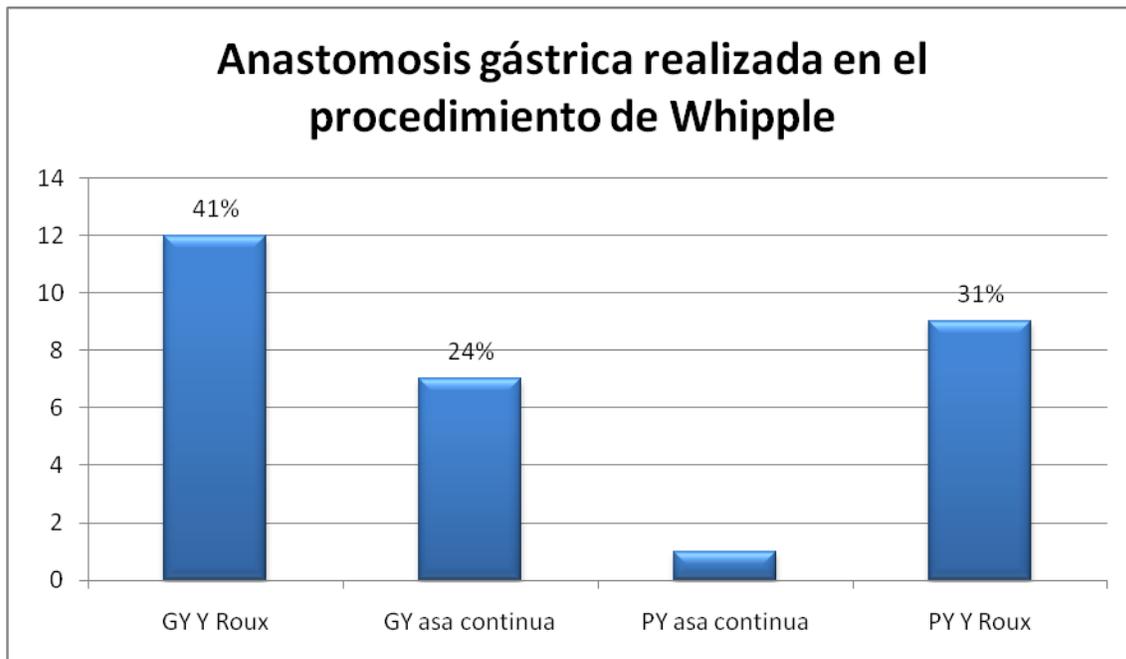


Tabla 2.- Variantes de la reconstrucción gástrica de acuerdo al pancreatoduodenectomía, clásica ó Traverso. GY: gastroyeyuno, PY: píloroyeyuno.

Los tumores malignos se etapificaron de acuerdo al sistema de clasificación TNM (tumor, node, metástasis) de la AJCC cáncer staging manual, de acuerdo al sitio anatómico del tumor, los tumores diagnosticados de ámpula de váter las etapas clínicas fueron la 1, Ib 3, Ila 7, Iib 3, III 1, IV 1; el único adenocarcinoma de duodeno fue EC IV por metástasis hepáticas no vistas por imagen; los adenocarcinomas de páncreas fueron dos, 1 Ia y 1 Ila; el único colangiocarcinoma fue EC Ia. En duodeno se presento un linfoma difuso de células pequeñas hendidas extraganglionar, tipo MALT, asociado a mucosas EC IE; Ver tabla 2.

Sitio anatómico	EC Ia	Ib	Ila	Iib	III	IV

Ampuloma	1	3	7	3	1	1
----------	---	---	---	---	---	---

Sitio anatómico	EC Ia	Ia
Páncreas	1	1

Sitio anatómico	EC Ia
colédoco	1

Sitio anatómico	EC IV	Linfoma EC IE	GIST bajo grado	Neuroendocrino EC Ia	Metastásico de cólon
duodeno	1	1	2	1	1

Tabla 3.- distribución de los tumores epiteliales de ámpula de vater, cabeza de páncreas, duodeno y colédoco de acuerdo al estadio clínico, así como estirpes raras.

El tiempo quirúrgico en promedio fue de 8.1 hrs, no hubo diferencia en cuanto a procedimiento de Whipple clásico y el de Traverso, PDPP.

La unidad de cuidados intensivos se utilizó en pacientes con comorbilidades o por tiempo quirúrgico prolongado, 10 pacientes requirieron de la UCI con estancia promedio de 3-9 días. El promedio de permanencia de la SNG fue de 9.4 días, el uso de NPT no fue rutinario solo se utilizó en pacientes con albumina limítrofe o menor de 3 en un lapso de 10.3 días en promedio, el sangrado transoperatorio promedio fue de 1,377 ml. (480 – 3,200); la estancia hospitalaria promedio fue de 15.4 días (10-34 días).

Las complicaciones quirúrgicas inmediatas se presentó en un paciente con lesión de vena mesentérica superior (VMS) reparada por el servicio de vascular.

Las complicaciones quirúrgicas mediatas predominaron las relacionadas con la herida quirúrgica, seroma o infección en 9 pacientes, STD 2, pancreatitis 1, oclusión intestinal por adherencias que requirió reintervención 1, fístula biliar 6, fístula pancreática 2 y dos pacientes con neumonía. El retraso al vaciamiento gástrico se presentó en 3 pacientes.

Las complicaciones quirúrgicas tardías se presentaron en dos pacientes (7%) con estenosis de la anastomosis hepato-yeyunal y gastroyeyuno respectivamente. La morbilidad operatoria se presentó en el 75% de los pacientes estudiados.

<b>Inmediatas</b>	Lesión vascular (1)					
<b>Mediatas</b>	Seroma Infección hxcx (9)	STD (2)	Pancreatitis (1)	Oclusión intestinal (1)	Fístula biliar (6) Pancreática (2)	Retraso del vaciamiento gástrico (3)
<b>Tardías</b>	Estenosis anastomosis (2)					

Tabla 4.- Complicaciones posoperatorias de acuerdo al tiempo de presentación relacionadas al procedimiento de Whipple

El tratamiento adyuvante se empleó en los pacientes con ganglios positivos, infiltración a órganos vecinos, permeación linfovascular y bordes positivos o cercanos, 13 pacientes recibieron adyuvancia, de los cuales 4 pacientes recibieron RT-QT concomitante 4500 Gy y 5 Fu como radiosensibilizador, 2 de ellos se perdieron, una paciente está viva a 7<sup>a</sup> m de control y un paciente progresó a los 10 m y se encuentra en cuidados paliativos. 8 pacientes fueron tratados con Rt-QT concomitante 4500 a 5000 Gy y 5 Fu y MMC como radiosensibilizador, 3 pacientes se vigilaron 2 años y se perdieron, 4 vivos a 2<sup>a</sup>, 4 m, 4 m, y 3 m de seguimiento respectivamente, una paciente recayó a los 6 m, está viva en cuidados paliativos; un paciente recibió RT sola por bordes positivos se encuentra a 6<sup>a</sup> m de control vivo.

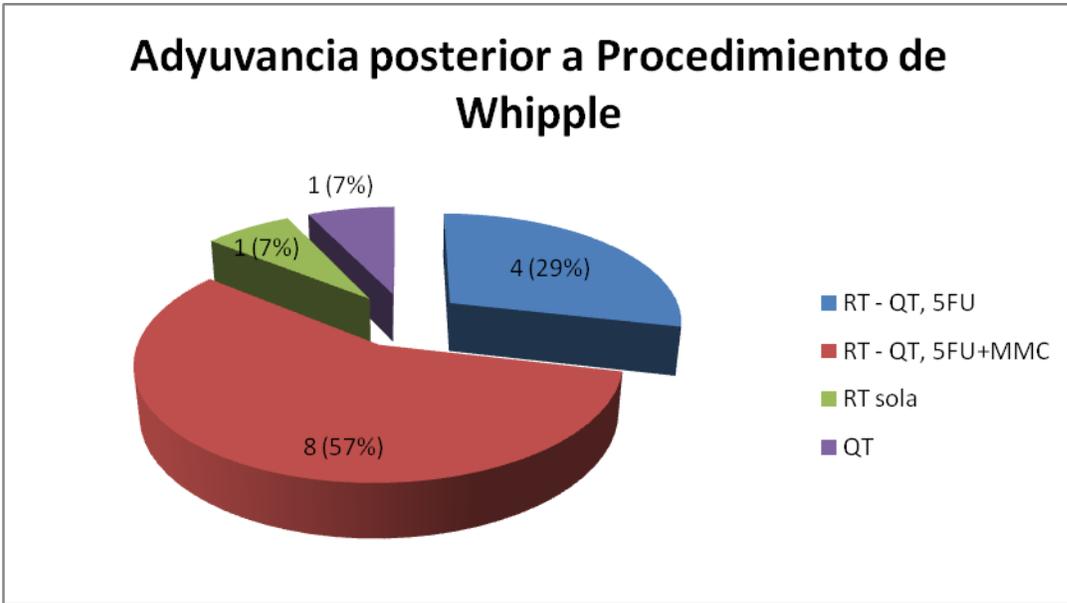


Fig 7.- Adyuvancia recibida en los pacientes posoperados de procedimiento de Whipple. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. 5FU: 5- Fluorouracilo, MMC: Mitomycina C.

La vigilancia fue regular en 16 pacientes, 8 se perdieron, 6 pacientes recayeron en menos de un año y se documentadas 6 muertes tardías por progresión de la enfermedad.



Fig. 7.- Resultados del seguimiento de los pacientes operados de procedimiento de Whipple.

La mortalidad relacionada al procedimiento, definida como la que se presenta en la primer semana de la cirugía, represento el 6.8% (2).

## DISCUSION

El presente estudio demostró que el procedimiento de Whipple en nuestro hospital es seguro, aunque la morbilidad es elevada, la mortalidad esta dentro de rangos reportados en la bibliografía mundial. La relación H:M se desplaza hacia el segundo grupo, contrario a la relación reportada. El rango de edad mas frecuente osciló de 51 a 60 años (31%), con una media de edad de 57.6<sup>a</sup> para enfermedad maligna, 10 años menos que lo reportado en la bibliografía mundial. Los síntomas principales fueron ictericia, perdida de peso y dolor abdominal , todos fueron evaluados con una TC helicoidal perfusoria con cortes finos al páncreas.

El procedimiento de Whipple se realizó en enfermedad maligna y benigna. Como esta descrito en la literatura se realizó un procedimiento de Whipple de carácter urgente por lesión de duodeno durante una hemicolectomia derecha por adenocarcinoma de colon moderadamemnte diferenciado que infiltraba duodeno (metastásico) represento el 2.9 % de los pacientes. Se encontró entidades histológicas raras ó menos frecuentes como el GIST que representó dos pacientes (6.8%) y 1 caso (2.9%) de linfoma que recibió adyuvancia con 4 ciclos de CHOP. Raramente, se encontró en una pieza quirúrgica dos primarios, un adenocarcinoma en ámpula de váter y un tumor neuroendócrino en duodeno el primero EC la, suficientemente tratados. Se han realizado estudios fase III comparando pancreatoduodenectomía clásica y la PDPP, los cuales no se encuentra diferencia estadísticamente significativa, aunque con número reducido de pacientes, no encontramos mayor diferencia nosotros.

La adyuvancia estándar recibida en nuestros pacientes es la descrita en la bibliografía, representado RT con 5 FU y RT con MMC mejorando el control locoregional y la recaída a distancia. El número de pacientes es limitado para comparar el beneficio de la adyuvancia en este trabajo sin embargo los pacientes que la recibieron están vivos en su mayoría. La mortalidad posoperatoria relacionada al procedimiento de Whipple fue de 7.4% (2 pacientes) lo cual habla de rango de seguridad del procedimiento, aunque la morbilidad se ha visto

afectada sin embargo, se han tratado medicamente las complicaciones mediatas con resultados exitosos. Es necesario continua acumulando experiencia en el manejo de estos pacientes y contar con mejores recursos en el manejo como disponibilidad de una unidad de terapia intensiva en el posoperatorio inmediato, nutrición parenteral, estudios de imagen en la detección temprana de las complicaciones y la educación medica continua para el diagnostico temprano de estos tumores y así impactar en la sobrevida.

## **CONCLUSIONES**

- 1.- Se operaron 29 pacientes de procedimiento de Whipple , 12 hombres y 17 mujeres.**
- 2.- El procedimiento de Whipple clásico se realizó en 19 pacientes, la pancreatoduodenectomía preservadora de píloro modificada por Traverso en 10 pacientes.**
- 3.- La estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma en 21 pacientes (72.4%).**
- 4.- La reconstrucción de las anastomosis más realizada en este centro es en Y de Roux.**
- 5.- La morbilidad se presentó en el 75% de los pacientes y la mortalidad en el 7%.**
- 6.- El procedimiento de Whipple debe ser realizado en pacientes bien seleccionados y en manos experimentadas.**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- DeVita, Hellman and Rosenberg's: CANCER, PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY. 8ª edición. Philadelphia, USA. Lippincott W & W, 2008;1086-1113.
- 2.- Brown, kimberly, Tompkins y col. PANCREATICODUODENECTOMY IS CURATIVE IN THE MAJORITY OF PATIENTS WITH NODE NEGATIVE AMPULLARY CANCER. Archives of Surgery , 140(6):529-533, june 2005. Loyola, University Medical Center
- 3.- Cahen, Fockens, De Wit y col. LOCAL RESECTION OR PANCREATICODUODENECTOMY FOR VILLOUS ADENOMA OF THE AMPULA OF VATER DIAGNOSED BEFORE OPERATION. British Journal of surgery. 84(7):948-951, july 1997. Department of surgery, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands
- 4.- Cameron, Riall, Coleman y col. ONE THOUSAND CONSECUTIVE PANCREATICODUODENECTOMIES.. Annals of Surgery 2006; 244: 10-15, LW & W. Johns Hopkins Hospital
- 5.- Crist, David W. Sitzzman, James V. y col. IMPROVED HOSPITAL MORBIDITY, MORTALITY AND SURVIVAL AFTER THE WHIPPLE PROCEDURE. Annals of Surgery. 206(3):358-365, September 1987.
- 6.- Farley, Schwall, trede y col. COMPLETION PANCREATECTOMY FOR SURGICAL COMPLICATIONS AFTER PANCREATICODUODENECTOMY. Journal of Surgery , 83(2): 176-179, february 1996. Depto de gastroenterology and general surgery, Mayo clinic, Minnesota, British
- 7.- Johnson, Curry, Urban y col. SPIRAL CT FOLLOWING THE WHIPPLE PROCEDURE: DISTINGUISHING NORMAL POSTOPERATIVE FINDINGS FROM COMPLICATIONS. Journal of computer assisted tomography, 26(6): 956-961 2001, LW & W, Inc. , Philadelphia

8.- Khalida, Funch, Bendix y col. INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS TUMOR OF THE PANCREAS (IPMT) FOLLOW UP OF TWELVE CASES. journal of surgery : SJS, 2009, 98(1): 25-9. Surgical department Denmark, Scandinavian

9.- Khe Tran, Hans. PYLOROUS PRESERVING PANCREATODUODENECTOMY VS STANDARD WHIPPLE PROCEDURE A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER ANALYSIS OF 170 PATIENTS WITH PANCREATIC AND PERIAMPULLARY TUMORS. Ann Surgery , 2004, 240: 738-745. Depto. General surgery Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands

10.- Lin, P.-W., Lin, Y—J y col. PROSPECTIVE RANDOMIZED COMPARISON BETWEEN PYLOROUS PRESERVING AND STANDARD PANCREATODUODENECTOMY. British Journal of Surgery. 86(5):603-607, May 1999. department of Surgery, Medical college, National Cheng kung University, 138 Sheng-Li Road, Taiwan.

11.- Norton, Jeffrey, Kivlen y col. MORBIDITY AND MORTALITY OF AGRESIVE RESECTION IN PATIENTS WITH ADVANCED NEUROENDOCRINE TUMORS. Archives of surgery. 138(8):859-866, August 2003. Department of surgery, University of California, San Francisco.

12.- Sakorafas, George, friess y col. PROBLEMS OF RECONSTRUCTION DURING PANCREATODUODENECTOMY. Digestive surgery. 18(5):363-369. Department of surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minn., USA. Department of visceral 2001. and transplantation surgery, inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland.

13.- Schäfer, Müllhaupt, Clavien y col. EVIDENCE-BASED PANCREATIC HEAD RESECTION FOR CANCER AND CRONIC PANCREATITIS. Annals of Surgery, August 2002. University of Zürich, Zürich, Switzerland.

14.- Seo,Hyang-Eun, Lee y col. SOLID-PSEUDOPAPILLARY TUMOR OF THE PANCREAS. Journal of clinical gastroenterology. 40(10):919-922, nov/dic 2006.

- 15.- Shin, Lewis, Brant y col. INTRAOPERATIVE ULTRASOUND OF THE PANCREAS. *Ultrasound Quarterly*. 25(1):39-48, March 2009. LW&W, Inc.
- 16.- Toh, Davies, Dolan y col. GOOD OUTCOME FROM SURGERY FOR AMPULLARY TUMOR. *Journal of surgery*. 69(3):195-198, March 1999. Hepatobiliary and pancreatic Unit, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, South Australia, Australia. *Australian & New Zealand*
- 17.- Z'graggen, Kaspar, Strobel y col. EMERGENCY PANCREATODUODENECTOMY IN NON TRAUMA PATIENTS. *Pancreas*. 24(3): 258-263, april 2002. Department of visceral and transplantation surgery, university of Bern, Bern, Switzerland.
- 18.- Gudjonsson B. CARCINOMA OF THE PANCREAS: CRITICAL ANALYSIS OF COSTS, RESULTS OF RESECTIONS, AND THE NEED OF STANDARDIZED REPORTING. *J Am Coll Surg* 1995; 181:483-503.
- 19.- Traverso LW, Longmire WP. PRESERVATION OF THE PYLOROUS IN PANCREATODUODENECTOMY. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:959-962.
- 20.- Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. EVOLUTION AND CURRENT STATUS OF THE WHIPPLE PROCEDURE: AN UPDATE FOR GASTROENTEROLOGISTS. *Gastroenterology* 1997; 113: 983-994
- 21.- Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T y col. LONG-TERM SURVIVAL IN PANCREATIC CANCER: PYLOROUS-PRESERVING VS WHIPPLE PANCREATODUODENECTOMY. *Surgery* 1997; 122:553-566
- 22.- Sugiyama M, Atomi Y. PYLOROUS-PRESERVING TOTAL PANCREATODUODENECTOMY FOR PANCREATIC CANCER. *World J Surg* 2000; 24:66-70
- 23.- Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS y col. POSOPERATIVE MORBIDITY AND MORTALITY OF PANCREATODUODENECTOMY FOR PERIAMPULLARY CANCER. *Eur J Surg* 1996; 162:477-481