CARCINOMA PANCREATICO

Fernando Galindo

Profesor Consulto de Cirugía Gastroenterológica
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Católica Argentina

Sumario

1. Introducción
2. Epidemiología
a.Incidencia
b. Factores genéticos y hereditarios
c. Diabetes
d. Pancreatitis crónica
e. Tabaco
f. Alcohol
3. Anatomía patológica
a. Tipos de carcinoma pancreático
b, Ubicación y propagación
c. Márgenes de resección
4. Diagnóstico
a. Aspectos clínicos
b. Marcadores tumorales
c. Ecografía
d. Tomografía
e. Resonancia magnética
f. PET
g. Endoscopía y ecoendoscopía pag
h. Colangiopancreatografìa retrograda
i. Arteriografia
j. Biopsia preoperatoria
5. Recomendaciones para el diagnóstico y estudio del paciente
6. Estadificación clínica
7. Estadificación TNM y otros factores de riesgo
8. **Tratamiento quirúrgico**
a. Drenaje biliar preoperatorio
b. Laparoscopia diagnóstica
c. Resecciones. clasificaciòn
d. Tumores de cabeza pancreática. Tipos de operaciones.
a*. Pancreaticoduodenectomía standard
b*. Pancreaticoduodenectomía extendida
c*. Resecciones multiviscerales
d* Cirugía de las recurrencias y metástasis
e. Tumores de cuerpo y cola.
f. Morbilidad, mortalidad y resultados
9. Tratamiento médico
10. Características de algunos carcinomas pancreáticos poco frecuentes
11. Colofón

GALINDO F.: Carcinoma pancreático. En Enciclopedia Cirugía Digestiva, F. Galindo y colab. www.sacd.org.ar. 2019; Tomo IV: 485, pág.1-40

1. Introducción

El mejor tratamiento que se puede ofrecer hoy a los pacientes con cáncer de páncreas es la reseccion quirúrgica, pero sólo un porcentaje reducido de alrededor del 10 a 20%. se benefician de la misma. La primera pancreaticoduodenectomía efectuada con éxito y en dos etapas fue en un tumor ampular, por un cirujano alemán W. Kausch en 1909 y dado a conocer 3 años después. En 1935 Alan O. Whipple señala la experiencia, en dos etapas, también en carcinoma ampular. En 1942 se realiza la operación en una etapa. La pancreaticoduodenectomía cefálica es conocida también como operación de Whipple [(273)].

Los adelantos de la cirugía, de la anestesia, de los cuidados pre y postoperatorios llevaron a que esta operación se pudiera efectuar con márgenes de morbilidad y mortalidad aceptables en Servicios capacitados con volúmenes significativos de estos pacientes [(9,30,54,177,199)]. Esto llevó a un mayor entusiasmo por la cirugía lográndose una mejoría en los resultados. Para lograr una resección R0 se requiere de equipos entrenados multidisciplinarios, con posibilidades de tratar los casos bordeline con neoadyuvancia para incrementar las resecciones.

El desafío para la medicina sigue siendo importante, dada la poca mejoría global en los últimos 20 años de la supervivencia de 5 al 8 % [(192)]. A esto se agrega que la incidencia del carcinoma pancreático va en aumento progresivo, la sintomatología denuncia la enfermedad tardíamente y prácticamente todos mueren a causa de ella. La mejoría de los resultados habrá que buscarla en la investigación básica, en la búsqueda de biomarcadores, que contribuyan al diagnóstico y en mejorar el tratamiento.

En el presente capitulo se tratara las neoplasias malignas originadas en el páncreas exocrino ductal que es el más frecuente (90 %) y la acinar 1%..

Las neoplasias malignas no ductales no serán tratadas en este capitulo, siendo las de origen neuroendocrinas las más frecuente (10 %) seguida por la forma cistomucinosa (1,6 %), la forma mixta acinar neuroendocrina (0,8 %), y la neoplasia pseudopapilar (0,6 %),

2. Epidemiología

a. Incidencia

La incidencia estimada en Chile es de 5,5 casos por 100.000 en hombres y de 4,9 casos por 100.000 mujeres y ocupa el quinto lugar como causa de muerte por cáncer [(219)]. En Argentina la incidencia estimada es de 4,8 casos por 100.000 en hombres y 3,4 casos por 100.000 mujeres (año 2012) En tubo digestivo ocupa el segundo lugar después del carcinoma colorrectal [(195)].

En Estados Unidos el cáncer colónico ocupa el primer lugar con 48 casos por 100.000 habitantes, seguido por el páncreas con el 9, l por 100.000 habitantes (5 veces menor). Ocupa el quinto lugar como causa de muerte relacionada al cáncer [(70,185)].

Hay un incremento del cáncer de páncreas. En Estados Unidos entre 1997 y 2017 hubo un incremento del 49 % (27600 se elevo a 53670 casos) [(192).] Se espera que en el 2030 se convierta en la segunda causa de muerte por cáncer [(173)]. Todos los pacientes con cáncer de páncreas mueren por esta causa.

La distribución geográfica no es uniforme. Se observan vadriaciones raciales y étnicas (que no

Síndrome	Genes	Riesgo estimado de cáncer pancreático %
Peutz-Jeghers	STK11	11-36
Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	3,7
Poliposis adenomatosa familiar	APC	2
Pancreatitis hereditaria	PRSS1 SPINK1, CFTR	40
Cáncer pancreático familiar 1 familiar 1er. grado 2 familiar 1er. grado 3 o + familiar de 1er. grado	En Estudio	 6 8-12 40

Cuadro Nro. 1
Síndromes digestivos con incremento de riesgo de cáncer pancreático .Grover S y col. [71]

tienen una explicación). En Estados Unidos es más frecuente en negros 50 % que en blancos. En mestizos de Hawai es más alto que en los blancos [178,142,69].

b. Factores genéticos y hereditarios

El carcinoma pancreático es uno de los tumores más estudiado en su genética, bastante compleja, con anomalías cromosómicas muy extendidas, numerosas ganancias y pérdidas de segmentos de ADN y se estima un promedio superior a 60 alteraciones exóticas en cada cáncer [83,115,124,95].

Los estudios genéticos han mostrado que en el desarrollo del cáncer hay activación de genes oncogenes, de inhibición, y genes supresores de la proliferación celular; y reparadores que aseguran una buena replicación del ADN. La mutación más conocida es la del oncogén Kras y en el gen supresor p53. Activación de las mutaciones en el Kras se encuentran en el 90 % de los cánceres pancreáticos y también en secreciones pancreáticas, muestras de sangre y en adenopatías regionales. El kras ha sido encontrado en tumores benignos y en el jugo pancreático en otras patologías y se lo observa en el carcinoma pancreático al comienzo de las alteraciones genéticas [84,130]. Posteriores pasos llevan a la activación de otros genes supresores y se observa en etapas avanzadas mutaciones en p53, SMAD4, BRCA2, BRCB2, PALB2 [217,227,22] .

Alrededor de un 10 % de los pacientes tienen antecedentes familiares, lo que podría llegar a servir para detectar pacientes de riesgo [217]. Existen formas familiares de cáncer pancreático bien documentadas [131]. Estos no tendrían relación con el grupo sanguíneo ni el sistema HLA

(Human Leukocyte Antigen) y tampoco se han encontrado características específicas clínicas, histológicas o evolutivas que lo diferencien de los carcinomas pancreáticos esporádicos [69,130131]. El riesgo de cáncer de páncreas cuando se tienen familiares de primer grado afectados se encuentra incrementado; 2,49 veces para Schenk y colab. [185], 5,25 veces para Falk [53]. El riesgo se incrementa en relación al número de familiares con carcinoma pancreático, con uno afectado el riesgo es de 4,5 veces al de la población general, con 2 es 6,4 veces, con 3 es de 32 veces [108]. El mecanismo no se ha explicado todavía pero se han encontrado mutaciones en genes de reparación del ADN como BARCA2 [2,125].

Algunos síndromes digestivos se acompañan de alteraciones genéticas y un incremento del riesgo de cáncer pancreático (Cuadro Nro. 1),

Lynch y Brand estima que el 5 % de los canceres pancreáticos en Estados Unidos son hereditarios [130]. Frecuentemente son parte de síndromes neoplásicos hereditarios que comprometen al aparato digestivo y en menor proporción otros lugares no digestivos como el síndrome del cáncer hereditario mama-ovario, anemia de Fanconi y cáncer de mama, síndrome Li-Fraumeni y ataxia-telangiectasia [71],

c. Diabetes

La diabetes es frecuente en pacientes con cáncer de páncreas. La pregunta que surge es si es anterior o posterior al cáncer pancreático. No se sabe con seguridad si una diabetes previa condiciona la aparición del cáncer o es simplemente una coincidencia. La diabetes tipo 2 de larga data tendría un incremento no muy alto de 1,5 a 2 veces de riesgo de cáncer pancreático. Este riesgo frecuentemente esta asociado a la obesidad. La diabetes de corta data es consecuencia de la invasión tumoral de la glándula. La asociación de diabetes después de los 50 años con carcinoma pancreático es conveniente tenerlo presente en el diagnóstico [32].

Los pacientes diabéticos con cáncer de páncreas tienen concentraciones mayores de insulina (al revés de lo que podría pensarse) pero tienen reducida la sensibilidad periférica a esta hormona y suele mejorar la tolerancia a la glucosa después de la resección del tumor [166].

d. Pancreatitis crónica

Se debe distinguir la pancreatitis crónica hereditaria de la adquirida en vida en su posibilidad de desarrollar un carcinoma. En pancreatitis crónicas alcohólicas y no alcohólicas adquiridas, la relación no es tan clara, ya que podría ser debido al consumo de alcohol y tabaco. En este grupo la incidencia de cáncer pancreático se encuentra entre 3 a 7 % [228,146]. (Figura 1)

En pancreatitis crónica hereditaria la posibilidad de desarrollar un carcinoma es elevada entre 30 y 40 %, con un promedio de edad de 57 años al momento del diagnóstico [126,127,69].

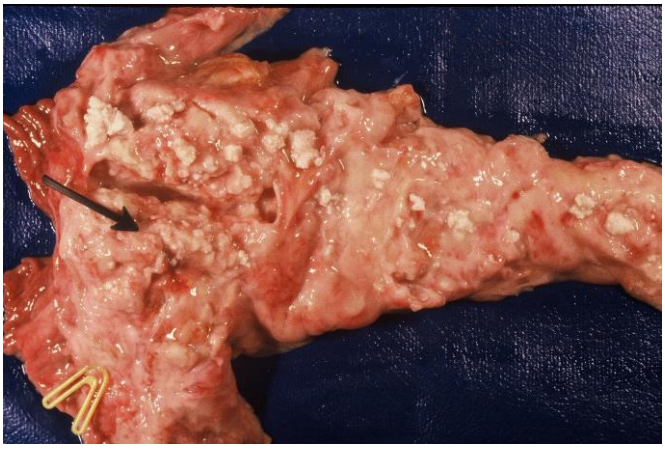

Figura Nro. 1
Severa pancreatitis crónica litiásica. Se observa un carcinoma que involucra la cabeza.

TUMORES MALIGNOS NO ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS
CARCINOMA DUCTAL (90% de todos los casos) Carcinoma mucinoso no quístico Carcinoma con células en anillo de sello. Carcinoma adenoescamoso Carcinoma anaplásico o indiferenciado Carcinoma indiferenciado de células gigantes (símil osteoclasto) Carcinoma mixto ductal endocrino **CISTOADENOCARCINOMA SEROSO** **CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO** Cistoadenocarcinoma mucinoso invasivo Cistoadenocarcinoma mucinoso no invasivo **CARCINOMA MUCINOSO PAPILAR INTRADUCTAL** **CARCINOMA DE CELULAS ACINARES** Cistoadenocarcinoma de células acinares Cistoadenocarcinoma mixto acino-endocrino. **PANCREATOBLASTOMA** **CARCINOMA SEUDOPAPILAR SÓLIDO** **OTROS TUMORES** Tumores no epiteliales Tumores secundarios

Cuadro Nro. 2
Tumores malignos pancreáticos de origen no endocrino (WOH).

La enfermedad se manifiesta a edades muy tempranas y algunos casos en la niñez, y se han reconocido algunas mutaciones genéticas en PRSS1 y en el cation tripsinógeno [298,126,127]

e. Tabaco

El riesgo de carcinoma pancreático en los fumadores se encontraría incrementado alrededor de dos a seis veces y estaría también en relación a la cantidad de tabaco y la duración del vicio [69,67].

f. Alcohol

Su relación con la pancreatitis crónica es clara, no así con el cáncer pancreático en donde los resultados son contradictorios. Tavani y colab. consideran que el alcohol no modifica en forma apreciable el riesgo de cáncer pancreático [206].

g. Obesidad

Numerosos estudios consideran a la obesidad como un factor que incrementa el riesgo de cáncer

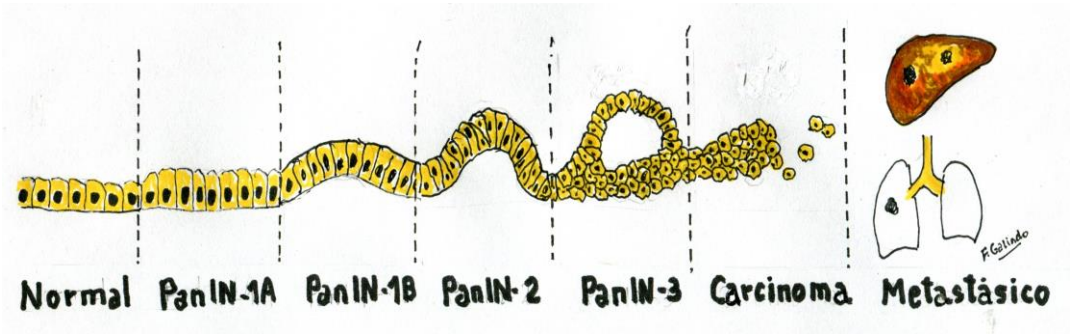

Figura Nro. 2
Esquema del desarrollo oncológico del carcinoma pancreático partiendo de un epitelio normal pasando por neoplasia intraepitelial (PanIn de bajo y alto grado) y llegar a carcinoma invasivo. Proceso que se inicia con el gen Kras seguido por las alteraciones de múltiples genes (CDKN2, TP53, SMAD4, DPC4, BRC2) y otras alteraciones que se dan en el estroma.

pancreático [175,29,165,230]. El aumento del índice de masa corporal se acompaña de un incremento 10 a 14% por cada 5 Kg. / m2.de incremento [62,12]. El incremento de la población con obesidad contribuye a un aumento de la incidencia del carcinoma pancreático [230]. Por otra parte, la supervivencia de los obesos con cáncer pancreático es menor en relación a los que no lo son [132].

3. Anatomía patológica

a. Tipos de carcinomas pancreáticos

Las neoplasias malignas del páncreas se pueden originar en la parte, exocrina, endocrina y otros tejidos conjuntivos que forman parte de la glándula. El páncreas tiene una histopatología muy variada y rica en detalles que sorprende cuando lo comparamos con cualquier otro órgano En la cuadro Nro. 2 se detalla las variedades de tumores malignos exocrinos conocidos. Las variedades quísticas: cistoadenocarcinomas, tumor papilar quístico y sólido, intraductales mucinosos, son tratados en el capítulo de Tumores Quísticos del Páncreas.

Este capítulo trata el carcinoma del páncreas. . En la práctica corriente se entiende como tal el de origen ductal, ya que el 90 % tienen este origen.

Las neoplasias originadas en los acinos representan menos del 1 % Por último tenemos alrededor de un 10 % de formas anatomopatológicas dentro de los ductales pocos frecuentes, como ser el carcinoma adenoescamoso, el oncocítico, de células gigantes. No obstante debemos señalar que hay tumores malignos de origen no precisado como el pancreatoblastoma cuya incidencia es inferior al 1 %. Este tumor afecta más a niños que a adultos. La patogenia es desconocida, genéticamente y clínicamente se diferencia del ductal. Se lo encuentra asociado a otras alteraciones genéticas, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann y la poliposis adenomatosa familiar [1].

Se considera que la mayoría de los carcinomas pancreáticos se originan en lesiones microscópicas menores a 5 mm, que se las denomina panIN (páncreas intracanaliculaar). Se describen tres tipos: panIN1, panIN2 y panIN3 (Fig. Nro. 2).

El pnIN1 se distingue por células columnares y núcleos pequeños redondos basales y mucina supranuclear, sería una displasia de bajo grado y se distinguen en A y B. El A tiene el epitelio más plano y el B una estructura papilar o micropapilar.
El PanIN2 es una displasia de grado intermedio con epitelio de atipía celular leve o moderada.
El panIN3 se considera una displasia de alto grado (carcinoma en situ) [78,80].

Los tejidos que rodean al carcinoma pancreático gravitan en el crecimiento tumoral, principalmente a través del desarrollo vascular (angiogénesis), subtipos de fibroblastos (incluyendo las células estrelladas) y cambios inmunológicos. Las células estrelladas con poder desmoplásico contribuyen al desarrollo del cáncer pancreático, estimulan la proliferación de células cancerosas, inhiben la apoptosis de células cancerosas, y promueven metástasis [8,14,234].

b. Ubicación y desarrollo local

La cabeza del páncreas es la zona mas afectada por el cáncer ductal con el 60%. Le sigue el cuerpo con el 15 % y la cola con el 5%. Un 20 % corresponde a canceres que se encuentran extendido en dos de estas regiones o en todo el páncreas [58].

Los carcinomas de cabeza en su desarrollo local invaden el colédoco intrapancreático y menos frecuentemente el duodeno. Generalmente en una etapa posterior invaden vena porta y o mesentérica superior. Los carcinomas de cuerpo y cola localmente invaden los vasos esplénicos, el mesocolón, colon y el estómago.

La propagación se efectua por vía linfática, sanguínea y nerviosa. La invasión linfática se realiza en primer lugar a los ganglios peripancreáticos y retropancreáticos. En su progresión invaden ganglios infra y suprapilóricos, hilio hepático, arteria hepática, ganglio de la raíz de la mesentérica, ángulo duodenoyeyunal y primeras asas del mesenterio. Hacia la parte posterior puede haber invasión directa y a los ganglios retroperitoneales.

Las metástasis más frecuentes por vía sanguínea se encuentran en hígado, seguido por los pulmones. Con menos frecuencia se encuentran metástasis suprarrenal, renal, ósea, cerebral y cutánea.

Una característica biológica del carcinoma pancreático es su crecimiento neurotrópico que lleva a una invasión neural temprana y que se comporta como un factor pronóstico independiente siguiendo los plexos nerviosos que rodean los vasos sanguíneos vecinos: vena mesentérica porta y en la arteria mesentérica superior [239]. La invasión linfática (Linfangiogénesis tumoral) se considera que precede a la invasión de los plexos nerviosos [34].

c. Márgenes de resección en piezas quirúrgicas post-pancreticoduodenectomía

Para evaluar los márgenes de resección se toman en consideran tres zonas: de la vena porta y mesentérica superior o ranura venosa mesentérico-portal, margen de la arteria mesentérica superior, y el margen posterior (Fig. Nro. 3). El estudio se completa con el cuello pancreático, conducto biliar y los márgenes intestinales. Se toma en consideración la menor medida sin neoplasia en los márgenes. El margen mas comprometido es el de la ranura mesentérico-portal [47].

La apreciación de los márgenes por el cirujano debe ser siempre seguida por el estudio histopatológico. Hay un incremento del R1, entre 30 a 50 %, después del estudio patológico de los

márgenes. Se considera que el compromiso de los márgenes es un factor independiente en la disminución de la supervivencia de los operados [152,66,47].

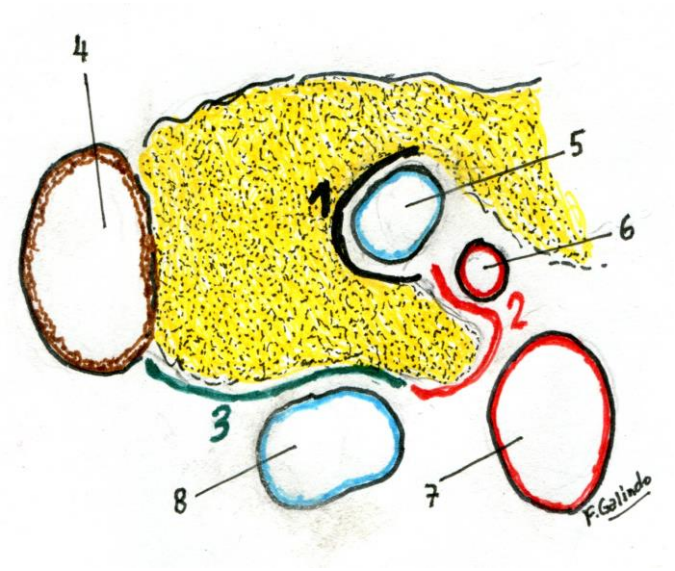

Figura Nro. 3
Pancreaticoduodenectomía cefálica. Márgenes de resección. 1) Margen mesentérico-portal, 2) Margen de la arteria mesentérica superior, 3) Margen posterior, 4) duodeno, 5) Vena porta, 6) Arteria mesentérica superior, 7) Aorta, 8) Vena cava inferior.

Hay consenso creciente de la importancia de los márgenes sanos, pero no hay consenso sobre cuando se considera un margen sano. Algunos estiman que si la superficie de sección es sana es suficiente, mientras otros requieren una distancia sana de 0,5 mm a 1 mm. [137]. Por otra parte las modalidades operatorias difieren la disección de la vena porta y principalmente de la arteria hepática cuando se utiliza stapler dejando parte de tejidos [137,47].

4. Diagnóstico

a. Aspectos clínicos

La mayor parte de los tumores ubicados en la cabeza se exteriorizan clínicamente cuando sobrepasan los 2 cm. de diámetro y en cuerpo y cola lo hacen mas tardíamente por invasión local o metastásica. No existe ningún método por imágenes o humoral para detectarlos en una etapa presintomática. Los tumores pequeños que se detectan son frutos de estudios sistemáticos pero representan una ínfima proporción. En más de la mitad de los casos los síntomas y signos ya hacen presumir el diagnostico de carcinoma; en cambio hay casos en que hay que tener una intuición clínica para poner en marcha los métodos necesarios para llegar al diagnóstico.

La mayor parte de los tumores de cabeza de páncreas concurren por ictericia obstructiva. Esta es progresiva, indolora, agregándose el prurito con las lesiones de rascado y si no es tratado llega a la ictericia verdinica de los antiguos clínicos. La iniciación del cuadro clínico con dolor y la aparición tardía de ictericia debe hacer pensar en neoplasias originadas en el proceso uncinatus o de cuerpo invadiendo la cabeza.

Los pacientes con tumores de cuerpo y cola consultan la mayor parte por dolor epigástrico o en la región lumbar izquierda, lo que habla de su extensión y frecuente irresecabilidad.

En el momento de la consulta es frecuente encontrar anorexia y pérdida de peso. Hay una multiplicidad de otros síntomas y signos que dependen de la progresión del tumor como ser: hematemesis y o melena por invasión gástrica o duodenoyeyunal en los de cuerpo o invasión del duodeno en los ubicados en cabeza; hemorragia

debida a hipertensión portal por compromiso de la vena esplénica y o portal lo que provoca dilataciones varicosas en estómago y esófago. La obstrucción del duodeno por invasión de un tumor de la cabeza se observa en alrededor del 15 % de los pacientes en el momento de la primera consulta [59].

La vesícula es palpable en el 25 % (Signo de Courvoisier) y frecuentemente hay hepatomegalia. En la ictericia obstructiva por litiasis no encontramos la distensión vesicular y generalmente no hay hepatomegalia.

En los cánceres avanzados puede haber ascitis, adenopatía supraclavicular, ocupación del fondo de saco de Douglas por diseminación neoplásica, rara vez metástasis cutáneas siendo la ubicación en el ombligo la más frecuente (signo de la hermana María José); aparición de tromboflebitis migratoria [146]. La pérdida de peso es frecuente considerándose que hay caquexia cuando el paciente perdió el 5 % de su peso corporal en los últimos 6 meses [74].

Una vez sospechada la existencia de una neoplasia pancreática, debe ponerse en ejecución los métodos que nos llevarán al diagnóstico. Por razones didácticas se tratarán los distintos procedimientos que pueden emplearse en páncreas, puntualizando cuando es útil su empleo para evitar el uso indiscriminado que lleva a aumentar los costos innecesariamente. Se verán los distintos recursos diagnósticos analizando su utilidad y en que casos deben utilizarse.

PESQUIZA (Screaning) No existe por el momento ningún test para la pesquisa del cáncer pancreático en la población general. Si bien la evolución genética del carcinoma pancreático lleva varios años todavía no hay forma de diagnosticarlo tempranamente.

Los estudios por imágenes son onerosos y detectan el cáncer en una etapa avanzada. La pesquisa, con los medios actuales, solo se justifica en grupos que por su patología, historia familiar y mutaciones genéticas lo aconsejen. Entre los cuadros clínicos se tiene: la pancreatitis crónica hereditaria, los quistes mucinosos y los intraductales y la aparición de diabetes en pacientes de edad avanzada [194, 71].

b. Marcadores tumorales

Existen numerosos marcadores que se han ensayado en el carcinoma de páncreas, pero los más utilizados son el CA 19-9 en primer lugar y el CEA (Antígeno Carcinoembrionario). Se considera normal el CA 19-9 cuando su valor es inferior a 37 U/ml. No se observa diferencia entre fumadores o no. Es positivo en alrededor del 75 % de los casos y guarda una relación no perfecta con el tamaño del tumor y diferenciación histológica. Un nivel de 150U/ml. o más, está en relación a una irresecabilidad del 88 % y valores muy elevados a cáncer pancreático metastásico [186]. También puede elevarse en caso de cáncer de la vesícula, vías biliares y del tubo digestivo. Los casos de falsos negativos se pueden dar en tumores pequeños o porque en un 15 % de la población no produce CA 19-9 [182]. En los tumores de origen endocrino no hay elevación del CA 19-9. Falsos positivos se pueden encontrar en pancreatitis crónica y en pacientes con ictericia obstructiva no maligna [167]. Cifras elevadas de 120 U /100ml hablarían a favor de carcinoma pancreático metastático [167,182].

El C19-9 elevado es de utilidad mayor en caso de no tener biopsia en lesiones metastásicas y o avanzadas (no resecables) para encausar el tratamiento oncológico o descartar linfoma [146]. Valores muy elevados de 1000 U/ml. tienen en general un mal pronóstico pero si no hay imágenes que indiquen una propagación irresecable no pueden ser eximidos del tratamiento

quirúrgico. El valor pronóstico es escaso, pero puede observarse disminución en los pacientes resecados y en los que responden a la terapia neoadyuvante [242]. Valores elevados de CEA y Ca125 junto con C19-9 pueden predecir mayor potencial metastático e imposibilidad de resección [123].

Otras determinaciones

La determinación del oncogen K-ras se ha encontrado en el 70 a 90 % de los carcinomas pancreáticos. Su mutación parece ser uno de los primeros pasos en las frecuentes alteraciones que se producen: activación de oncogenes, inactivación de genes supresores y defectos en genes reparadores.

Los estudios genéticos contribuirán al diagnóstico y a seleccionar los casos para su tratamiento. Estos estudios no han entrado todavía en la práctica clínica [215]. Solo se justifican determinaciones genéticas en grupos seleccionados (Cuadro Nro. 1).

c. Ecografía

La ultrasonografía es el método de screening más utilizado por sus resultados, costos, inocuidad y disponibilidad. Muchos tumores son avanzados y desde un punto de vista práctico no es necesario profundizar el estudio. Su sensibilidad es de 94 % y la especificidad del 96 % [129]. El diagnóstico es difícil especialmente en tumores < 2cm.

Cuando la ecografía resulta negativa o dudosa o la lesión es potencialmente resecable el método de elección es la tomografía computada helicoidal con contraste endovenoso.

El eco-doppler permite estudiar alteraciones de la porta, mesentérica y otros vasos de la región permitiendo detectar la invasión de los mismos [100].

d) Tomografía

La tomografía helicoidal multicorte con contraste endovenoso es hoy el procedimiento de elección en la estadificación preoperatoria de los tumores pancreáticos. La buena visualización de los vasos peri pancreáticos ha hecho que la angiografía obtenida por otros medios no sea

Figura Nro. 4
TC. Arriba se observa el conducto de Wirsung dilatado. Abajo, en un corte inferior se observa la masa tumoral.

necesaria. Con el contraste endovenoso se obtiene a los 40 segundos una buena visualización pancreática y en alrededor de 70 segundos la

detección de metástasis hepática y de las venas porta y mesentérica.

El cáncer pancreático se manifiesta como una formación hipodensa con respecto al parénquima circundante. Frecuentemente imágenes dudosas de la ecografía pueden ser aclaradas. Permite mejorar la imagen del páncreas sobre todo en sujetos corpulentos gracias al contraste con los tejidos grasos. En sujetos flacos con asas intestinales en contacto con el páncreas no opacificadas pueden dar imágenes de difícil diagnostico.

Errores se producen en caso de pequeños tumores que no modifican los bordes y sobre todo sin estrechez del colédoco o del Wirsung y donde la densidad no es suficiente.

El diagnóstico entre cáncer o un nódulo de pancreatitis puede ser difícil o imposible de diferenciar.

La tomografía con contraste endovenoso sirve para evaluar la parte vascular. Es importante prestar atención a las distintas fases en la inyección del contrate: arterial, parenquimatosa y venosa portal, siendo en estas dos últimas donde la masa tumoral es mejor observada [139]. Comparado con la angiografía es más rápido, menos costo, no invasivo, reducida radiación y tiene la posibilidad de obtener imágenes contrastadas de los vasos (Fig. Nro. 5 y 6).

En la vena porta y mesentérica superior interesa ver si hay alteraciones de los bordes, reducción de la luz y su extensión para evaluar en el preoperatorio, si la alteración es mayor a la posibilidad de resección lateral (debe tener un compromiso inferior de la luz del vaso de 180°).

En los tumores de cuerpo y cola interesa también conocer el estado de la vena y de la arteria

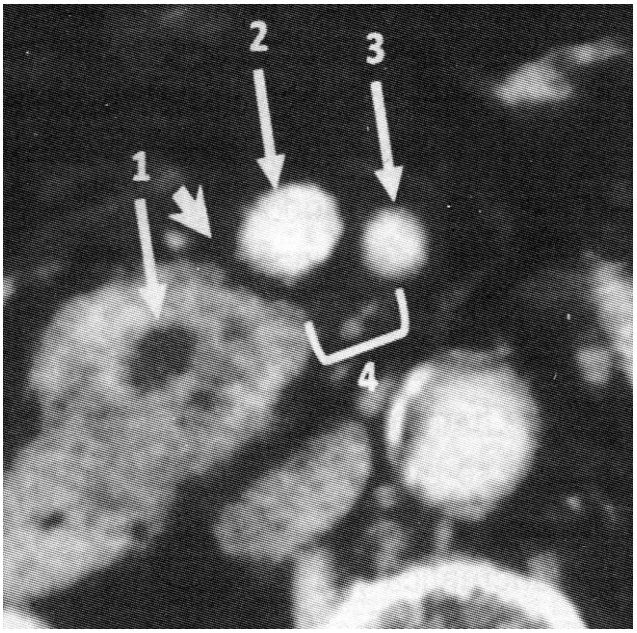

Figura Nro. 5
Tomografía axial computada dinámica. Se muestra el tumor de cabeza pancreática (1), el plano graso alrededor de la vena (2) y arteria mesentérica (3) y el surco vascular visible (4).

.

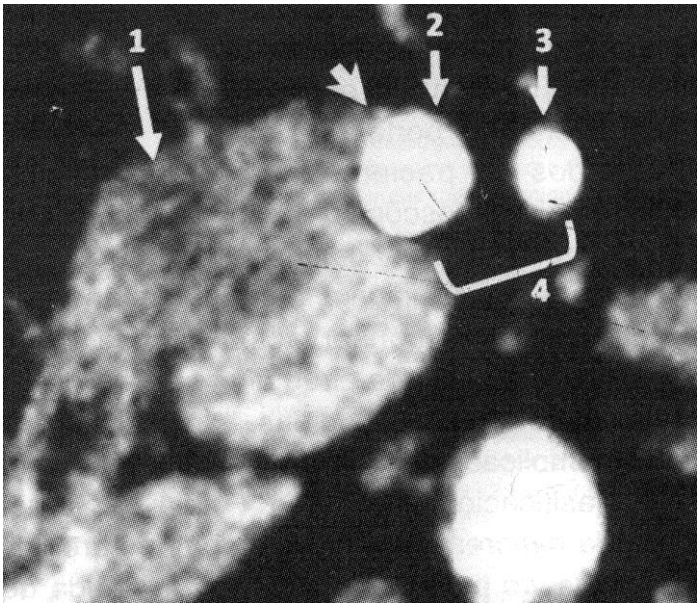

Figura Nro. 6
Tomografía axial computad dinámica de páncreas. Tumor de cabeza pancreática (1). Muestra el íntimo contacto (flecha) con la vena mesentérica (2), arteria mesentérica superior libre (3) y surco vascular o espacio entre arteria, vena y el gancho del páncreas (4).

esplénica. La infiltración de los vasos esplénicos indica una mayor evolución de la enfermedad y disminución de la supervivencia. Si bien es importante contar con las imágenes la decisión final será tomada por el cirujano [212].

Los criterios de irresecabilidad que nos puede dar la tomografía son:

1) Metástasis hepática
2) Diseminación peritoneal
3) Invasión u obstrucción de la vena porta y mesentérica superior que sobrepase las posibilidades de resección.
4) Compromiso de la arteria mesentérica superior.
5) Adenopatías
6) Ascitis

La sensibilidad de la tomografía helicoidal multicorte para detectar un cáncer pancreático es elevada, 97 % cuando el diámetro del tumor es de 2 cm. o más. La sensibilidad para detectar metástasis ganglionares es del 50 % y en metástasis hepática 70 % cuando el diámetro mayor es de 1 cm. o más. La predicción de irresecabilidad supera al 95 % y de resecabilidad entre el 66 y 78 % [176].

e.Resonancia magnética

La resonancia magnética es un método moderno y rápido que combina los beneficios de la colangiografía endoscópica retrógrada, la tomografía computada y la angiografía. La mayor utilidad se obtiene con gadolineo. Las mejores imágenes se obtienen en T1, observándose los tumores como una zona de baja densidad rodeado de un fondo de mayor densidad del páncreas normal. Las imágenes que se obtienen permiten evaluar la vía biliar utilizable para una derivación y del conducto de Wirsung y el compromiso o no de los vasos peripancreáticos. No ha mostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer [163]. Al presente, no ha sustituido a la tomografía helicoidal dinámica [181]. Posiblemente su menor uso se deba a costo y disponibilidad del procedimiento quedando relegado a pacientes con alergias a medios iodados o aclarar imágenes dudosas.

f. PET (Tomografía de emisión de positrones).

Se aprovecha la mayor captación de glucosa por parte de las células tumorales inyectando un compuesto marcado de glucosa y radionucleicos. El mayor costo del estudio y la sensibilidad para detectar masa pancreática es inferior a la tomografía hace que este procedimiento no sea aconsejable como método de rutina. Su utilización esta en fase de investigación y puede ser útil para el diagnóstico, estadificiación y tratamiento [60,46]. En caso de pancreatitis puede haber captación y dar lugar a falsos positivos .Tal vez el mayor interés es de poder pesquisar enfermedad metastásica no reconocida por la tomografia. [60,188]. La asociación de PET y resonancia magnética permite evaluar la lesión local y diagnosticar metástasis peritoneales que pueden pasar desapercibidas [96].

g.Endoscopía y ecoendoscopía

La endoscopia es útil para mostrar en tumores pancreáticos avanzados la compresión e infiltración de la pared gástrica o duodenal y la visualización y toma de biopsia en tumores periampulares. En caso de compresión de la vena esplénica o porta se podrán observar varices en esófago y en estómago.

La asociación de la endoscopia al ultrasonido permite objetivizar lesiones de la cabeza del páncreas, obtener material para estudio citológico y

evaluar el compromiso vascular. Su uso se ve limitado por su costo y compite con los resultados de la tomografía axial computada helicoidal. Su utilidad esta en las lesiones sospechadas y no evidentes con la tomografía, especialmente en tumores pequeños y en la necesidad de obtener material para biopsia con aguja fina. Tiene una buena sensibilidad y especificidad [45,179,180].

h. Colangiopancreatografía retrógrada

La indicación de su empleo sería cuando hay sospecha de cáncer pancreático sin evidencia clara de masa tumoral en la TAC. Este método permite también observa la papila, así como alteraciones del trayecto terminal del conducto pancreático y o dilatación de la vía biliar y del Wirsung, y material para estudio citológico [146].

i. Arteriografía

El interés por la arteriografía ha disminuido considerablemente por varias razones:

- Es un método invasivo en pacientes generalmente ictéricos, con funcionamiento renal que debe preservarse
- Requiere de personal para la canalización de los vasos y en el manejo de las técnicas para la angiografía.
- La angiografía cuando muestra alteraciones de los vasos ya otros métodos pusieron de manifiesto la lesión tumoral.
- Ha sido reemplazado con ventajas en la mayor parte de los casos por la tomografía axial computada helicoidal.

El uso de la arteriografía es excepcional Moosa considera que su indicación se restringe solo a pacientes con diagnóstico dudoso u operados con anterioridad para asegurarse más la posibilidad operatoria [146].

j. Biopsia preoperaoria. Citología

La biopsia preoperatoria no es aconsejable en todos los casos de carcinomas pancreáticos operables. En una masa de cabeza de páncreas, con ictericia solapada y progresiva, con vías biliopancreáticas dilatadas el diagnostico clínico es de carcinoma pancreático. La posibilidad de error es relativamente baja y cuando ocurre generalmente se trata de un nódulo de pancreatitis crónica. Las biopsias con resultado negativo son frecuentes, demoran el diagnostico y retardan la cirugía [146].
Su indicación principal son los pacientes inoperables por la extensión local de la lesión o por morbilidades concomitantes, y que seguirán con tratamiento médico. La duda diagnóstica en formaciones esclerosas de pancreatitis crónica, tumores endocrinos o quísticos pequeños requiere de la biopsia y en ciertos casos también de su control evolutivo. Lesiones como los linfomas sólo pueden ser diagnosticados con la biopsia, siendo esto muy importante para la indicación del tratamiento médico. Agrandamientos del páncreas con biopsia negativa deben hacer sospechar en pancreatitis autoinmune.

El material obtenido también puede servir para estudios genéticos como la inestabilidad microsatelital (MSI) o alteración de genes.

Se efectúa con una aguja fina introducida por vía percutánea con control ecográfico o tomográfico, y por vía digestiva mediante ecoendoscopía obteniéndose material para biopsia y o estudio citológico, y permitir hacer un tratamiento adecuado y pronóstico. La sensibilidad de la biopsia percutánea oscila en distintos servicios entre de alrededor del 50 % y 96 % no observándose falsos positivos [33,180,11].

La citología es útil cuando esta realizada por

citólogos expertos. Se la utiliza en los estudios hechos con material obtenido con aguja fina por aspiración y también del jugo pancreático cuando se realiza una endoscopía retrógrada. La histología basa el diagnostico sobre todo en signos de propagación tumoral mientras la citología se basa en características morfológicas de la célula por lo que se debe tener bastante cautela al momento de tomar decisiones terapéuticas irreversibles. La biopsia cuando posible da más rédito para el diagnóstico que la citología [33].

5. Recomendaciones para el diagnòstico y estudio del paciente [157].

1*)Con ictericia indolora progresiva.

Estudios más recomendados por orden:

a) Tomografía computada con contraste endovenoso antes del drenaje de la vía biliar. Si el diagnostico no es claro se continua b)

b) Colangiopancreatografia retrógrada con la finalidad terapéutica de descomprimir la vía biliar y contribuir al diagnostico de la lesión sumado al estudio citológico del líquido biliopancreático

c) PET (con fluorodeoxyglucosa) y TC o ultrasonido endoscópico con posibilidad de efectuar biopsia.

2*)Paciente sin ictericia pero con anormalidades en las imágenes pancreáticas (eco ó TC). Ofrecer

a) Tomografía computada con contraste endovenoso. Si el diagnóstico no es claro seguir con los puntos de 1*) b y c

3)Paciente con imagen quística.(Ver también capítulo IV-484)

a) Estudio por TC o mejor por Resonancia magnética con colangiopancreatografía.

Son considerados de riesgo aumentado e indicación de resección.

a*) Ictericia obstructiva

b*) Formaciones sólidas en el quiste

c*) Conductos pancreáticos dilatados, Wirsung superior a 1 cm. de diámetro.

d*) Crecimiento del quiste en estudios secuenciales.

b) Si los estudios anteriores no son claros y la necesidad de decidir una cirugía, recurrir a la ecoendoscopía (EUS) y considerar la posibilidad de biopsia con aguja ultrafina.

4*) Paciente con dolor retroperitoneal, sospecha de cáncer pancreático corporo-caudal, seguir los pautas de 1*)

5*) Pacientes con alto riesgo de cáncer pancreático.

Sin síntomas ofrecer control periódico por imágenes y la conveniencia de efectuar un estudio genético.

a) Pancreatitis hereditaria (Mutación PRSS1)

b) Antecedentes familiares de uno o más de primer grado de cáncer pancreático y mutaciones genéticas BRCA1, BRCA2, PALB" o CDKNZA (p16)

c) Síndrome de Peutz-Jeghers

d) Síndrome de Lynch

Se recurre a las imágenes por TC o por resonancia magnética, y a otros procedimientos para complementar estos.

6. Estadificación clínica

La estadificación clínica es el primer paso para encarrilar el tratamiento y se basa en el examen clínico del paciente y en las imágenes. Es conveniente que sea el resultado de un consenso

Resecable localizado	Resecable bordeline	Metastásico
Sin metástasis alejadas **Cabeza y proceso uncinatus** Ninguna evidencia de distorsión u obstrucción de vema mesentérica supersior o vena porta Planos grasos claros alrededor del tronco celíaco, arteria hepática, arteria mesentérica superior y vena mesentérica superior y porta. **Cuerpo y cola** Planos grasos claros alrededor del tronco celíaco, arteria meentérica superior y porta	Sin metástasis alejada **Cabeza y proceso uncinatus** -Distorsión, estrechamiento u obstrucción de vena mesentérica superior y porta. Contacto menor de 180° y 3 cm. de largo para resección parcial o reemplazo. Tumor sólido en contacto con la vena cava inferior. Compromiso de la arteria gastroduodenal hasta la hepática con afectación de esta en un corto segmento sin alterar el tronco celíaco* Tumor contacta arteria mesentérica superior pero no excede los 180° , no altera su contorno ni su luz-*. **Cuerpo y cola** Tumor sólido que engloba más de 180° el tronco celíaco y no compomete aorta.	Hay metástasis alejada **Cabeza y proceso uncinatus** Compromiso mayor de 180 ° o más d 3 cm. de largo de la vena mesentérica superior y o porta. Imposibilidad de su reconstrucción Invasión o contacto con la aorta **Cuerpo y cola** Tumor envolvente que compromete vena mesentérica superior, porta, tronco celíaco y ahora que imposibilitan su resección y reconstrucción.

Cuadro Nro. 3

Carcinoma pancreático resecable, bordeline y metastásico. Adaptado de la NCCN carcinoma de cabeza [209] * Nota: el tratamiento de la invasión arterial aunque a veces es posible su resecciòn y reconstrucción, la supervivencia no justifica su realización. Solo se considera bordeline al contacto tumoral arterial no mayor a 180^0.

multidisciplinario entre clínico, radiólogo, oncólogo y cirujano y en un futuro no lejano será necesaria la participación de un genetista vislumbrándose que será importante su colaboración para valorar la evolución y resultados dentro de una medicina más personalizada [21]. El clínico evaluará las condiciones generales del paciente, el radiologo contribuirá en la interpretación de las imágenes, el oncólogo clínico a liderar el tratamiento radioquimioterápico, el cirujano a evaluar las posibilidades de resección y todos a tomar la conducta terapéutica más adecuada.

Entre las consideraciones clínicas generales tenemos: la edad, la ictericia si la hay y la albumina. La **edad** en mayores de 70 años es de esperar una mayor morbilidad y mortalidad, pero los límites no lo pone la edad sino el estado cardiovascular, pulmonar y renal. La **ictericia** si es superior a 30mg./100cc es conveniente el drenaje previo (Véase el apartado sobre el tema), El estado de nutrición y una **albumina** inferior a 3g/100cc son pacientes que tendrán un incremento de la morbilidad y mortalidad [240,35].

Los pacientes con carcinoma pancreático se

estadificarán clínicamente en dos grandes grupos, con enfermedad metastásica y los que tienen un tumor con posibilidades de resección. Estos últimos se dividen entre los que tienen un tumor resecable y los resecables bordeline que tienen posibilidades quirúrgicas después de un tratamiento médico previo (Cuadr Nro. 3) [23,20].

Resecable.- Se consideran resecable de bajo riesgo cuando hay un tumor localizado, sin metástasis ni compromiso de la arteria mesentérica superior y venoso mesentericoportal. El plano de grasa clara alrededor de los vasos venosos mesentérico-portal, incluyendo tronco celiaco y arteria hepática sin alteraciones. A lo que se agrega: condiciones generales aceptables sin comorbilidaes significativas. Se consideran resecable pero de mayor riesgo cuando se tiene C 19-9 elevado (mayor a 500 u/ml.) o conmorbilidades.

El consenso general es no hacer neoadyuvancia en los considerados resecables. No obstante, hay tendencia a recurrir más a la neoadyuvancia dentro de los resecables para mejorar las condiciones preoperatorias cuando hay imágenes poco claras, valores elevados de C19-9, excesiva pérdida de peso o dolor. Otra razón para la neoadyuvancia es que la morbilidad operatoria retarda la administración de la quimioterapia en un 25 a 30 % de los casos [151,105,90].

Borderline.- Se entiende como tumor bordeline una neoplasia con invasión local que puede responder al tratamiento quimioradioterapico y ser posible su posterior resección quirúrgica. Alrededor de la tercera parte de los pacientes pertenecen a este grupo y su reconocimiento y tratamiento logra mejorar la supervivencia [72,20,191]. Los criterios son sobretodo anatómicos basado en imágenes y otros biológicos de exclusión [86].

Criterios anatómicos. Requiere el análisis de buenos cortes tomográficos con contraste vascular. Se considera bordeline resecable cuando hay distorsión venosa o estrechamiento de la luz de la vena mesentérica-portal, que compromete menos de 180 grados y la longitud de la zona afectada no sobrepasa los 3cm. Distancia en que es posible resecar la vena lateralmente o bien una resección segmentaria que permita aproximar los cabos para anastomosarlos sin utilizar injerto [101,164]. La invasión de la arteria mesentérica superior es considerada como metástasico ya que su tratamiento quirúrgico no mejoraría la supervivencia aunque lesiones limitadas pueda ser pasible de resección [145]. La arteria gastroduodenal también puede ser resecada y el límite estará dada en la necesidad de conservar la arteria hepática y tronco celiaco. El contacto del tumor con la arteria mesentérica superior y hepática en un radio no mayor de 180^0 y que no afecte la luz, entra dentro de la categoría de bordeline y neoadyuvancia dado que existe la posibilidad de poder separar la parte tumoral del vaso.

Criterios biológicos de exclusión como borderline. Entrarían aquí la diseminación ganglionar, el estado general del paciente y un antígeno carbohidrato CA 19-9 de más de 500 unidades/ml. [86].

Una vez efectuada la quimioradioterapia serán sometidos a un nuevo examen por imágenes. Estos estudios son a veces difíciles de interpretar la reducción del tumor con los cambios inflamatorios y desmoplásticos [103].

La neoadyuvancia logra entre un 50 a 70 % que los casos borderline puedan llegar a ser resecados [90,113] y con márgenes quirúrgicos negativos de alrededor del 70 % [91,90,105].

En 866 pacientes de carcinoma pancreático evaluados en el Johns Hopkins Hospital, 151 (17,5 %) fueron considerados borderline, y con neoadyuvancia lograron que el 63,6% fueran resecados y un 31,1 % tenian progresión de la enfermedad [91]. Un metanálisis de de 3484 pacientes (38 estudios) la neoadyuvancia (planes no homogéneos) en los

pacientes resecados la sobrevida fue de 26,1 y en los no resecados 15 meses. En los resecados con neoadyuvancia se obtuvo una cirugía R0 en el 86,6 % versus 64,2 sin neoadyuvancia [222]. Razón por la cual se tiende a incrementar la indicación de neoadyuvancia.

Metástasico.- Sin posibilidades de resección quirúrgica, esta indicado quimioterapia, radioterapia. Los criterios de irresecabilidad son 1) Metástasis hepática, 2) Diseminación peritoneal, 3) Invasión y u obstrucción de la arteria mesentérica superior, hepática o tronco celiaco, 4) compromiso de la vena mesentérica superior y o porta más allá de toda posibilidad resectiva. 5) Adenopatías alejadas, 6) Ascitis.

El tratamiento quirúrgico de la invasión neoplásica de la arteria mesentérica puede ser factible su tratamiento desde el punto de vista técnico pero la morbilidad y mortalidad con escasos resultados no apoyan su tratamiento [145]. Están indicados tratamientos paliativos que dependerán de la importancia local y o general de la enfermedad y del estado del paciente (Grados de Karnofsky), quimioterapia y o radioterapia, drenaje biliar, tratamiento de la estenosis duodenal y del dolor. (Véase tratamiento médico) No obstante en casos excepcionales de pacientes con estado general aceptable y en donde se logro estabilizar la lesión M1, la posibilidad de una resección quirúrgica ha sido emprendida por algunos cirujanos, habiendo también casos de resecciones con metástasis alejadas como en pulmón [72,159].

Tumores de cuerpo y cola. Se consideraran los que tienen metástasis alejadas que irán a tratamiento médico y los que tienen tumor con compromiso del tronco celiaco de la aorta y vena cava. Es conveniente una biopsia para encarar la neoadyuvancia. La posibilidad quirúrgica de estos pacientes no es elevada por lo que es conveniente la exploración laparoscópica.

7. Estadificación TNM

Se tratará la clasificación de la AJCC (American Joint Comité on Cancer), (8va. Ed.) . La clasificación de la UICC (Unión Inertnacional contra el Cáncer) es muy semejante.

Para ubicar una neoplasia en el páncreas se divide el órgano en cabeza, cuerpo y cola. Se entiende por cabeza todo lo que esta a la derecha del eje mesentérico porta. A la izquierda esta el cuerpo y cola sin que haya un elemento seguro que lo limite. La AJCC considera cola la parte que se encuentra entre el borde izquierdo de la aorta y el hilio esplénico.

La evaluación de T tiene en cuenta las características del tumor y tamaño (Ver Cuadro Nro. 4) El Tis incluye el carcinoma en situ y los casos de alto grado de displasia el Penin3, o en casos de neoplasias mucinosas intraductal o quistes mucinosos.

Ganglios regionales (Véase fig. 7 y 8)
Se considerán como ganglios regionales (N) los siguientes grupos (UICC):

Superiores: de la cabeza y del cuerpo.
Inferiores: de la cabeza y del cuerpo.
Anteriores: ganglios pancreaticouodenales anteriores ; pilóricos (solo para los ubicados en la cabeza) y mesentéricos superiores.
Posteriores: ganglios pancreaticoduodenales posteriores ; pericoledocianos y mesentéricos superiores.
Esplénicos: Sólo para tumores de cuerpo y cola. Ganglios del hilio esplénico y de la cola del páncreas superiores) e inferiores .
Celíacos: Únicamente para tumores ubicados en la cabeza.

Los ganglios ubicados más allá de los regionales son considerados metastásicos.

Clasificación TNM

Tumor

TX Tumor primario no puede evaluarse
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumor limitado al páncreas de 2cm. (0,8 pulgadas) o menos en su diámetr mayor.
T2 Tumor limitado al páncreas de más de 2 cm. (1,6 pulgadas) y no sobrepasa los 4 cm. en su diámetro mayor
T3 El tumor sobrepasa los 4 cm. penetra directamente en el duodeno, conducto biliar, o el tejido peripancreático.
T4 El tumor ha crecideo fuera del páncreas com prometiendo el tronco celíaco, arteria mesentérica superior u órganos vecinos (estómago, bazo, colon)

Ganglios linfáticos *

NX Ganglios linfádticos no pueden evaluarse
N0 No hay metástasis en ganglios regionales
N1 Existe 1-3 metástasis en ganglios regionales
N2 Existe 4 o más metástasis en ganglios regio-Nales

Metástasis distantes**

MX Metástasis distante no puede evaluarse
M0 No hay metástasis distante
M1 Existe metástasis distante

Cuadro Nro. 4

T N M. Tumor, ganglios y metástasis.(AJCC) *Un buen estudio de ganglios regionales debe basarse en un mínimo de 12. **ganglios comprometidos no regionales se consideran metástasis

de

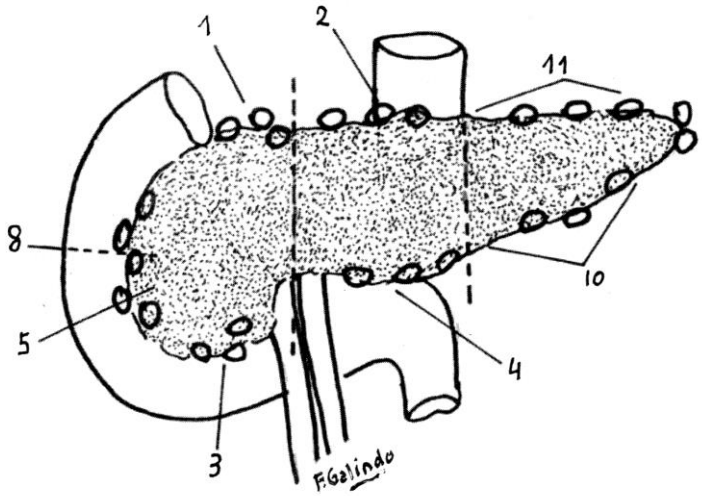

Figura Nro.. 7

Ganglios regionales del páncreas . 1) Superiores de la cabeza. 2) Superiores del cuerpo. 3) Inferiores de la cabeza. 4) inferiores del cuerpo, 5) Peripancreáticos anteriores. 8) Peripancreáticos posteriores, 10) Inferiores de la cola, 11) superiores de la cola (AJCC)

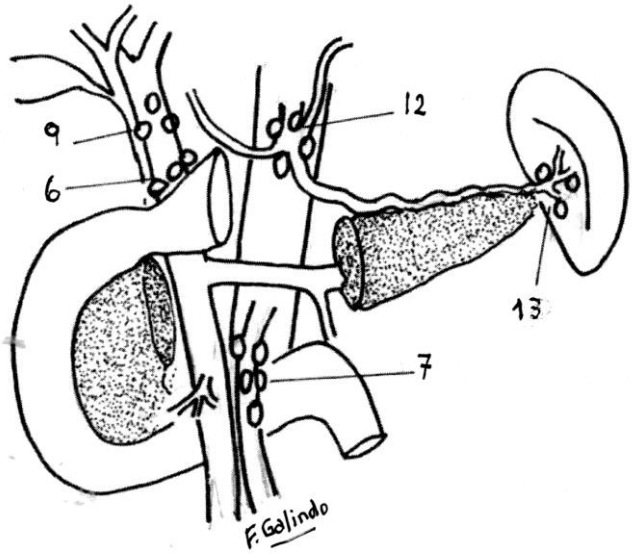

Figura Nro. 8

Ganglios regionales del páncreas N1. 6) Pilóricos (únicamente para tumores de cabeza. 7) Mesentéricos superiores. 9) Pericoledocianos. 12) celíacos (solo para ubicados en la cabeza) 10) Hilio esplénico. 12 (solo para tumores de la cola). (AJCC).

ESTADIOS TNM

La estadificación anatómica requiere la exploración y o resección quirúrgica con la debida corroboración patológica del tumor (T), ganglios metastásicos (N) y de metástasis alejadas (M). La finalidad es poder establecer estadios que permitan evaluar y comparar los resultados (}véase Cuadro Nro. 4).

La estadificación del carcinoma pancreático de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) ha sido adaptada casi universalmente. No existe hasta el momento una clasificación de estadios totalmente satisfactoria y por ello hay revisiones periódicas. La 8va. Edición de la AJCC es la que se expondrá a continuación (Cuadro Nro. 5).

Estadios TNM			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I A	T1	**N0**	**M0**
B	**T2**	**N0**	**M0**
Estadio II A	T3	N0	M0
B	T1-T3	N1	M0
Estadio III	CualquierT	N2	M0
	T4	Cualquier N	
Estadio IV	CualquierT	Cualquier N	M1

Cuadro Nro. 5
Estadios del carcinoma pancreático (AJCC)

Otras clasificaciones TNM

La clasificación en estadios de la UICC (Unión Internacional contra el cáncer) es semejante a la AJCC. Estas clasificaciones guardan una relación creciente con el tamaño y extensión de la lesión, pero no así con las posibilidades quirúrgicas. El estadio II al tener T3 puede ser irresecable y tener peor pronóstico que un estadio III (T1 N1) que puede ser resecable y hasta posible su curación. La 8va. Clasificación (AJCC) al catalogar los ganglios por su número mejoro su valor pronóstico [99].

La clasificación Japonesa sigue en la parte general la expuesta, pero hace una descripción topográfica de los ganglios. Estos son clasificados en N1, N2, N3 según estén más cerca o alejados del tumor y esto cambia la evaluación de los estadios. En la clasificación japonesa muchos pacientes pasan a ser clasificados en un estadio más avanzado que en la UICC, lo que hace que en la clasificación japonesa tendría mejor valor pronóstico [181,241].

Estadios	UICC	Japonesa
Estadio I	17 %	43 %
Estadio II	14 %	29 %
Estadio III	23 %	15 %
Estadio IV	6 %	8 %

Cuadro Nro. 6
Diferencia de los resultados en la sobrevida en carcinomas pancreáticos resecados según diferentes estadios [181]

Otros factores de riesgo

La clasificación internacional TNM considera tres elementos de riesgo: el tumor, el estado de los ganglios y metástasis; pero existen otros factores de riesgo no considerados: márgenes de resección, invasión vascular, compromiso de plexos nerviosos, invasión de la grasa peripancreática, y factores biológicos. Esto hace que la clasificación TNM es útil pero insuficiente y que deberá ser actualizada.

Margenes de resección. En la pancreático-duodenectomía se consideran los siguientes lugares para evaluar los márgenes de resección: vena porta y mesentérica superior o ranura venosa mesentérico-portal, arteria mesentérica

superior y el margen posterior, a lo que se agregan el cuello pancreático, el conducto biliar y los márgenes intestinales (Fig. Nro. 3). Hay discrepancias en la evaluación del margen, en Estados Unidos consideran la regla 0 o sea que no haya neoplasia a ese nivel mientras la British ¨Royal College of Pathology considera que es R1 cuando se encuentra dentro del 1 mm. [187,89,31] . Este criterio es más aceptable, con lo que un 20 a 70 % de los consideados R0 pasan a ser R1 [47].

Un buen estudio de los márgenes lleva a una buena disección circunferencial de la vena porta y mesentérica superior, y los tejidos blandos a la derecha de la arteria mesentérica superior. Se complementa la disección ganglionar con la disección a la derecha del tronco celiaco, arteria hepática y ligamento hepaticoduodenal. Se evaluara los márgenes de la vía biliar, intestino y páncreas. La evaluación histológica por el método por congelación intraoperatoria y si es positivo se deberá aumentar el margen de resección por lugar sano.

Invasión de plexos nerviosos. El compromiso tumoral en los plexos nerviosos se observa cuando se estudia los tejidos perivasculares La escuela japonesa es una de la que más insistió en la disección de los tejidos que rodean a la arteria mesentérica superior sobre todo a la derecha y parte posterior, en el curso de la pancreático-duodenectomía cefálica [34]. El inconveniente de resección perivascular es la diarrea postoperatoria que para disminuirla se limita la disección a la derecha y parte posterior de la arteria [149,229,34].

Invasión de la grasa. La supervivencia media a la pancreaticoduodenectomía cuando esta invadida la grasa peripancreática fue menor que cuando no lo estaba 12,4 meses contra 22,6 [88].

Factores biológicos. No cabe duda que alteraciones moleculares y genéticas tienen que ver con el pronóstico. Estos estudios están en plena investigación.

8. Tratamiento quirúrgico

a) Drenaje de la vía biliar preoperatoria

El drenaje biliar preoperatorio plantea dos problemas: la vía de realización y las indicaciones. Con respecto al primer punto hay consenso en la colocación de un stent en forma retrógrada por vía endoscópica y como segunda opción la vía percutánea.

La indicación del drenaje biliar es tema de controversia. En los pacientes metastasico y que están ictérico hay consenso que mejora las condiciones para la tolerancia a los quimio-terápicos. También es útil en pacientes ictéricos bordeline previo a la neoadyuvancia. Los que señalan su utilidad consideran que mejora las condiciones del paciente, sin incremento de la mortalidad [168,200]. Mientras otros observan incremento de la mortalidad principalmente por causas infecciosas y recomiendan evitar su uso [171,183]. En un trabajo de metanálisis dicen que no hay evidencia de efectos positivos ni adversos de los stent biliares endoscópicos en los resultados de la cirugía [183]. Por ultimo, están los que consideran que es útil pero que deben seleccionarse los pacientes [25,198].

La mayor utilidad del drenaje preoperatoria esta en: pacientes con colangitis, y en ictericia elevada, por encima de 30 mg./100cc. Cuando el stent será por un corto tiempo preoperatorio se prefiere stent plástico. Cuando el paciente no se va a operar y se prevé más de tres meses de vida es conveniente recurrir a los stent metálicos autoexpandibles.

Los pacientes con carcinoma pancreático bordeline con ictericia es conveniente el drenaje biliar dado que el uso de quimioterápicos requiere de una mejor función hepática [152].

No obstante, debe tenerse presente que la persistencia del tubo lleva en muchos casos a una coledocitis con engrosamiento marcado de las paredes de la vía biliar. Otro contratiempo inherente al método es la obstrucción del mismo obligando a la reposición del mismo. Si el paciente es operable no es conveniente prolongar el drenaje más de 2 ó 3 semanas.

b) Laparoscopía diagnóstica

La laparoscopia diagnóstica, sumado a la ecografía, llegan a diagnosticar 5 a 7 % de metástasis hepáticas y o peritoneales evitando una laparotomía innecesaria en pacientes que se consideraron resecables por los estudios por imágenes [16,44]. Un metanálisis de 1015 casos de cáncer pancreático de 15 estudios señalan que la TC sobre 100 casos considerados resecables la cirugía demostró que 40 eran irresecables pero cuando se sumo la laparoscopia diagnostica la probabilidad que sea irresecable se reduce a 17 %, evitándose 23 casos cada 100 de laparotomías irresecables [6]. Su práctica sistemática no se ha impuesto. El avance de la laparoscopía terapéutica hace que la laparoscópica diagnóstica sea una parte del procedimiento. En cirugía abierta la laparoscopía puede evitar la laparotomía al descubrir metástasis hepática, peritoneales, movilizar el duodeno y obtener biopsia de ganglios regionales, y en los tumores de cuerpo y cola la exploración de la trascavidad por una incisión entre la curvatura mayor gástrica y el omento mayor. Sí se considera que el paciente no es resecable, se realizará una cirugía paliativa de derivación biliar por la ictérica o gástrica, y biopsia para certificar el diagnóstico histopatológico.

La indicación de la laparoscopía diagnóstica ha quedado para casos selectivos, en donde exista sospecha de diseminación neoplásica que no son posible de poner en evidencia con los métodos actuales: pequeñas metástasis hepáticas, y peritoneales pasan en alrededor del 20 % inadvertidas a la tomografía computada [76,155]. La laparoscopía también posibilita la toma de biopsia y de realizar una movilidad duodenal y poder llegar a la trascavidad gástrica. La difusión del carcinoma pancreático es sobre todo retroperitoneal por lo que la exploración completa será la intraoperatoria.

c) Resecciones. Clasificación

R0 La resección tumoral es total, no quedando enfermedad microscópica ni macroscópica. Márgenes sanos de 1 mm.
R1 Resección incompleta, queda enfermedad microscópica.
R2 Resección incompleta, queda enfermedad macroscópica.
Índice de resecabilidad. Es la relación entre el número de resecados y 100 pacientes explorados quirúrgicamente. Este índice era al comienzo de alrededor de 10 %, actualmente con la mejoría de los medios diagnósticos supera el 35 % [38,199].

d) Tumores de la cabeza pancreática. Tipos de operaciones

La operación que se practica es la pancreaticoduodenectomía cefálica y según las condiciones locales puede extenderse al istmo y cuerpo pancreático.

Los distintos pasos de la exploración quirúrgica se puntualización en el capítulo de Resecciones pancreáticas. La vía más empleada es la abierta pero la vía laparoscópica, se emplea con mayor frecuencia pero esta limitada a carcinomas por imagen localmente resecables en centros de alto volumen y experiencia [3,18].

El autor considera que debe emprenderse una pancreaticoduodenectomía cefálica si la exploración avala que será con criterio curativo, aun cuando después el estudio prolijo de la pieza muestre que la lesión era avanzada por los límites comprometidos o ganglios. Esta es la conducta seguida en la mayor parte de los centros quirúrgicos. No obstante algunos se preguntan sobre el rol de la pancreatectomía en la paliación del cáncer pancreático. Lillemoe y colab. comparando un grupo de resecciones en casos avanzados con otro en que se realizó medidas paliativas , considera que mejora la sobrevida (agregan radiooquimioterapia) y tienen una mortalidad relativamente baja en ambos grupos (1,6 %) [120].

Se reconocen principalmente dos técnicas: la pancreaticoduodenectomía cefálica standard y la extendida.

a*) Pancreaticoduodenectomía cefálica standard.- Es la operación más utilizada. Se reseca la cabeza del páncreas y el marco duodenal con conservación del píloro y una parte proximal de la lra. porción duodenal, el colédoco inferior y vesícula biliar y ganglios pre y retropan-.

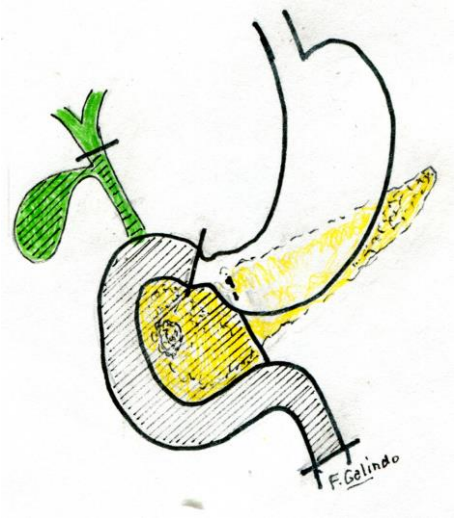

Figura Nro. 10
Pancreaticoduodenectomía cefálica. Porciones que son resecadas con la cabeza del páncreas hasta su istmo, duodeno conservando píloro y parte de la 1ra. porción, y vía biliar distal con la vesícula incluida.

creáticos. Generalmente se agrega el curetaje ganglionar de la parte inferior del hilio hepático y de la arteria hepática. La vesícula se extirpa no por razones oncológicas sino porque al sacarse el sistema esfinteriano del Oddi, la vesícula funciona mal, provocando estasis y formación de cálculos. (Fig. Nro. 10 y 11) Para lograr una resección R0 se agrega la disección del plexo nervioso a la derecha y hacia atrás de la arteria mesentérica superior. Este gesto se acompaña en alrededor del 15 % de diarrea postoperatoria que deben ser tratada con antidiarreicos [149].

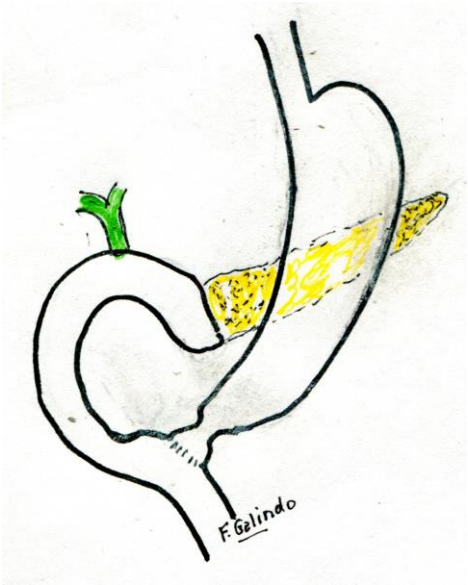

Figura Nro. 11
Pancreaticoduodenectomía cefálica con conservación del píloro.

Las resecciones vasculares se efectúan si es posible obtener una R0. La resección de la vena porta parcial o de un sector reemplazándola con una prótesis se ha efectuado obteniéndose supervivencias comparables a los resecados sin compromiso vascular [156,114,243,13]. En los trabajos no se hace el distingo en cuanto a los resultados de sí el compromiso de la pared vascular es parcial o invade la luz. Cuando esta totalmente comprome-

tida la pared vascular, en experiencia del autor, los pacientes en corto tiempo se verán metástasis hepáticas y los resultados no justifican la resección. Una posición filosófica ante el problema del cáncer lleva a considerar que una cirugía agresiva es la mejor paliación y chance de sobrevida. La resección parcial de la porta de hacerse, solo es posible si restan sana 2/3 de su luz [114]. El dejar una parte de la porta permite mantener la continuidad venosa facilitando la sutura y mantención de un buen flujo venoso. La resección en bloc requiere siempre de prótesis [57]. Yamaue y colab. señalan en casos de resección de la vena porta una supervivencia de 9,4 meses y haciendo quimioterapia intraarterial dirigida al hígado la supervivencia llega a 25,6 meses [241] .La super-vivencia es reducida en la invasión total portal (cinco meses) [128].

Figura Nro. 12
Pieza operatoria de pancreaticoduodenectomía. Se observa en el corte la masa tumoral en la cabeza en contacto con el duodeno y que obstruía la vía biliar.

La invasión de la arteria mesentérica superior es considerada como un limite a las posibilidades de una resección oncológica [92,145,3]. Su realización lleva a un incremento de la morbilidad por hemorragias y por isquemia [207]. Si es aconsejable la resección tumoral cuando hay aproximación a la arteria pero sin invasión vascular.

En la reconstrucción del tránsito se sigue el ordenamiento propuesto por Child, en donde se anastomosa una asa yeyunal primero el muñón pancreático, después la vía biliar y posteriormente el estómago (Fig. Nro. 11).

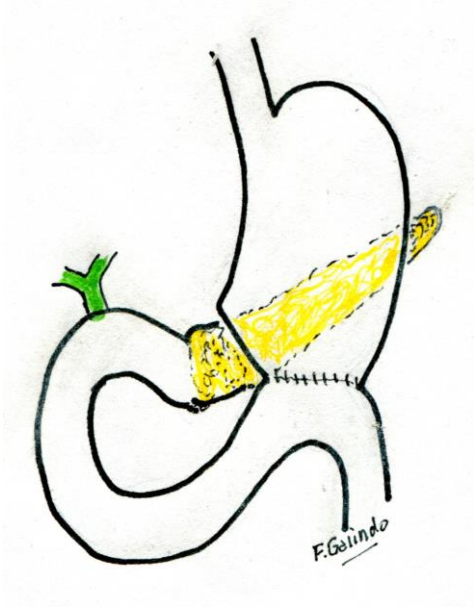

Figura Nro. 13
Pancreaticoduodenectomía cefálica con gastrectomía distal

Hasta hace unos años lo más frecuente era efectuar una resección distal del estómago, por temor a las úlceras pépticas postoperatorias. Traverso y Longmire propusieron la anastomosis con conservación del estómago con el píloro y efectuar la anastomosis duodenoyeyunal [213]. El procedimiento ha sido adoptado en cáncer del a cabeza de páncreas ya que no afecta los resultados [35,244]. No debe realizarse cuando la primera porción duodenal esta comprometida por el tumor (Fig.13)

La pancreaticoduodenectomía cefálica por vía laparoscópica. Tiene la ventaja de evitar una incisión abdominal, menor pérdida de sangre, menos dolor postoperatorio, disminución de la estadía hospitalaria y el paciente en caso de realizar quimioterapia adyuvante esta más prontamente en condiciones [42]. Requiere de un

mayor adiestramiento del cirujano y una selección de los pacientes de los pacientes resecables.

b*) Pancreaticoduodenectomía cefálica extendida.-

La disección de grupos ganglionares y grasa retroperitoneal ha sido encarada por varios autores, principalmente japoneses [87,148,216]. Kairaluona y col. señalan una supervivencia del 38 % a los 3 años en resecciones extendidas mientras sólo 13,4 % en el grupo control [98]. La supervivencia estaba en tumores menores de 4 cm. y sin invasión retroperitoneal. Glaser considera que los japoneses tienen una sobrevida mejor por el mayor número de cáncer diferenciado [64].

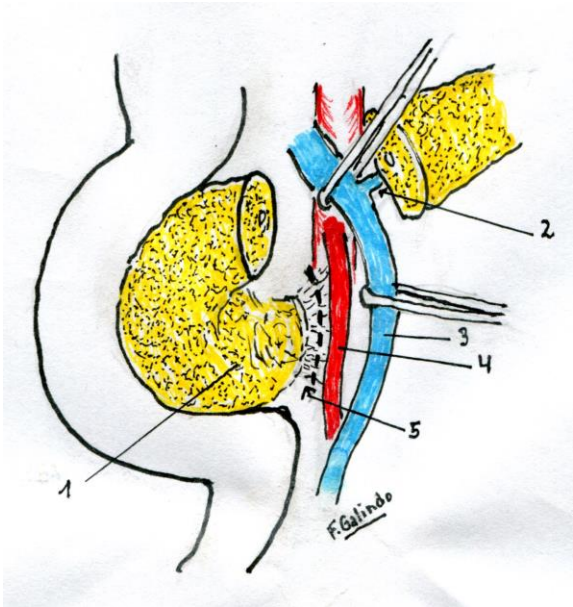

Figura Nro. 13
Liberación del proceso uncinatus de la arteria mesentérica superior. La utilización de sutura mecánica Stapler no permite una buena disección de la arteria de las estructuras nerviosas. 1) Proceso unicinatus, 2) Vena esplénica, 3) Vena mesentérica superior, 4) Areria mesentérica supeior, 5) Secciòn ligamento de Yoshiota y Wakabavashi.

Un metanálisis de 5 estudios controlados aleatorios (724 pacientes) llega a la conclusión que la pancreaticoduodenectomía cefálica extendida tiene un impacto perjudicial [161]. Un trabajo comparativo y prospectivo de un mismo centro (Johns Hopkins Hospital) compararon 146 operaciones standard con 148 radicales y las conclusiones fueron: la mortalidad fue similar, hubo un incremento de la morbilidad en la pancreaticoduodenectomía radical y no hubo diferencia en la supervivencia [244]. Stajadinovic y colab. señalan que debido a que la diferencia en los resultados sería muy pequeña es necesario una muestra mayor a mil pacientes para hacer una estadística suficiente [202]. Hay consensos internacionales que no recomiendan la linfoadenectomia extendida (International Study Group for Pancreaty Surgery ISGPS). En síntesis no existe ningún trabajo comparativo randomizado, con suficiente número de casos, que demuestre la superioridad de la pancreaticoduodenectomía extendida sobre la convencional [209].

c*) Resecciones multiviscerales.

Ocasionalmente el carcinoma pancreático invade estructuras vecinas como el estómago, colon, intestino delgado, glándula suprarrenal. La resecciónes generalmente son atípicas en órganos vecinos. Esta conducta incrementa la morbilidad y solo se justifica si la extirpación tumoral es completa [73].

Tratamiento de las metástasis hepáticas. Una revisión de la literatura de 11 estudios (281 pacienes) de resecciones hepáticas por metástasis y carcinoma pancreático obtuvieron una supervivencia al año de 36 a 41 %, y una tasa de mortalidad 30 días de 0 a 9,1 ´%, Consideran que la cirugía puede proporcionar un beneficio en la supervivencia en pacientes seleccionados. Las mejores respuestas se obtuvieron en pacientes con tumor pancreático de tipo intestinal y que tenían una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante [117]. Un estudio europeo de 6 centros y 69 pacientes señala una supervivencia con resección pancreática y hepática de 14,5 meses y de 7,5 en donde no se resecó la metástasis hepática [205]. La tasa de supervivencia en resecciones sincrónicas en pacientes seleccionados

llega al año entre 36 y 41 % [109]. Es decir que la mayoría de los pacientes con resecciones por metástasis hepática mueren dentro del año [65,48]. En resumen: si bien es factible la resección de metástasis hepática en el carcinoma pancreático en casos seleccionados, no esta demostrado que la supervivencia y calidad de vida apoyen su realización.

d*) Cirugía en carcinoma recurrente postpancreatectomía. Las ubicaciones más frecuentes del carcinoma pancreático recurrente son las metástasis hepáticas, la diseminación peritoneal y la recidiva local. En las metástasis hepática como la diseminación peritoneal de origen pancreático la cirugía esta contraindicada por sus pobres resultados y son candidatos para la quimioterapia [143,239].

La **recurrencia en el remanente pancreático** sin diseminación sistémica es rara, pero se han reporteado casos tratados, con mejora de la supervivencia por lo que deben distinguirse de las metástasis a distancia [107,144]. La indicación de tratamiento resectivo sería útil en pacientes seleccionados, jóvenes, con buen estado general con tumor recidivado en remanente pancreático y alejado del muñón. Un estudio multicéntrico Japonés comprara 90 casos resecados con 24 no resecados obteniendo una sobrevida de 26 y 14 meses respectivamente [239]. Strobel y col. señalan en recidivas locales la resección en 41 casos, 72 % de los casos, logrando una supervivencia mediana de 16,4 meses mientras que en los explorados únicamente fue de 9,4 meses) [203].

En casos seleccionados **las metástasis pulmonares** postpancreatectomía han sido sometidas a tratamiento resectivo. Se trata de casos extraordinariamente poco frecuente ya que el cáncer pancreático tiende a dar metástasis múltiples y no solitarias de pulmón. Okui y col. señalan casos, de metástasis única pulmonar y uno con dos. Se le efectuaron resecciones pulmonares y el seguimiento medio fue 65,5 meses [159].

e*) Tramiento quirùrgico paliativo en cáncer de cabeza del páncreas.- La ictericia obstructiva y en mucha menor frecuencia la obstrucción duodenal son las dos causas más importantes que se debe paliar en pacientes explorados y considerados irresecables de la cabeza pancreática.

En pacientes con ictericia obstructiva y sin compromiso duodenal se efectuará una derivación biliar. La coledoduodenoanastomosis es una operación rápida y como son pacientes que no van a vivir mucho tiempo no se observan las complicaciones que pueden observarse con este tipo de operación en procesos benignos. No obstante, también puede efectuarse una colédo-coyeyunoanastomosis usando un asa en y de Roux. (Ver el capítulo de Derivaciones Biliares). La realización de esta anastomosis puede ser por vía laparoscópica, por equipos que cuenten con la experiencia y equipamiento necesarios para su realización.

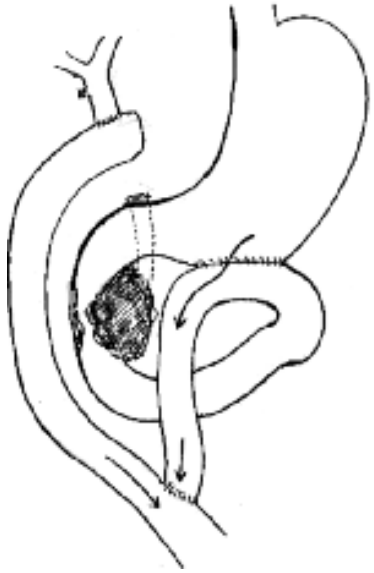

Figura Nro. 14
Tratamiento paliativo del carcinoma pancreático con ictericia y obstrucción duodenal... Modalidad de efectuar la gastroenteronastomosis y la derivación biliar con un asa desfuncionalizada en Y de Roux.

La derivación gástrica se efectúa en caso de compromiso de la luz duodenal. No es conveniente la derivación gástrica profiláctica sistemática, por la frecuencia de mal funcionamiento de la anastomosis al estar duodeno con tránsito. Ademàs, sólo un 5 % de los pacientes con una derivación biliar tuvieron necesidad en su evolución posterior necesidad que se solucione un síndrome de obstrucción duodenal [59]. En la figura Nro. 14 se puede observar una modalidad de efectuar la derivación gástrica y biliar.

El **tratamiento del dolor** puede beneficiarse cuando se realiza una laparotomía con la esplanicectomía química [160]. Fue propuesta por Copping en 1969 y es un procedimiento útil para aliviar el dolor en caso que el paciente sea sometido a una laparotomía [39]. Se debe reclinar el hígado izquierdo hacia la derecha siendo conveniente haber seccionado el ligamento triangular izquierdo y reclinar el estómago hacia abajo y a la izquierda. De esta forma se expone la zona celíaca. Con la ayuda de los dedos índice y pulgar de la mano izquierda se palpa la aorta y se desciende hasta llegar al borde superior del páncreas. A esa altura y ambos lados de la aorta, se inyecta 20 cm3. de solución de fenol al 6 % o de alcohol al 50 %, cuidando que la administración no sea intravascular. Con esta técnica se logra resultados favorables en el 70 % con una duración que puede llegar a los 4 meses [116].

e) Carcinomas de cuerpo y cola pancreática

El diagnóstico del cáncer de cuerpo y o cola de páncreas es generalmente tardío, la diseminación no es detectada en el preoperatorio y por consiguiente el índice de resecabilidad no sobrepasa el 15 % de los casos [52,94].

La laparoscopia para el diagnóstico es útil para evitar una laparotomía inútil. Por otra parte, la laparoscopìa se ha constituido en el "gold standard" en las resecciones pancreaticas izquierdas. Tiene como ventaja una menor perdida de sangre, corta internación, morbilidad aceptable, incluyendo la fístula pancreática [150,140]. La robótica ofrece una mejor visión, pero no ha mostrado diferencias significativas, tiene un mayor costo, y la experiencia está limitada a centros muy especializados [118,18,17,3].

La resección dependerá de la extensión de la neoplasia, y si es resecable consistirá en una esplenopancreatectomía izquierda, con curetaje del espacio vecino retroperitoneal y resección de los vasos esplénicos. Cuando la neoplasia invade el istmo y o cabeza del páncreas puede estar indicada una pancreatectomía total (Ver Resecciones Pancreáticas). La infiltración de la vena y o arteria esplénica puede no impedir la resección pancreática distal pero la supervivencia es menor.

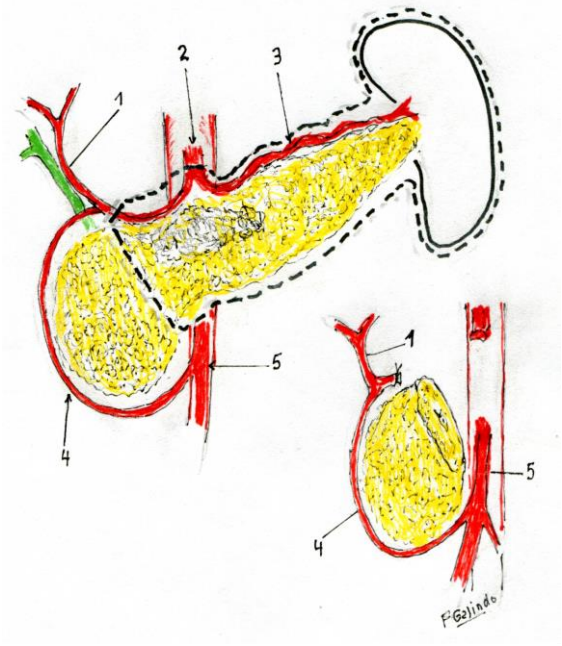

Figura Nro. 15
Operación de Appleby. Resección del tronco celíaco en carcinoma de cuerpo de páncreas.1) Arteria hepática, 2) Tronco celíaco, 3) Artderia esplénica, 4) vasos pancreaticoduodenales 5) Arteria mesentérica superior.

La operación en el carcinoma pancreático debe efectuarse con criterio oncológico, el bazo será extirpado, si el plano posterior se considera afectado, se incluirá en la resección la glándula adrenal izquierda, se extirpara la vena y arteria esplénica, y la disección de la adventicia de la arteria mesentérica superior y tronco celiaco. La pancreatectomía distal por vía laparoscópica se ha impuesto como un procedimiento electivo. Un metanálisis de 21 estudios 11246 pacientes muestra que los resultados son comparables a la cirugía abierta sobre todo en supervivencia, solo se señala que el número de ganglios fue ligeramente inferior posiblemente debido al sesgo en la selección de los pacientes [220].

Los adenocarcinomas ubicadas en el istmo por su relación con los grandes vasos son de difícil manejo y su tratamiento quirúrgico dependerá hacia adonde se extienda la lesión; hacia la derecha la conducta será una pancreaticoduodenectomía extendida seccionando el páncreas a nivel del cuerpo, y si el predominio es izquierdo una pancreatectomía izquierda extendida en parte a la cabeza o bien una pancreatectomía total [151,224]. Cuando para obtener una buena limpieza ganglionar se debe sacrificar el tronco celiaco se puede recurrir al procedimiento de Appleby conservándose la irrigación del hígado a través del arco arterial de las pancreaticoduodenales Appleby (Ver Resección del tronco celíaco en el cáncer de cuerpo del `páncreas, Tomo III, Capitulo 487 Anexo).

f) Morbilidad, mortalidad y resultados.

a*) Morbilidad.- La morbilidad de las resecciones de la cabeza del páncreas es elevada y esta en alrededor del 30- 40 % [201,9]. Entre las complicaciones propias de esta cirugía, se tienen las fístulas pancreáticas, biliares y el retardo de la evacuación gástrica. Le siguen en frecuencia las infecciones intraabdominales y las inherentes a toda cirugía importante. No obstante, la mayor parte de estas complicaciones son manejadas médicamente y o con cirugía miniinvasiva [9].

El mejor manejo en la prevención y tratamiento de las fístulas ha llevado a que la mortalidad se deba a una mayor proporción de complicaciones sistémicas que a locales [53].

La morbilidad en pancreatectomías dístales es francamente inferior que en resecciones cefálicas. Sohn y col. sobre 198 casos, con esplenectomía señala un 29 % de morbilidad [199].

b*) Mortalidad

Existe una relación entre el número de pancreaticoduodenectomía realizadas en cada centro y la mortalidad [201,56,68]. En el estado de New York se observó que el 75% de las instituciones tenían menos de 10 casos anuales y su índice de mortalidad era el 21,8 %; en instituciones con10 a 50 casos del 12,3% y en instituciones con más de 81 casos el 4% [119].Otro estudio de Estados Unidos muestra en Hospitales de más de 13 casos anuales la mortalidad 3,8 %; de 5 a 13 casos 7,2 %; de 3-4 el 11 %; entre 1-2 el 14,6 % y, menos de 1 el 16,3 % [56]. Esto habla de la importancia que la cirugía del páncreas sea efectuada en centros dedicados a esta patología [68,9]. Hoy debe considerarse que una mortalidad aceptable no debe sobrepasar el 5 %.

La mortalidad de la pancreatectomía distal es muy inferior a la pancreatectomía cefálica. Sohn y col. señalan en pancreatectomías dístales una mortalidad del 1 %.[199].

c*) Resultados

En pacientes rsecados. Sohn y colab. del John Hopkins Hospital en pancreaticoduodenectomías por carcinoma del páncreas tienen una supervivencia media de 17 meses, 64 % al año y

17 % a los 5 años. Consideran que los factores pronósticos más importantes son: márgenes negativos en la resección, tumores menos a 3 cm. de diámetro, pérdida menor de 750 ml de sangre, carcinoma moderado o bien diferenciado y el tratamiento quimioradiante [199]. Cuando se analiza el grupo reducido de pacientes con una R0 las cifras son ligeramente mejores. Ritchter y col. en análisis de la supervivencia actuarial tiene a los 5 años 25, 4 %, a los 7 años 12,3 % y a los 10 años 8,2 %. [117].

El tamaño del tumor resecado guarda también relación con la supervivencia, cuando es una resección R0 es menor de 1 cm. (Resección R0), la supervivencia llega al 100 % por lo que es considerado como carcinoma temprano, Tumores de 1,1 a 2 cm. la supervivencia es del 35 %, y si el tumor tiene más de 3 cm. 10 %. Solo una resección con criterio curativo guarda relación con un pronóstico favorable [9]. Los pacientes operados y que llegaron a los 5 años de supervivencia no están exentos de morir por metástasis hepáticas o peritoneales o con metástasis poco frecuente pulmonar a los 84 meses [37].

Son interesantes los datos del programa CIER de 1988 que se conocieron en 1993, se hace sobre la base de estudios de 20 lugares distribuidos geográficamente (Estados Unidos) y de ahí se extrapolan los datos. El índice de supervivencia es a los 5 años cáncer de colon 55 %, estómago 15,1 %, esófago 7 %, hígado 5,4 %, páncreas 3.% .

Los pacientes con pancreaticoduodenectomía y resección venosa (porta-mesentérico superior) tienen una sobrevida equiparable a los que no hubo resección vascular [212].

Los pacientes con un carcinoma borderline y que recibieron neoadyuvancia y se pudo hacer una pancreaticoduodenectomía tienen una supervivencia inferior a los resecables sin neoadyuvancia pero superior a los que solo fueron explorados. En el Anderson Cancer Center tienen un 97 % de tasas de R0 en pacientes que recibieron quimioradiación y cirugía con sobrevida media alta (40 meses frente 21 meses) [103].En el Johns Hopkins sobre 142 casos que recibieron neoadyuvancia fueron resecados 96, la supervivencia de estos fue de 28,8 meses y de los no resecados 14,5 meses [91].

La sobrevida en **carcinomas de la cola y cuerpo** resecados tiene una sobrevida promedio de 13 meses (rango 3-50 meses [94]. La pancreatectomía distal cuando hay infiltración tumoral de la vena y o arteria esplénica tiene menor supervivencia. Los casos no resecados tienen una sobrevida 5,8 meses y en los que se hizo quimio y o radioterapia 13 meses [52].

Pacientes metástasicos. En carcinoma de páncreas avanzado (no resecable) Trigui y colab.[214] han estudiado manifestaciones clínicas de valor pronóstico y hacen un score dándole puntos: dolor (1 punto), ascitis (1), adelgazamiento (1) y metástasis hepática (2). Si la suma da 2 o menos la sobrevida es alrededor de 6 meses y si es más de 2 dos meses. Este score es fácil de recordar pero necesita una mayor confirmación.

La caquexia influye desfavorablemente en la supervivencia como un factor de riesgo y no así la obesidad [74].

9. Tratamiento médico

Se acostumbra llamar tratamiento adyuvante al que se realiza en el posoperatorio y en pacientes metastásicos que no se van a operar. En el posoperatorio se debe realizar en pacientes con resección incompleta (R1-R2) y los no resecados. En pacientes con resección R0 se considera que el 85 % tendrán una enfermedad sistémica, razón por cual son cada vez más incluido dentro de un tratamiento sistemático médico.Esta diseminación es difícil de preveer, siendo casi segura cuando en la operación hay invasión vascular y o neural [196].

Se denomina neoadyuvancia al tratamiento médico oncológico realizado previo a la cirugía en pacientes bordeline para disminuir la lesión y aumentar los índices de resecabilidad. Hoy hay más tendencia de incluir también pacientes resecables, dado que es más problemático su realización en el posoperatorio por el estado del paciente y la acción tóxica de las drogas que se emplean.

Tratamiento quimioterápico. La droga más utilizada es la gemcitabina pero todos los estudios últimos muestran que se mayor eficacia es combinada con otras drogas. Una de las primeras combinaciones fue con el 5 FU. Un importante estudio sobre 732 pacientes del grupo ESPAC-4 obtienen mejor resultado con gemcitabina mas capecitabina que con gemcitabina sola (28 -25,5 meses). La asociación es recomendada y consideran que el nivel de toxicidad (neutropenia, diarrea, síndrome de manos y pies) es aceptable [(153,152)]. Otra combinación es con cisplatino lográndose un aumento de las resecciones entre 33 a 64 % y tasas de resección R0 de 87 a 100 % y con sobrevidas superiores comparada con igual estadio y en adyuvancia supervivencia de 20,7 meses contra 13,7 meses [(191)]. Otros autores con igual combinación en pacientes operados tienen una supervivencia de 30 meses[(122)]. La gencitabina también se asocia a otras drogas como docetaxel y capacitabina dada en tres series. Aparentemente la quimioterapia más radioterapia seria lo más útil pero no existen consensos definitivos [(221)].

Una línea de tratamiento más eficaz es el FOLFORINOX (leucovarina, fluorouracilo, irinotecan y oxaliplatino) pero tiene mayores efectos tóxicos. Razón por la cual se recomienda efectuar en pacientes menores de 76 años, sin ictericia y con un estado general aceptable. En caso de ictericia por obstrucción debe efectuarse su drenaje previo.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento adyuvante pueden resumirse en la European Society for Medical Oncology [(49)]:

1ra. elección. Folfirinox en pacientes seleccionados por su estado general y riesgos de toxicidad con el que pueden obtenerse los mejores resultados.

2da. elección. Pacientes más frágiles menores de 70 años o con contraindicaciones para algunos de las drogas del Folfirinox la opción es gemtamina/capecitabina.

3ra. elección. Gemcitabina sola en pacientes frágiles.

Hay numerosos ensayos clínicos aleatorios en marcha que permitirán evaluar drogas, conocidas y otras nuevas, y planes de tratamiento [(222)]. Entre estos tenemos el desarrollo de vacuna como RAS que parecer incrementar la supervivencia [(93)]. El desarrollo e investigación de nuevos medicamentos como los anticuerpos monoclonales que actúan sobre la angiogénesis, inhibidores del crecimiento epidérmico (Erbotinic) o que actúen por mecanismos inmunitarios (pembrolizumab), se están empleando cuando los resultados de la quimioterapia son pobres.

Una información actualizada del tema puede encontrarse en www.asco.org/gastrointestinal-cancer-guidelines, y www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancer

Otras medidas del tratamiento médico.

Entre los síntomas más frecuentes tenemos la ictericia y el dolor, pero estos pacientes pueden presentar ansiedad, depresión, anorexia, desnutrición, anemia.

Ictericia. El drenaje con un stent en la vía biliar es conveniente antes de emprender un tratamiento adyuvante y en la neoadyuvancia cuando la bilirrubinemia supera los 30mg/100cc,) Véase el apartado sobre el tema.

Dolor. Sera tratado con calmantes comunes para ir incrementándolo con los simil-opiaceos de acuerdo a la evolución y necesidades del paciente. La esplanicectomía química si fue

Tipo histológico	Supervivencia media en meses	Superviven-cia 5 años (%)
Adenocarcinoma ductal (todos)		
Adenocarcinoma	20.2	22
Carcinoma indiferenciado con Células simil-osteoclasticas	13,7	18
Carcinoma sarcomastoide	48,2	44
Adenocarcinoma mucinoso	20,1	27
Carcinoma con células en anillo de sello	30,3	33
Carcinoma adenoescamoso	13,7	10
Carcinoma de células escamosas	14,3	18
Carcinoma mixto acinar-neuroendocrino	20,5	27
	26,8	37
Carcinoma de células acinosas	67,5	51
Neoplasia quística mucinosa (IPMN-MCM) Con carcinoma asociado invasivo	52,6	51
Tumores mesenquimáticos malignos	69,3	55
Tumores neuroendocrinos		
Bien diferenciado	--	84
Pobremente diferenciado	27,4	20
Neoplasia sólida seudopapilar	---	97
Totales	24,4	27

Cuadro Nro. 7
Subtipos histológicos de neoplasias malignas pancreáticas. Comparación de la mediana de supervivencia y porcentaje de sobrevivientes a los 5 años. Basada en 57804 casos NCDB (Nationaol Cancer Date Base) Pokrzywa J. y col. [170]

en una cirugía paliativa puede beneficiar al pacientes hasta 4 meses mas tarde [160,39]. La neurolisis del plexo celiaco también puede realizarse por infiltración transcutánea con lo que se logra disminuir el dolor, reducir la dosis de opiáceos y mejorar la constipación.

Obstrucción duodenal.- La mejor solución es la operatoria pero existe la posibilidad de la colocación de un stent.

10) Caracterìsticas de algunos carcinomas pancreáticos poco frecuentes.

En el cuadro Nro. 7 puede observarse las variedades histológicas de carcinoma con su sobrevida media y a los 5 años.

a) Carcinoma pancreático de células acinares. El diagnóstico se efectúa por el estudio histopatológico. Es un tumor poco frecuente, representa

el 1 % de los carcinomas pancreáticos [106]. La mayoría de los trabajos se basan en un número muy limitado de casos y los que ofrecen un número importante pertenecen a bases de datos de múltiples servicios. (672 pacientes de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) y un trabajo Japonés con 115 casos) [106]

El diagnòstico clínico es difícil y generalmente lo hace la histopatología. No obstante se han señalado algunos datos que pueden hacerlo sospechar: valores altos de alfafetoproteninas pueden sugerir un carcinoma acinar y un aumento de enzimas pancreáticas como lipasa, amilasa, elastasa I con manifestaciones de necrosis adiposa sistémica [111,172].

Los datos más importantes son: presentación a menor edad en relación al carcinoma ductal (56 años versus 70). , mayor frecuencia de ser una enfermedad locoregional (69 versus 27 %), mayor posibilidad de tener una cirugía curativa y una mejor tasa de supervivencia a los 5 años. [273,106]. El concepto que era un cáncer más invasor y de peores resultados no es avalado en estudios más amplios. El tratamiento aconsejado son los del carcinoma ductal.

b*) Carcinoma de células gigantes tipo osteoclástico. Son tumores muy agresivos y de mal pronostico [79]. (Véase cuadro Nro. 7)

c*) Carcinoma adenoescamoso. Son tumores ductales con una gran diferenciación escamosa, Se consideran tumores más agresivos y de pobre pronóstico pero pueden beneficiarse de la cirugía [226,24].

d*) Pancreoblastoma. Es una forma poco frecuente de carcinoma que se da principalmente en niños, rara vez en adultos. Geneticamente son distintos al carcinoma ductal, tendría una patogénesis cercana al hepatoblastoma y representar una manifestación extracolónica de la poliposis adenomatosa familiar [1]

e*) Carcinomas originados en formaciones quísticas y neuroendocrinas. Representan alrededor del 5 % de los tumores malignos del páncreas y son tratados en los capítulos correspondientes.

10. Colofón

Mucho es lo que se ha progresado en el conocimiento del carcinoma pancreático pero la mejoría de los resultados logrados en la supervivencia de los pacientes que lo padecen de 5 a 8 %, en los últimos 20 años, es relativamente pobre. La cirugía resectiva es la terapéutica más útil con que se cuenta pero solo beneficia a un reducido número y que mejorara logrando un diagnostico más temprano o reduciendo previamente el tumor. El rescate de pacientes con carcinoma bordeline (50 % de los casos) con tratamiento médico, y posterior tratamiento quirúrgico beneficia a la mitad de estos, es algo que se realiza.

El desafío para la medicina es mejorar el diagnóstico, la búsqueda de biomarcadores y de nuevos agentes terapeuticos. La clasificación TNM es insuficiente para evaluar los pacientes porque ignora muchos factores biológicos. Las vistas están puestas, en que las investigaciones básicas, descubran y den las respuestas necesarias.

Se sospecha que transcurren algunos años entre la primera alteración genética y el desarrollo de un carcinoma invasivo [238,83,124] y de lograrse obtener biomarcadores genéticos se podría arribar a diagnósticos más tempranos.

La genética es un campo en evolución. El estudio de genes que influyen sobre los tumores en la parte epitelial y mesenquimatosa esta en pleno desarrollo. Como ejemplo, entre estos el CATA6 que tiene una función proepitelial y antimesénquima y guarda relación con otros factores que regulan la relación mesénquima epitelial, valores bajos se acompañarían con supervivencia

mas corta y menor respuesta al 5FU leucovarina [135]. Otro ejemplo: un gen SMD4/DPC4 se asocia con un menor riesgo de metástasis a distancia y podría usarse para seleccionar al paciente para resección pancreática [82,78]. Se han observado alteraciones de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) que estarían asociados al carcinoma pancreático y se detectan aumentos 10 años antes y que podrían servir para la detección temprana [102]. La alteración genética en DPC4 se observa en formas metastasicas y con menor respuesta al tratamiento [238,83]. La genética contribuirá en un futuro a una medicina personalizada [83].

El progreso con los anticuerpos monoclonales adheridos a toxinas o átomos radiactivos que actúen sobre el tumor es todo un campo de estudio. A esto se agrega los que actúan inhibiendo angiogénesis con lo que bloquean el desarrollo de vasos con lo que se destruye el tumor por falta de nutrición; los inhibidores del crecimiento epidérmico que actúan sobre receptores del factor de crecimiento (erbotinib).

El mejor conocimiento de los sistemas inmunitarios puede ser aprovechado para la terapéutica. Las células del organismo tienen proteínas para evitar que el sistema inmunitario las ataque. Este mecanismo puede ser inhibido por sustancia como la pembrolizumab (Koytruda) que actúa sobre las células (Proteína PD-1) que normalmente evitan que se ataquen células normales. Su uso actual es en pacientes sin respuesta a la quimioterapia y en las recurrencias, y tendría mayor utilidad cuando hay un nivel alto de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o cambios en los genes de reparación (MMR). La meta está en obtener sustancias de acción más específica, con menos efectos no deseados y reducir costos.

El carcinoma pancreático va en camino a ser el más frecuente del aparato digestivo y una de las causas más importante de mortalidad por cáncer, la búsqueda de lograr su curación impulsa a muchos investigadores y a Instituciones que apoyan estos estudios como “Precision-Panc”,la “Precision Promise” de Estados Unidos, con importantes inversiones y esfuerzos personales.

11) Bibliografía

1) **ABRAHAM S C, WU T T, KLIMSTRA D S, FINN L S, LEE J H, YEO C I, CAMENRON J L, HRUBAN R H**: Distintive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis associated pancreoblastomas: frequent alterations in the APC/beta-catenin patway an chromosome 11p. Am J Pathol 2001; 159: 1619-27.
2) **ABREU FB, LIU X, TOSONGALIS GJ:** RNA analysis in pancreatic cancer: the Dartmouth experience. Clin Chem Lab Med 2017;55:755-762.
3) **ACHER AW, BLEICHER J, CANNON A, SCAIFE C**: Advances in surgery for pancreatic cancer. J Gastrointest Oncol 2018;9(6):1037-1043.
4) **AGRÉN B**: diabetes IN exocrine pancreatic disease: pathophysiology and managemente. En Howard J y colab. Surgical Diseaes of the Pancreas 3ra. Ed. Williams & Wilkins, 1998, pág.139-45.
5) **AKAHOSCHI K, CHIJIIWA Y, NAKANO I** y colab.: Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopio ultrasound. Br J Radiol 1998; 71: 492-6.
6) **ALLEN VB, GURUSAMY KS, TAKWOINGI Y, KALIA A, DAVIDSON BR**: Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability witch curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database of Systematic Review 2013, Issue 11. Art. No.:CD009323. OI:10.1002/ 14651858.CD009323.pub2.
7) **APPLEBY LH**: The celiac axis in the expansion of the expansion of the operation for gastric carcinoma. Cancer 1953;6:704-707.
8) **APTE MV, WILSON JS, LUGEA A** y col.: A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer miocroenvironment. Gastroenterology 2013;144:1210-1219.
9) **ARANHA G V, HODUL P J, CREECH S, JACOBS W**.: Zero mortality alter 152 consecutive pancreaticouodnectomies with pancreaticogastrostomy. J Am Coll Surg 2003; 197: 223-232.
10) **ARIYAMA J**. The detection and prognosis of small pancreatic carcinoma. New Letter 1992, Nro. 2
11) **ATHLIN L, BLIND PG, ANGSTRON M:** Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic masses. Acta Chir Scand 1990;156:91-94.
12) **AUNE D, GREENWOOD DC, CHAN DS** y col.: Body mass index abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Am Oncol 2012,23:843-852.
13) **BACHELLIER P, NAKANO H, OUS-SOUSLTZOGLOU P, WEBER J** y colab.: Is pancreaticoduode-nectomy with mesenteri-coportal venous resection safe and worthwhile? Am J Surg 2001; 182: 120-129
14) **BALAN BJ, ZYGMANOWSKA E, RADOMSKA-LESNIEWSKA M**: Disorders noticed during development of pancreatic cancer: potentitasl opportunities for early and effective diagnostics and therapy. Centr Eur Immunol 2017;42:377-382,
15) **BALCOM JH 4TH, RATTNER DW, WARSHAW AL, CHANG Y, FERNANDEZ-DEL CASTILLO C**: Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. 4: Arch Surg. 2001;136:391-8.
16) **BARAVINO M, SANTABROGIO P, PISANI CERETTI A** Y COL.: There still a role for laparoscopy combined with laparoscopy ultrasonography in the staging of pancreatic cancer. Surgeical Endoscopy 2011;25(1):160-165,
17) **BARKIN J J, GOLDSEIN J A** : Diagnostic approach to pancreatic cancer. Gastoenterol Clin North Am 1999; 28: 709-719.
18) **BARKUN J, FISHER W, DAVIDSON** G y col.: Research considerations in the evaluation of minimally invasive pancreatic resections. (MIPR) HPB (Oxford) 2017;19:246-253.
19) **BARREIRO C J, LILLEMOE K D, KONIARIS L G, SOHN T A, YEO C I, FISHMAN E K, CAMERON J L**: Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer: what is the true benefit? J Gastrointest Surg 2002; 6: 75-81.
20) **BAUNES TA**: Role of surgery in pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2017;23(21-3765-3770
21) **BERMARD V. FLEMING J, MAITRA A**: Molecular and genetic basis of pancreatic carcinogenesis: which concepts may be clinially relevant? Surg Oncol Clin N Am 2016;25(2):227-238.
22) **BERNARD V, KIM DU, SAN LUCAS FA, CASTILLO** J y col.: Circulating nucleic acids are associated with outcomes of patients with pancreatic cancer. Gastroenterology 2019;156(1):108-118.
23) **BOCKHORN M, UZUNOGLU FG, ADHAM M** y col.: Bordeline resectable pancreatic cancer: a consensos statement by the indternational Study Group of Pancretic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;155;977-988.
24) **BOYD CA, BENARROCH-CAMPEL J, SHEFFIELD KM, COOKSLEY CD, RIALL TS:** 415 Patients with adenoquamous crcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival. J Surg Res 2012;174:12-19
25) **BRAASCH J V**. Pylorus preserving pancretoduodenectomy, in Braasch J V,
26) **BRENNAN M F, MOCCIA R D, KLIMSTRA D**. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. Ann Surg. 1966; 223: 506-512.
27) **BUENO DE MESQUITA H B, MAISONNEUVE P, RUNIA S, MODERMAN CJ**: Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine páncreas: a population –based case control study in the Netherlands. Int J Cancer 1991; 48: 540-49.
28) **CAGLEVIC C** y col.: Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma en Latinoamerica. Reunión de consenso del Simposio Oncológico (SLAGO) y de L Asociación Latinoamericana de Terapia Radiante (ALATRO), Viña del Mar, Chile 2015. Rev. Med. Chile 2016;144:1305-1318.
29) **CALLE EE, KAAKS R:** Overweight, obesity and cancer: epidemiology evidence and proponed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004;4:579-591.

30) **CAMERON J L, PITT H A, YEO C J** y colab.; One hundred and forty five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. Ann Surgaam1993; 217: 430-8
31) **CAMPBELL F, SMITH RA, WHELAN P, SUTTON R,** y col.: Classification of R1 resections for pancretic cancer. The prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. Histopathology 2009;55:277-283.
32) **CHARI ST, LEIBSON CL, RABE KG** y col.:Probability of pancreatic cancer following diabetes: as population based study. Gastroenterology 2005;129:504-511.
33) **CHENG B, ZHANG** Y y col.: Analysis of fine needle biopsy vs fine needle aspiration in diagnosis of pancreatic and abdominal masses: a prospective, multicenter, radomized controlled trial. Clin Gastroenterol Hepaol 2018;16(89:1314-1321.
34) **CHENG P, JIN G, SHI M, ZHANG Y, LIU** R y col. Analysis of tumor induced lymphangiogenesis and lymphatic vessel invassion of pancreatic carcinoma in the peripheral nerve plexus. Cancer Sci 2012;103(10):1756-1763.
35) **CHOU FF, SHEEN-CHEN SM** y colab.: Posoperatirve morbidity and mortality of pancreaticouodenectomy for periampullary cancer. Eur J Surgf 1996; 162: 477-8..
36) **COLLISON EA, BAILEY P, CHANG DK, BIANKIN AV**: Molecular subtypes of pancretic cancer https://dol.org/10.1038/s41575-019-0109-y
37) **CONLON KC, KLIMSTRA DS, BRENNAN MF**: Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic análisis of 5 years survivors. Ann Surg 1996;223:273-278.
38) **COPERMAN A M**: Pancreas Parte II, Cancer de páncreas. Clin Quiurg. N.America. Mc Graw-Hill Interamerica,. Mejico 2001.
39) **COPPING J,VILLIX R, KRAFT R, ARBOR A**. Palliative chemical splanchnicectomy. Arch Surg 1969; 98: 418-420.
40) **CRILE G**: The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. : Surg Gynecol Obstet 1970; 130:1049-53.
41) **CRIPPA S, CIROCCHI R, MAISONNEUVE P** y col. Systematic review and meta-analysis of prognostic role of splenic vessels infiltration in resecable pancreatic cancer. EJSO 2019;44:24-30.
42) **CROOME KP, FARNELL MB, QUE FG** y col.: Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic. Ann Surg 2014;260:633.638.
43) **CUSCHIERI A, GILES G R, MOOSA A R**. Esential surgical practice.Ed. Butterworth Heinemann, 1995; cap. 74, 1238-1277.
44) **CUSCHIERI H, MAY AW, CLARK** J . Value of laparoscopy in the diagnosis and management of pancreatic carcinoma. Gut 1986; 19:672-677
45) **DE ANGELIS C, BRIZZI RF, PELLICANO R**: Endoscopic ultrasonogrphy for pancreatic cancer: current and future perspectivas. J Gastroenterol Oncol 2013;4(2):220-230.
46) **DELBEKE D, ROSE D, CHAPMAN W** y colab. Optimal interpretation of PDG PET in the diagnosis , staging and management of pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1999; 40: 1784-1791.
47) **DELPERO JR, BACHELLIER P, REGRENET N, LE TREUT YP** y col.; Pancreaticoduodenectomy for pancretic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evluable specimens. HPB (Oxford) 2014;16(1):20-33
48) **DUNSCHEDE F, WILL L, VON LANGSDORF C** y col.: Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer. Eur Surg Res 2010; 44Ñ209-213,
49) **EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY**, Guidelines Committee,eupdate. Cancer of the pancreas treatment recomendations. 15Marzo2019 www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancer
50) **EVANS D, LEE J, PISTERS P**, y col.Ñ Advances in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the pancreas. Cancer Treat Res 1997;90:109-125.
51) **EVANS D, WOLFF R A, ABBRUZZESE J L**: Cancer of the páncreas. Manual of Clinkical Oncology, 7ma Edicion Ed. Rahael E Pollock , 1999; pág. 453-75.
52) **FALCONI M, MANTOVANI W, BETTINI R, TALAMINI G, BASSI C, CASCINU S, OLIANI C, PEDERZOLI P**: Carcinoma of pancreatic body and tail: are there improvements in diagnosis and treatment modalities over the past decade. Dig Liver Dis 2003; 35: 421-7.
53) **FALK R T, PICLE L W, FONTHAM E T** y colab.: Life-style risk factors for pancreatic cancer in Lousiana: a case –contdrol study. Am J Epidemio 1988; 128: 324-336.
54) **FERNANDEZ DEL CASTILLO C, RATTNER D W, WARSHAW A L**: Standards for pancreatic resection in the 1990'S. Arch Surg 1995; 130: 295-300
55) **FINE RL, FOGELMAN DR, SCHREIBMAN SM** y col.: The gemcitabine, docetaxel and capecitabine (GTX) regimen for metatatic pancretic cancer: a retrospecuve análisis. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:167-175.
56) **FINLAYSON E V A, BIRKMEYER J D.:** Effects of hospital volume on life expectancy after slected cancer operations in older adults: a decision analysis. J Am Coll Surg 2003; 196: 410-417.
57) **FUHRMAN G M, LEACH S D, STALEY C A** y colab.: Rationale for in bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinomas adherent to the superior mesenteric portal vein confluence. Ann Surg 1996; 223: 154-162.
58) **GALINDO F, FAERBERG A, MONESTES A** Cancer del páncreas: algoritmo diagnóstico -terapéutico. La Prensa Med Arg 1999; 86: 360-7.
59) **GALINDO F, KESNER L F, FELDMAN M, RATTO A, BIOLCHI R E, GONZALEZ A.** Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de páncreas. Rev. Argent. Cirug. 1987; 53: 134-6.
60) **GAMBHIR S** y colab. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; 42: 1S- 93S.
61) **GAO H, LIU T, WANG G, GAO Y** y col. Central pancreatectomy for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: a simgle.center case-control sthdy. Langenbecks Arch Surg 2019;mar 2 doi;19.100/s9423-019-01766-1
62) **GENKINGER JM, SPIEGELMAN D, ANDERSON KE** y col.: A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. Int J Cancer 2011;129:1708-1717.
63) **GLASER ES, HORNBROOK MC, KROUSE RS**: Inmediate stent placement vs. Surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. J Pain and Symptom Management 2014;47(2):307-314

64) **GLASER S, LONGNECKER** D, y colab. Comparison of histologic type and stage of exocrine pancreatic neoplasms from surgical series in Europa, Japan and the United States (Abstract) Lab. Invest. 1992; 66: 97ª.
65) **GLEISNER AL, ASSUMPCAO L, AMERON JL, WOLFGANG CL** y col.: Is resec5in of periampullary or pancratic adeno-carcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? Cancer 2007;110:2484-2492.
66) **GNERLICH JL, LUKA SR, DESHPANDE AD, DUBRAY BJ** y col.: Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. Arch Surg 2012;147:753-760.
67) **GOLD E I** Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. Surg Clin North Am 1995; 75: 819-839.
68) **GORDON T A, BOWMAN H M, TIELSCH J M, BASS, E B, BURLEYSON G P, CAMERON J L** Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. Ann Surg 1998; 228: 71-78.
69) **GORIS L, GOLD E B**: Epidemiology and etiology of pancreatic cancer. En Go V L y colab. The páncreas:biology, pathobiology and diseases. Raven Press, New York 1993; pág. 837-855.
70) **GREENLEE R T, MURRAY T, BOLDEN S** y colab. Cancer Statistics, 2000 CA Cancer J Clin 2000; 50:7.
71) **GROVER S, JAJOO K**: Screening for pancreatic cancer in high-risk polulations. Gastroenterol Clin N Am 2016;45:117-127.
72) **HACKERT T, SACHSENMAIER M, HINZ U, SCHNEIDER L** y col.: Locally avanced pancreatic cancer: neoadyuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60 % of the patints. Ann Surg 2016;264;457-463.
73) **HARTWIG W, HACKERT T, HINZ U** y col.:Multivisceral rewsection for pancretic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. Ann Surg 2009;250:81-87
74) **HENDIFAR AR, CHANG J, HUANG BZ** y col.: Cachexia and not obesity, prior to pancretic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemocherapy. J Gastrointest Oncol 2018;9(1):17'23.
75) **HERMRECK A S, THOMAS C Y, FRIESEN S R** Importance of pathologic staging in the surgical management of adenocarcinoma of the exocrine pancreas. Am. J. Surg. 1974; 127: 653-7.
76) **HOLZMAN M D, REINTGEN K L, TYLER D S** y colab. The role of laparoscopy in the management of suspected pancreatic and periampullary malignancies. J Gastrointest Surg 1997: 236-244.
77) **HRUBAN RH, ADSAY NV**: Molecular classification of neoplasms of the páncreas. Hum Pathol 2009;40:612-623.
78) **HRUBAN RH, GOGGINS M, PARSONS J** y col.: Progression model for pancretic cancer. Clin Cancer Res 2000;6:2969-2972.
79) **HRUBAN RH, PITMAN MB, KLIMSTRA DS**; Tumors of the pancres. En AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series, fac. 6. Washington DC: American Registry of Pathology/Forces Institute of Pathlogy. 2007.
80) **HRUBAN RH,TAKAORI K, KLIMSTRA DS** y col.: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinou neoplasms. Am J Surg Pathol 2004;28:977-987.neoplasms
81) **IACOBUZIO-DONAHUE CA** Personalized medicine in pancretic cancer: prognosis and potential implication for therapy. J Gastrointest Surg 2012;16:1651-1652,
82) **IACOBUZIO-DONAHUE CA, FU B, YACHIDA S** y col.:DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients wiith pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:1806-1813.
83) **IACOBUZIO-DONAHUE CA**: Genetic evolution of pancreatic cancer: lessons learnt from the pancreatic cancer genome sequencing project Gut 2012;61:1085-1094.
84) **IGUCHI H, SUGANO K, FUKAYAMA N, OHKURA H, SADAMOTO K, OHKOSHI K, SEO Y, TOMODA H, FUNAKOSHI A, WAKASUGI H:** Analysis of Ki-ras codon 12 mutations in the duodenal juice of patients with pancreatic cancer. Gastroenterology. 1996; 110: 306-10.
85) **ILKOW CS, MARGUERIE M, BATDENCHUK C, MAYER J**, y colab.: Reciprocal cellular cross-talk within the tumor microenvironment promotes oncololytic virus activity. Nat Med 2015;21(5);530-536.
86) **ISAJI , MIZUNO S, WINDSOR JA, BASSI C, FERNANDEZ DEL CASTILLO C, HACKERT T** y col. International consensos on definition and criteria of bordeline rese table pancreatic ductal adenocrcinoma 2017. Pancreatology 2018;18(1):2-11
87) **ISHIKAWA O, OHIGASHI H, SASAKI** Y . y colab. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for carcinoma of the pancreas head. Ann. Surg. 1988; 208: 215-220.
88) **JAMIESON NB, FOULIS AK, OIEN KA, DICKSON EJ, IMRIE CW, MCKAY CJ:** Peripancreatic fat invasión is an independent predictor of poor outcome following pancreaticoduo-denectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma J Gastro-intest Surg 2011;15(3):512-524.
89) **JAMIESON NB, FOULIS AK, OIEN KA, GOING JJ** y col.: Positive mobilization marginad alone do not influence survival following pancreticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg 2010;251:1003-1010.
90) **JANG JY, HAN Y, LEE H, KIMS W** y col.: Oncological benefits of neoadjuvanat chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective randomized, open label, multicenter phase 2/3 trial. Annals of Surgery 2018;268:215-222
91) **JAVED AA, WRIGHT MJ, SIDDIQUIÇE A, BLAIR AB** y col. Outcome of patients with borderline resectable pancreatic cancer in the contemporary era of neoadjuvant chemotherapy. J Gastrointestinal Surgery 2019;23:112-121.
92) **JEGATHEESWARAN S, BALTATZIS M, JAMDAR S** y col.Ñ Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. HPB (Oxford) 2017;19:483-490.
93) **JOHANSSON H, ANDERSSONR, BAUDEN M** y col.: Immune chekpoint therapy for pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2016;22:9457-9476.
94) **JOHNSON C D, SCHWALL, G, FLECHTENMACHER J, TREDE M**: Resection FOR adenocarcinoma of the body and tail of the páncreas. Br J Surg 1993; 80: 1177-1179.
95) **JONES S, ZHANG X, PARSON DW** y col.: Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analices. Science 2008;321:1801-1806.

96) **JOO I, LEE JM, LEE DH, LEE SG** y col.:Preoperative assessment of pancreatic cancer with FDG PET/mr imaging versus FDG PET/CT plus contrast-enhanced multidetector CT: A prospectie preliminary study. Radiology 2017,282:149-159.
97) **JUNTILLA MR, DE SAUVAGE FJ**: Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. Nature 2013;501 (7467):346-354.
98) **KAIRALUOMA M J, STAAHLBERG M, KIVINIEMI H, HAUKIPURO K**. Results of pancreaticoduodenectomy for carinoma of the head of the pancreas. Hepatogastroenterol. 1989; 36: 412-18.
99) **KAMARAJAH SK, BURNS WR, FRANKEL L, CHO CS, NATHAN H**: Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with pancreatic adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology and end results)SEER= analysis. Ann Surg. Oncology 2017;24:2023-2030.
100) **KANEKO T, KIMATA H, SUGIMJOTO H** y colab.:Power Doppler ultrasonography for the assessment of vascular invasion by pancreatic cancer. Pancreatology 2002; 2: 61-8.
101) **KANEOKA Y, YAMAGUCHI A, ISOGAI M:** Portal or superior msesentic vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection. Surgery 2009;145:417-425.
102) **KATAGIRI R, COTO A, NAKAGAWA T, NISHIUMI T** y col.: Increased levels of branched-chain amino acid associated with increased risk of pancreatic cancer in a prospective case-control study of a large cohort Gastroentrology 2018;155:1474-1482.
103) **KATZ MH, FLEMING JB, BHOSALE P** y col.: Response of bordeline resecable pancretic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. Cancer 2012;118:5749-5756.
104) **KAYAHARA M, NAGAKAWA T, FUTAGAMI F** y colab. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. Cancer 1996; 78: 2485-2491
105) **KIM HS, JY, HAM Y, LEE KB** y col.: Survival outcome and prognosis factors of neoadjuvant treatment followed by resection for borderline resecable pancreatic cancer, Annals of Surgical Treatment and Research, 2017;93(4):186-194.
106) **KITAGAMI H, KONDO S, HIRSNO D, KSWAKAMI H, EGAWA S, TANAKA M**: Acinar cell carcinoma of the pancreas. Clinical analysis of 115 patiets from Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society.Pancreas 2007;35:42-46
107) **KLEFF J, REISER C, HINZ U, BACHMANN J** y col. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg 2007;245:566-572.
108) **KLEIN AP, BRUNE KA, PETDERSEN GM** y col. : Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;23:133.
109) **KLEIN F, PUHL G, GUCKELBERGER O, PELZER U**, y col.: The impacto f simultaneous liver resection for occult liver metatases of pancratic adenocrcinoma. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:939350 doi:10.1155/2012/939.35 mil.Epub 2012 Nov 8
110) **KLIMSTRA DS, HEFFESS CS, OERTEL JE** y col.: Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol 1992;16:815-837.
111) **KLIMSTRA DS, WENING BM, ADAIR CF, HEFFESS CS**. Pancretoblastoma. A clinicapathologic study and review opf the literature. Am J Surg Pathol 1995;19:1371-1389.
112) **KLÖPPEL G**: Clinical pathology of exocrine tumors. En Howard J y colab.: Surgical Diseases of the Páncreas. Ed. Williams & Wilkins 1998: pág. 467-79
113) **KOMMALAPATI A, TELLA SH, GOYAL G, MA WW, MAHIPAL A**. Contemporary management of localized resecable pancreatic cancer. Cancer(Basel)2018 Jan 20;10(1)
114) **KONIARIS L G, SCHOENIGER L O, KOVACH S**: The quick, no twist, no kinkportal confluence reconstruction. J Am Coll Surg 2003; 196: 490-494.
115) **KOWALSKI J, MORSBERGER LA, BLACKFORD A** y col.: Chromosomal abnormalities of adenocarcinoma of the pancreasÑ identifying early and late changes. Cancer Genet Cytogenet 2007;178:26-35
116) **LEBOVITS A H, LEFKOWITZ M**. Pain management of chronic pncreatitis. Am Surg 1989; 36: 1-11.
117) **LEE RC, KANHERE H, TROCHSLER M, BROADBRIDG**E **Y** y col. Pancreatic, periampulary and biliary cancer with liver metastases: should we consider resection in selected cases? World Gastrointest Oncol 2016;10(80:211-220.
118) **LEE SY, ALLEN PJ, SADOR E** y col.: Distal pancreatectomy: a single institution´s experience in open, laparoscopic and robotic approaches. J Am Coll Surg 2015;220:18-27.
119) **LIEBERMAN M D, KILBURN H, LINDSEY M, BRENNAN M F** Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann. Surg. 1995; 222: 638-45.
120) **LILLEMOE K D, CAMERON J L, YEO CJ, SOHN T A, NAKEEB A, SAUTER P K, HRUBAN R H, ABRAMS R A, PITT H A** Pancreticoduodenectomy . Does it have a role in the palliation of panctreatic cancer. Ann Surgery 1996; 223: 718-728.
121) **LILLEMOE K D, CAUSAL S, CAMERON J L, SOHN T A, PITT H A, YEO C**J: Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. Ann Surg 1999; 229: 693-8.
122) **LIM K, CHUNG E, KHAN A. CAO D** y col.: Neoadjuvant dtherapy of pancreatic cancer:the emerging paradign? The Oncologist 2012;17:192-200.
123) **LIU L, XU H,WANG W, WU C** y col.: A preoperative serum signature of CEA+/Ca+/Ca 19-9mayor o igial 1000 u/ml. indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer. Int J Cancer 2015;136:2216-2227.
124) **LODEWIJK A, BROSENS A, WENZEL M, HACKENG M** y col.: Pancreatic adenocarcinoma pathologyÑ changing “landcape” J Gastrointest Oncol 2015;6(4):358-374.
125) **LOVANNAJ, MALLMANN MC, GONCALVES A** y col.: Current knowledge on pancreatic cancer. Frontiers in Oncolology 2012;2:1-24.
126) **LOWENFELS A B, MAISONNEUVE P, BOYLE P**: Epidemiology of pancreatic cancer. En Howard J y colab. Surgical Diseases of the Páncreas. Ed. Williams & Wilkins 1998, pág. 433-37.
127) **LOWENFELS A B, MAISONNEUVE P, DIMAGNO EP** y col.: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Herditary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst 1997;89:442.
128) **LUTTGER J, VOGEL I, MENKE M, HENNE-BRUNS D, KREMER B, KLOPPEL G** The retroperitoneal resection margin and

vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Virchows Arch 1998; 433: 237-242.

129) **LYGIDAKIS N, TYTGAT G**. Hepatobiliry and Pancreatic Malignancies. Thieme 1089, Cap74:287-294

130) **LYNCH H T, BRAND R E, DETERS C A, SHAW T G, LYNCH J F**: Hereditary pancreatic cancer. Pancreatology 2001; 1: 466-71.

131) **LYNCH H T, FUSARO L, LYNCH J F** Familial pancretic cancer: a family study. Pancreas 1922; 7: 511-515.

132) **MAJUMDER K, GUPTA A, AURORA N** y col.: Premorbid obesity and mortality in patines with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysus. Clin Gastroentrol Hepatol 2016;14:355-368.

133) **MANABE T, NAITOH A, SUZUKI T, TOBE T** : An appraisal of the surgial management of stage I and II cancero f the páncreas. Nippon Geka Gakkai Zasahi 1985; 86: 1089-92.

134) **MARKUS W, BÜCHLER M D, MARKUS WGNER M D** y colab.: Changes in morbidity alter pancreatic resection. Arch Surg 2003; 138: 1310-14.

135) **MARTINELLI P, CARRILLO DE SANTA PAU E, COX T, SAINZ B, DUSETTI N** y colab. CATA6 regulates EMT and tumour dissemination, andi s a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. Gut 2017;66(9):1665-1676

136) **MATTHAEI H, SCHULICK RK, HRUBAN RH** y col.: Cyst precursors to invsive pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:141-150.

137) **MATTHEW HG, KATZ G, NIPUN B, MERCHANT MD** y col.: Standardization of surgical and pathologic variables in needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. Ann Surg Oncol 2011,18(2):337-344.

138) **McLEOD R S, TAYLOR B R, O'CONNOR B L** y colab. Quality of life, nutritional status and gastrointestinal hormone profile following the whipple procedure. Am J Surg. 1995 ; 189 : 179-185.

139) **McNULTY N J, FRANCIS I R, PLATT J** F y colab.: Multi-Detector Row Helical CT of the pancreas; effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature and pancreatic adenocarcinoma. Radiology 2001; 220: 97-102.

140) **MEHRABI A, HAFEZI M, ARVIN J** y col.: A systematic review and meta-analysis laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancres. IT´s time to randomize. Surgery 2015;157:45-50.

141) **MELLON EA, JIN WH, FRAKES JM, CENDTERO B**A y col.: Predictors and survival for pathologic tumor response grade in bordeline resectable and locally advanced pancreatic cancer treated with induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy. Acta Gastroenterologica DOI: 10.1080/0284186X.2016.1256497

142) **MILLER B A, KOLOMEL L N, BERNSTEIN** L y colab.: Racial-ethnic patterns of cnacer in the United States. 1988-1992, National Cancer Institute. NIH Pub No 96-4104. Bethesda, MD, 1996.

143) **MISE Y, HASEGAWA K, SHINDOH J, ISHIZAWA T** y col.: The feasibility of tirad or more repeat hepatectomy for recurrente hepatocellular carcinoma, Ann Surg 2015;262:347-357.

144) **MIYAZAKI M, YOSHITOMI H, SHIMIZU H** y col.: Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant páncreas after inicial pancretectomy; is it worthwhile? Surgery 2014;155:58-66.

145) **MOLBERG N, RAHBARI NN, KOCH M** y col.: Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;254:882-893.

146) **MOOSA A R, GAMAGAMI R A** Diagnóstico y clasificación por etapas de las neoplasias pancreáticas. Clin Quir N A 1995; 5: 847-864.

147) **MOROHOSHI I, SAGAWA F, MITSUYU T.** Pancreoblastoma with marked elevation of serum alpha-fetoprotein. An autopsy ase report with immunocytochemical study. Verchows Arch Pathol Anat 1990;416:265-270.

148) **NAGAKAWA T, NAGAMORI M, FUTAKAMI F, TSUKIOKA Y, KAYAHARA M, OHTA T, UENO K, MIYAZAKI I.** Result of extensive surgery for pancreatic carcinoma. Cancer 1996; 77: 640-

149) **NAGAKAWA Y, HOSOKAWA Y, OSAKABE H, SAHARA Y** y col.: Pancreaticoduodenectomy with right-oblique posterior dissection of superior mesenteric nerve Plexus is logical procedure for pancreatic cancer with extrapancreática nerve Plexus invasión. Hepatogastroenterology 2014;61)136=:2371'2376.

150) **NAKAMURA M, WAKABAYASHI G, MIYASAKA** Y y col. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015;22:731-736.

151) **NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORD (NCCN)** Clinical Practices Quidelines in Oncology.Pancreatic adeocarcinoma. Version 2018 www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

152) **NEOPTOLEMOS JP** y col.: Therapeutic development in pancreatic cancer: current and future perspectivas. Nat. Rev. Gastroentrol Hepatol 2018;15:333.348,

153) **NEOPTOLEMOS JP, PALMER DH, GHANEH P** y col.: Compararison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017;389:1011-1024.

154) **NEOPTOLEMOS JP, STOCKEN DD, DUNN JA, ALMOND J** y col.: Influence of resection margins on survival for patients undergoing curative intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;234:758-768.

155) **NIEVEN VAN DIJKUM E J, ROMIJN M G, TERWEE C B,** y colab.: Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. Ann Surg 2003; 237: 66-73.

156) **NORERO E, BAEZ S, VIÑUELA E, MARTINEZ C** y colab.: Resultados perioperatorios y sobrevida alejada de la pancreatoduodenectomía con resección vascular. Rev. Chilena Cir 2009;61:519-525,.

157) **O´REILLY D, FOU L, HASLER E, HAWKINS J** y col.: Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: a summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatology 2018;18:962-970.

158) OHASHI O, YAMAMOTO M, ISHIDA H, SAITOH Y: Surgical Treatment of pancreatic cancer and its prognosis long-term

therapeutic results after resection. Gan To Kagaku Ryoho, 1996:23: 1629-34.

159) **OKUI M, YAMAMICHI T, ASAKAWA A, HARADA M HORIO H**: Resection for pancreatic cancer lung metastases. Korean J Thorac Cardiovas Surg 2017;50(%):326-328.

160) **OKUYAMA M, SHIBATA TD, MORITA T, KITADA M, TUKAHARA Y, FUKUSHIMA Y, IKEDA K, FUZITA J, SHIMANO T**. A comparison of intraoperative celiac plexus block with pharmacological therpy as a treatment for pain of unresectable pancreatic cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 372-375.

161) **ORCI LA, MEYER J, COMBESCURE C, BÜHLER L, BERNEY T, MOREL P, TOSO C: A** meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. HPB (Oxford) 2015;17(7):565-572.

162) **PALOSAARI D, CLAYTON F, SEAMAN J**. Pancreatoblastoma in an adult. Arch Pathol Lab Med 1986;110:650-652.

163) **PAMELA T, JOHNSON M D, OUTWATER M** D: Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: dynamic MR imaging. Radiology 1999; 212: 213-18.

164) **PAN G, XIE KL, WU H**: Vascular resection in pancreatyic adenocarcinoma with portal or superior mesenteric vein invasión. World J Gastroenterol 2013;19:8740-8744

165) **PECORELLI N, CARRARA G, DE COBELLI F** y col.: Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. Br J Surg 2016;103:434-442.

166) **PERMERT J, INSE I, JARFELDT L** y colab. Pancreatic cancer is associated with impaire of glucose metabolism. Eur J Surg 1993; 159: 101-107.

167) **PETERLI R, MEYER-WYSS B, HERZOG U** y colab. CA19-9 has no value asa tumor marker in obstructive jaundice. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129: 77-79.

168) **PISTERS P W T, HUDEC W A, LEE J E** y colab.: Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. J Clin Oncology 2000; 4: 860-7.

169) **PITT HA, GRACE P A** Cancer of the pancreas.Pylorus preserving resection of the pancreas. Bailliere's Clin Gastroenterol 1990 ; 4(4):917-930.

170) **POKRZYWA CJ, ABBOTT DE, MATKOWSKYJ** KA y col.:Natural History and Treatment Trends in Pancreatic Cancer Subtypes, J Gastrointest Surg 2019;23(4):766-778.

171) **POVOSKI SP, KARPEH M S CONLON K C, BLUMGART L H, BRENNAN M F**: Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduo-denectomy. Ann Surg. 1999; 230(2): 131-142.

172) **RADIN DR, COLLETTI PM, FORRESTER DM** y col.: Pancreatic acinar cell carcinoma with subcutaneous and intraosseosus fat necrosis. Radiology 1986;158:67-68.

173) **RAHIB L, SMITH BD, AIZENBERG R** y col.: Projecting cancr incidente and deaths to 2030: the unexpected burden oif thyriod, liver, and páncreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74:2913-2921

174) **RAJAGOPAL C, HARIKUMAR KB**. The origin and functions of exosomes in cancer. Front Oncol 2018;8:66

175) **RAPP K, SCHROEDER J, KLENK J** y col.: Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145.000 adults in Austria. Br J Cancer 2005;93:1062-1067.

176) **RAPTOUPOULUS V, STEER M, SHEIMAN R, URACHLIOTIS T, GONGONTAS C, MOUSSAN J**. The use of belical CT and CTR angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer. Correlation with findings at surgery AJR 1997; 168: 971-977.

177) **RICHTER A,M, NIEDERGETHMANN M, STURM J W** y colab.: Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinomas of the pancreatic head: 25-year experience. J World J Surg 2003; 27; 324-9.

178) **RIES LAG, EISNER MP, KOSARY CL** y col.: Seer Cancer Statistics Review, 1973-1996, Bethesda , MD, National Cancer Institute, 2000.

179) **ROSCH T, BRAIG C, GAIN T** y col.: Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography : comparison with conventional sonography, computed tomography and angiography. Gastroenterology 1992;102:188-199.

180) **RÖSCH T, RODER J R, DECASSIAN T, DITTLER H J, BOM P, NEUHAUS H, BAUTZ W, WEIB W, HÓFLER H, SIWERT J R, CLASSEN M**. Indeterminate pancreatic tumors : still a dilemma even with modern diagnostic methods. European Gastrointestinal Week (Depart. De Medicina II, cirugia radiologia y patologia Technical University of Munich, Alemania) Set. 1995

181) **RUMSTADT B, TREDE M.** The role of laparoscopy and ultrafast magnetic resonance imagins in the preoperative staging of pancreatic carcinoma. Problems in General Surgery 1997; 14: 59-64

182) **SAFI F, SCHLOSSER W, KOLB G, BEGER H G** Diagnostic value of CA 1909 in patients with pancreatic cancer and nospecific gastrointestinal symptoms. J Gastrointest Surg 1997; 1: 108-112..

183) **SALEH M M, NORREGAARD P, JORGENSEN H L, ANDERSEN P K, MATZEN P**: Preoperative endoscopio stent placement befote pancreticoduodenectomny: a meta-analysis of the effect on morbildity and mortality. Gastointest Endosc 2002; 56: 529-34.

184) **SARR M G** Management of carcinoma of the body and tail of the Pancreas. J. Am.Coll Surg. 1998; 187:434-5.

185) **SCHENK M, SCHWARTZ AG, O'NEAL E, KINNARD M, GREENSON JK, FRYZEK JP, YING GS,GARABRANT DH**: Familial risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2001; 93:640-4.

186) **SCHLIEMAN M , Ho H S, BOLD R J:** Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 2003; 138: 951-9.

187) **SCHLITTER AM, ESPOSITO I:** Definition of microscopic tumor clearance (R0) in pancreatic cancer resections, Cancers 2010;2:2001-2010.

188) **SERRANO OK, CHAUDHRY MA, LEACH SD**: The role of PET scanning in pancreatic cancer Adv Surg 2010;44:212-325.

189) **SHOUP M, HODUL P, RANHA GV** y col.: Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periampullary tumors. Am J Surg 2000;179:453-456.

190) **SHRIKHANDE SV, KLEEFF J, REISER C, WEITZ J** y col.: Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:118-127

191) **SHUBERT CR, BEGUIST JR, GROESCH RT, HABERMANN EB,** Y COL.: Overall survival is increased among stage III pancreatic carcinoma patients receiving neoadjuvant chemotherapy

compared to surgery first and adjuvant chemotherapy: An intention to treat analysis of the Nacional Cancer Database. Surgery 2016;160(4):1080-1096.

192) **SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A**: Cancer statistics 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.

193) **SINGH H, SIDDIQUI A**: Endosonographic workup and preoperative biliasry drainage for pancreatic cancer. Seminars in Oncology 2015;42(1):59-69.

194) **SINGHI AD, KOAY EJ, CHAN ST, MAITR A**: Pancreatic cancer. Early detection of pancreqtic cancer:opportunities and chalengres. Gastroenterology 2019;156:2024-2040

195) **SIVER/INC** -Sistema de Vigilancia Epidemiiológica y Reporte / Instituto Nacional del Cancer.Datos globocán 2012, Argentina, enero 2014. http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas (consultado 21 mayo 2016)

196) **SOHAL DP, KENEDY EB, KHORANA A, COPUR MS** y col. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical pracice guideline update. J Clinical Oncology 2018;36(24): 2545-2558

197) **SOHAL DP, WALSH RM, RAMANATHAN RK** y col.: Pancreatic adenocarcinoma: treting a systemic disease with systemic therapy. J Natl Cancer Inst 2014;106:dju011.

198) **SOHN T A, YEO C J, CMERON J L, PITT H A, LILLEMOE K D** Do preoperative biliary stents increase post-pancreaticoduodenectomy complications? J Gstrointest Surg. In press Povoski

199) **SOHN T A, YEO CJ, CAMERON J L, KONIARIS L, KAUSH S, ABRAMS R A, SAUTER P K, COLEMAN J, HRUBAN R H, LILLEMOE K D**: Resected adenocarcinoma of the páncreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000; 4: 567-79.

200) **SOHN TA, YEO CJ, CAMERON JL, GESCHWIND JF, MITCHELL SE, VENBRUX AC, LILLEMOE KD**: Pancreaticoduodenectomy: role of interventional radiologists in managing patients and complications. 3: J Gastrointest Surg. 2003 Feb;7(2):209-19.

201) **SOSA J A, BOWMAN H M, GORDON T A, BASS E B, YEO C J, LILLEMOE K D, PITT H A, TIELSCH J M, CAMERON J L**. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. Ann Surg 1998: 228: 429-438.

202) **STAJODINOVIC A, BROOKS A, HOOS A**: An evidence-based approach to the surgical management of respectable pancreatic adenocarcinomas. J Am Coll Surg 2003; 196:954-64.

203) **STROBEL O, HARTWIG W, HACKERT T** y col.: Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. Ann Surg Oncol 2013;20:964-972.

204) **SUZUKI Y, ATOMI Y, SUGIYAMA M, ISAJI S, INUI K, KIMURA W** y colab.: Cystic neoplasm of tjhe páncreas: a Japonese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 2004; 28: 241-6.

205) **TACHEZY M, GEBAUER F, JANOT M. UHL W** y col.: Synchronous resections of hepatic oligometastastatic pancreatic cancerÑ dusputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis.Surgery 2016;160:136-144.

206) **TAVANI A, PREGNOLATO A**, y lcolab.: Alcohol consumption and risk of pancreatic cancer. NutrCAncer 1997; 27: 157-61

207) **TEE MC, KRAJEWSKI AC, FARNELL MB** y col. Indications and periperative outcomes for pancreatectomy with arterial resection. J Am Coll Surg 2016;227(2):255.269.

208) **TEICH N, ROSENDAHL J, DTÓTH M** y col.: Mutatiokns of human cationic trypssinogen (PRSS1) an chronic pancreatitis, Hum Mut 2006;27:721.

209) **TEMPERO MA, MALAFA MP, AL-HAWARY M** y col.: Pancreatic adenocarcinoma, version 2017 NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Nati Compr Canc Netw 2017;15:1028-1061.

210) **TOL JA, GOUMA DJ, BASSO C** y col.: Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Gdroup on Pancreatic Surgery (ISGPS) Surgery 2014,56:591-601.

211) Tompkins R K (Eds) Surgical Disease of the Biliary Tract and Pancreas St. Louiis , Mosby, 1994, p. 565.

212) **TRAN CAO hs, BAILEY CE, LEE JE** y col.: Radiogrphic tumor-vein interface as a predictor of intraoperative, pathologic and oncologic outcomes in resectable and borderline resecable pancretic cancer. J Gastrointest Surg 2014;18:269278.

213) **TRAVERSO I W, LONGMIRE W P JR**. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenctomy. Surg. Bynecol. Obstet. 1978;146: 959-962.

214) **TRIGUI B, BARRIER A, FLAHOULT A, HUGUIER M:** Facteurs pronostiques des cancers avancés du pancréas. Analyse multifactorielle et score prédictif de survie. Annales de Chirugie 2000 ; 125 : 625.

215) **TRUMPER L, MENGES M, DAUS H, KOHLER D** y colab.: Low sensitivity of the ki-ras polymerase Caín reaction for diagnosing pancretic cancer from pancreatic juice and bile: a multicenter prospective trial, J Clin Oncol 2002; 20: 4331-7.

216) **TSUCHIYA R, TSUNODA T, YAMAGUCHI T** Operation of choice for resectable carcinoma of the head of the pancreas. Int. J. Pancreatol 1990; 6: 295-306.

217) **TURATI F, EDEFONTI V, BOSETTI C** y col.: Family history of cancer and the risk of cancer: a betwirj if case-control studies. Ann Oncol 2013;24:2651-2656.

218) **UICC**: Atlas TNM , 3ra Ed. 2da. Revisión, /ed, ?Sprinberg-Verlag, 1989.

219) **VALLEBOUNA C** y col.: Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile quinquenio 2003-2007MINSAL 2012. http:/maquetas.ciiet.cl/elgg/file/download/5596(consultado 21 mayo 2016)

220) **VAN HILST J, KORREL M, DE ROOIJ T, LOF S** y col. Oncology outcomes of minimally invsive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: asystematic review and meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology. 2019;45(5):719-727.

221) **VARADHACHARY GR, FLEMING JB, CRANE CH** y colb.: Phase Ii study of preoperation Mfolfirinox and chemoradiation for high risk resectable and bordeline resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2015;33 abstr 362.

222) **VERSTEIJNE E, VAN EIJCK CH, PUNT CJ, SUKER M** y col.: Preoperative radiochemotherapy versus inmediate surgery for resectable and bordeline resectable pancreatic cancer)PREOPANC Trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. Trials 2016;17:127.

223) **VERSTEIJNE E, VOGEL JA, BESSELINK MG, BRUSH ORC** y col.Ñ Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or bordeline resectable pancreatic cancer. Br J Surg 2018;105(8):946-958.
224) **VISSER BC, MA Y, ZAK Y** y col.: Failure to comply with NCCN guidelines for the Management of pancreatic cancer compromisos outcomes. HPS (Oxford) 2012;14:539-547.
225) **VOGELSTEIN B, KINZLER K W**: Carciogens leave lingerprints. Nature 1992; 355: 525-32
226) **VOONG KR, DAVISON J, PWLIK TM** y col.: Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. Hum Pathol 2010:41:113-122.
227) **WADDELL N, PÀJIC M, PATCH AM** y col.:Whole genomesa redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. Nature 2015;518:495-501.
228) **WAKASUGI H, FUNAKOSHI A, IGUCHI H, TAKASE M, INOUE M, OHSHIMA A, SEO Y**: Pancreatic carcinoma associated with chronic pancreatitis. **:** Intern Med 1999;38: 951-6.
229) **WANG X, ZHANG H, WANG T, LAU WY** y col.:The concept and controversy of retroperitoneal nerve dissection in pancretic head carcinoma (review) Int J Oncol 2015;47(6):2017-2027.
230) **WANG YC, McPHERSON K, MARSH T** y col.: Health and economic burden of the projected obesity trnds in the USA an he UK. Lancet 2011;378:815'825.
231) **WARSHAW A L , ZHUO-YUN G, WITTEMBERG J** y colab. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch Surg 1990; 125: 230-233.
232) **WEBER HL, GIDEKEL M, ERBAJH S, SALVATDIERRA E** y colab.: A novel CDC25B promoter-based oncololytic adnovirus inhibited growth of orthotopic human pancreatic tumors in different preclinical models. Clin Cancer Res 2015;21(7):1665-1674
233) **WHIPPLE AO**: Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma: a five year of follow-up. Ann Surg 1945;121:847-852.
234) **WHITTLE MC, HINGORANI SR**: Fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma: biological mechanisms and tyherapeutic targets. Rev. Gastroenterology 2019;156(7):2085-2096.
235) **WILLIAMSON R C N, BLIOURAS N, COOPER M J** y colab. Gastric emptying and enterogastric refluc after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. Surgery 1993 ; 114 : 82-86
236) **WINDSOR SJA, BARRETO SG:** The concepto of "borderline resectable" pancreatic cancer: limited foundations and limited future? J Gastrointest Oncol 2017;9(1):189-193.
237) **WISNOSKI NC, TOWNSEND CM Jr., NEALON WH, FREEMAN JL, RIALLTS**: 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. Surgery 2008;144(2=:141-148.
238) **YACHIDA S, JONES S, BOZIC I** y col. Distant metastasis occurs late Turing the genetic evolution of pancretic cancer. Nature 2010; 467:1114-1117.
239) **YAMADA S, KOBAYASHI A, NAKAMORI S, BABA H, YAMAMOTO M, YAMAUE H, PUJII T**: Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas after pancreatectomy is clinically promising: results of a project study for pancreatic surgery by the Japonese Society of Hepato-Biliary-Pancretic Surgery. Surgery 2018;169:1049-1056.
240) **YAMAGUCHI K, CHIJIIWA K, YAMASHITA H, OGAWA Y, YOSHIDA J, TANAKA M**: Pancreatoduodenectomy for periampullary tumors: a univariate and multivariate análisis of the parameters influencing the morbidity, mortality and survival rates. Int Surg. 1995; 80: 211-4.
241) **YAMAUE H, TANI M, ONISHI H, KINOSHITA H, NAKAMORI M, YOKOYAMA S, IXAHASHI M, UCHIYAMA K** Locoregional chemotherapy for patients with pancreatic cancer intra-arterial adjuvant chemotherapy alter pancreatectomy with partial vein resection Páncreas 2002; 25: 366-72..
242) **YANG GY, MALIK NK, CHANDRASEKHAT R** y col.: Change in Ca 19-9 levels after chemoradiotherapy predicts survival in patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer J Gastointest Oncol 2013,4:361-369.
243) **YEKEBAS E, BOGOEVSKI D, CATALDE-GIRMEN G, KUNZE C, MARX A,** y colab.: In bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels. Perioperative outcome and long term survival in 136 patients. Ann Surg 2008; 247: 300-309.
244) **YEO C J, CAMERON J L, LILLEMOE K D, SOHN T A, CAMPBELL K A, SAUTER P K, COLEMAN J, ABRAMS R A, HRUBAN R H**: Pancreaticoduodnectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adeniocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. Ann Surg 2002; 236: 355-66.
245) **YEO CI, CAMERON J L, MAHER M M** y colab. A prospective randomized trial of pancreticogastrostomuy versus pancreaticojejunostomy following pancreaticoduode-nectomy. Ann Surg. 1995;222(4):580-592.