

Nódulo pancreático

Alberto Angel MD., Germán Rosero MD.,
Mauricio Crispín MD., Joaquín Valencia MD.,
Andrés Muñoz MD., Antonio Cadavid MD.*

Se estima que para el año 2006 se presentarán 33.730 casos nuevos de cáncer de páncreas en Estados Unidos, y se calculan 32.300 muertes directamente relacionadas con el cáncer de páncreas (1):

Toda masa sospechosa en el páncreas debe considerarse maligna hasta demostrarse lo contrario. La mayoría de tumores malignos que se presentan en el páncreas son adenocarcinomas ductales; la sobrevivida media de estos tumores es de seis meses y menos de 4% sobreviven a los cinco años (2), lo que lo hace el tumor de mayor letalidad del tracto gastrointestinal.

Respecto al carcinoma de páncreas, se ha propuesto un modelo progresivo similar al del cáncer de colon, en el cual la lesión precursora ductal, la llamada neoplasia pancreática intraepitelial (NPI), progresa hasta el adenocarcinoma invasivo (3). Usualmente existe una reacción fibrótica extensa alrededor de la neoplasia con un halo de parénquima pancreático normal

*Comité de Cirugía Gastrointestinal ACC

comprimido (nódulo pancreático), lo que dificulta enormemente la toma de material histológico.

Es muy importante el diagnóstico temprano del cáncer de páncreas, en estadios I con resección completa se puede lograr una supervivencia de 18% a 24% a cinco años (76, 77).

En la excelente revisión que hace Patiño del tema, anota que respecto al tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas “existe cada vez una mayor agresividad, principalmente causada por los buenos resultados en el manejo del cáncer de cabeza de páncreas con la pancreatoduodenectomía en centros altamente especializados” (78). Infortunadamente, la mayoría de pacientes se diagnostican en estadios avanzados, es más, el diagnóstico preoperatorio de malignidad no es posible en todos los casos.

Un estudio de cohortes retrospectivo de Tessler y colaboradores (53) publicado en el American Journal of Surgery de febrero de 2006, de una serie de 150 pacientes llevados a pancreatoduodenectomía con diagnóstico o sospecha de cáncer de páncreas (CP), 102 (72%) no tenían diagnóstico preoperatorio histológico de CP. De estos 102 pacientes, en sólo 75 (73,6%) la histopatología mostró neoplasia de páncreas y 27 (26,4%) patología benigna; esencialmente pancreatitis crónica focal.

Un análisis multivariado del mismo estudio mostró que una combinación de pérdida de peso > 20 lbs, bilirrubina > 3,0 y CA 19,9 > 37, tenían una especificidad y valor predictivo positivo de 100% para cáncer de páncreas. La presencia de masa en el TAC o en la endosonografía asociada a los hallazgos antes mencionados, aumentaron la sensibilidad de 66,7% a 83,3% y no variaron ni la

especificidad (100%) ni el valor predictivo positivo (100%) ni el valor predictivo negativo (66,7%).

Concluyen los autores que en pacientes con sospecha de neoplasia de páncreas la pérdida de peso, hiperbilirrubinemia y altos niveles de CA 19-9, pueden ser predictivos de neoplasia de páncreas y debe considerarse la exploración quirúrgica. Evidencia III.2 - Grado de recomendación B.

En otro estudio retrospectivo de 1994 publicado por Thompson en el American Journal of Surgery (62), de 67 pacientes llevados a pancreatoduodenectomía, veinte fueron operados sin diagnóstico histológico preoperatorio de malignidad. De éstos, en nueve (45%) se comprobó adenocarcinoma de páncreas y en los restantes once (55%) se encontró patología benigna en la pieza quirúrgica.

Un estudio retrospectivo de Barnes del John Hopkins (63), con 510 pacientes llevados a pancreatoduodenectomía en un período de ocho años, en 108 (21%) se encontró enfermedad benigna en la patología. De este subgrupo, 86 pacientes (79,6%) fueron llevados a cirugía con diagnóstico preoperatorio “sospechoso de malignidad”.

1. Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo se incluyen los demográficos, ambientales, nutricionales, metabólicos y genéticos que se describen a continuación.

1.1 Demográficos

- Presentación entre la 7^a y 8^a décadas de la vida (4).
- Sexo masculino.
- Raza negra.

1.2 Ambientales

- Cigarrillo (1,5 a 5,5 veces mayor riesgo de padecer CP [cáncer de páncreas] que en la población general) (5-6). Se incrementa el riesgo de cáncer de páncreas de 54 a 154 veces en pacientes con pancreatitis hereditaria que fuman, comparados con la población general (7).
- Contra lo que se ha creído, el alcohol y el café no incrementan el riesgo de cáncer de páncreas. Un metaanálisis de Bagnardi y colaboradores publicado en el British Journal of Cancer de noviembre de 2001, de un total de 235 estudios con más de 117.000 casos no encontró correlación entre el consumo de alcohol (> 25 g/día) con CP (79).

1.3 Nutricionales y metabólicos

- Obesidad: índices de masa corporal superiores a 25 kg/m² asociados a bajos niveles de ejercicio, incrementan el riesgo de cáncer de páncreas. El ejercicio regular disminuye el riesgo de CP (8). Evidencia nivel III - Grado de recomendación B.
- El bajo consumo de frutas y vegetales se ha visto asociado con el incremento de cáncer de páncreas (9).
- Aunque aún es materia de controversia, la diabetes mellitus (DM) de más de cinco años de duración se ha visto asociada con el incremento de cáncer pancreático. En más de 80% de los pacientes con CP se encuentra una DM asociada (4-10).
- Pancreatitis crónica: incrementa en catorce veces el riesgo de padecer CP (11).

1.4 Genéticos

- Se han identificado factores genéticos involucrados en la etiopatogenia del CP. Un estudio reciente (2004) del Centro de Registro de Tumores de Páncreas del John Hopkins, identificó el riesgo de padecer cáncer de

páncreas en los parientes de primer grado de enfermos con esta entidad; con un familiar afectado por cáncer de páncreas, se incrementa en 4,6 veces el riesgo; con dos familiares de primer grado con cáncer de páncreas, se incrementa en 6,4 veces el riesgo; con tres familiares se incrementa el riesgo a 32 veces sobre la población general (12), determinando un fuerte componente genético de esta patología.

- Se han identificado una serie de síndromes hereditarios que predisponen a la aparición del cáncer de páncreas a edades más tempranas de la presentación usual. Entre éstos están:
- Pancreatitis hereditaria. 54 veces de mayor riesgo que la población general (13).
- Síndrome de Peutz-Jeghers. Se incrementa el riesgo de CP en 100 veces sobre la población general.
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple NEM.
- Cáncer de colon no asociado a pólipos.
- Síndrome familiar atípico de mola-melanoma.
- Cáncer de seno familiar.
- Síndrome de Von Hippel Lindau.
- Síndrome de ataxia telangiectasia.

2. Tipos histológicos de CP

Más de 90% de los CP se origina en los ductos pancreáticos; hasta 10% de algunas series los tumores de páncreas se pueden originar en las células de los islotes que producen insulina y otras hormonas (tumores neuroendocrinos del páncreas) (3).

En esta revisión únicamente nos enfocaremos en los tumores derivados de los ductos definiendo los tumores malignos y "borderline" o limítrofes:

2.1 Tumores “borderline”

Tumor quístico mucinoso con displasia.

Tumor mucinoso papilar intraductal con displasia.

Tumor sólido pseudopapilar.

2.2 Tumores malignos

- Carcinoma ductal.
- Carcinoma de acinos celulares.
- Carcinoma papilar mucinoso.
- Carcinoma en células de anillo de sello.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma indiferenciado.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma de células gigantes.
- Tipo mixto (ductal endocrino - acino-endocrino).
- Carcinoma de células pequeñas.
- Cistadenocarcinoma.
- No clasificado.
- Pancreatoblastoma.
- Tumor de Franz (neoplasia papilar quística; tumor de bajo potencial maligno).
- Adenocarcinoma invasivo asociado con neoplasia mucinosa quística o neoplasia intraductal papilar mucinosa.

3 Clasificación TNM (AJCC Manual de Estadificación del Cáncer, 6ª edición, 2002)

Estadio IA: T1 NO MO

Estadio IB: T2 NO MO

Estadio IIA: T3 NO MO

Estadio IIB: T1-3 N1 MO

Estadio III: T4 N(?) MO

Estadio IV: T(?) N(?) M1

4. Síntomas y signos de presentación

No es posible diagnosticar el cáncer de páncreas (CP) basados únicamente en los signos y síntomas de más frecuente presentación. Es usual que en el caso de una NPI o de un carcinoma en estadio temprano, los afectados sean asintomáticos. Infortunadamente, lo usual es que cuando un CP manifiesta síntomas se encuentra en un estadio avanzado.

Los signos y síntomas más frecuentemente observados son:

- Molestia abdominal vaga.
- Náusea.
- Vómito.
- Anorexia.
- Pérdida inexplicable de peso.
- Ictericia indolora o asociada a dolor epigástrico.
- Esteatorrea.
- Trastornos del sueño.

En otro estudio de casos controles, se evidenció con una tasa de riesgo OR para cáncer de páncreas > 10 ; anorexia, heces pálidas, dolor abdominal, ictericia, distensión abdominal. De menor significado se presentaron: estreñimiento, diarrea, fatiga, prurito, trastornos del sueño y epigastralgia de ardor (67).

5. Diagnóstico

El antígeno de CA 19-9 está definido por un anticuerpo monoclonal producido por hibridomas obtenidos de ratones inoculados con una línea celular humana de cáncer de colon SW 1119. Fue descrito por Koprowski en 1979 (14, 15). Se ha encontrado que niveles superiores a 37 U/ml poseen una sensibilidad de más de 90% y una especificidad de casi 98% en el diagnóstico de cáncer de páncreas. Infortunadamente, la mayoría de carcinomas por lo

general presentan niveles más bajos de CA 19-9 (28), sobre todo en estadios tempranos (26, 27). De todas formas, la literatura soporta el hecho de que a todo paciente con sospecha de CP le sean determinados sus niveles de CA 19-9. Nivel de evidencia II - Grado de recomendación B.

5.1 Ultrasonido

En la práctica usualmente el primer examen realizado a todo paciente con dolor en HCD e ictericia es el ultrasonido. En el carcinoma de páncreas, el ultrasonido tiene una sensibilidad entre 50% y 94% (16, 17). Esta amplia variación en la sensibilidad depende de muchos factores que incluyen, entre otros, la experiencia del examinador y los equipos utilizados.

Los signos ecográficos que pueden sugerir cáncer de páncreas son:

- Masa hipoecoica en el parénquima pancreático.
- Dilatación de vía biliar > de 7 mm.
- Dilatación del conducto pancreático > 2-3 mm.

Con el ultrasonido también se pueden detectar metástasis hepáticas y ascitis. Es de mayor importancia que en el paciente icterico, se puede identificar la presencia de colelitiasis y/o coledocolitiasis y así enfocar el diagnóstico y tratamiento hacia una enfermedad benigna, ejemplo: coledocolitiasis - CPRE.

En el paciente con sospecha de CP un ultrasonido normal no puede descartar la presencia de cáncer y se deben complementar con otras modalidades imagenológicas.

5.2 Tomografía axial computarizada (TAC)

Con el desarrollo de equipos de TAC cada vez más sofisticados, se ha mejorado notablemente en la detección de cáncer de páncreas, incluso en estadios tempranos. La TAC es el mejor examen diagnóstico para determinar irresecabilidad. La TAC helicoidal tiene una sensibilidad reportada de 89% a 97% en el diagnóstico de CP, y un valor predictivo positivo de 89% a 100% para determinar irresecabilidad (18). La sensibilidad reportada para

resecabilidad es menor, siendo de 45% a 79%. En un estudio de Vargas y colaboradores de la Universidad de Stanford, se evaluaron prospectivamente 25 pacientes con sospecha de CP; 23 (92%) de éstos se determinaron como resecables por TAC multidetector, de estos 23 pacientes en cirugía se encontraron verdaderamente resecables 20, para un valor predictivo negativo de resecabilidad de 87% (los tres pacientes restantes fueron no resecables; dos por metástasis hepáticas < 1cm y uno por metástasis peritoneal. Para detección de invasión vascular el TAC multidetector mostró valor predictivo negativo de 100% (19). El TAC multidetector es aceptado ampliamente como el examen imagenológico de elección para la detección, estadificación y posibilidad de resección en el cáncer de páncreas (20). Nivel de evidencia III.1 - Grado de recomendación B.

El cáncer de páncreas usualmente se presenta en la TAC como una masa hipoatenuante respecto al parénquima pancreático durante la fase pancreática y portal del contraste. Signos indirectos de neoplasia pancreática son pérdida de la textura lobular normal y dilatación del conducto hepático y pancreático (signo del doble conducto). En cáncer de la cabeza del páncreas se encuentra dilatación biliar y pancreática en 77% de los casos, sólo biliar en 9% y pancreática aislada en 12% (21).

Los criterios para irresecabilidad encontrados en la TAC en el CP se pueden resumir en (21, 22, 23, 24, 25):

- Invasión vascular peripancreática (AMS, VMS, VP, VE,TC).
- Oclusión vascular.
- Invasión vascular completa.
- Contigüidad de más de 50% de la circunferencia vascular con el tumor adyacente.
- Metástasis ganglionares extrapancreáticas.
- Metástasis hepáticas.
- Ascitis maligna e implantes peritoneales.

5.3. Endosonografía

La endosonografía ha emergido como la técnica de mayor sensibilidad para la detección y estadificación TN del cáncer de páncreas (29). En la endosonografía, un transductor de alta frecuencia 7,5 MHz, localizado en la punta de un endoscopio se introduce en el tracto digestivo alto para obtener imágenes. Desde el punto de vista práctico, los transductores lineales son mejores para la detección y punción de masas pancreáticas, el transductor se ubica en tres sitios anatómicos para el examen del páncreas:

1. *Gástrico*. Desde el estómago se puede visualizar el tronco celiaco, cuerpo y cola del páncreas, arteria y vena esplénica.
2. Desde el bulbo duodenal se puede visualizar la porción superior de la cabeza del páncreas, la porta en la unión esplenomesentérica, y el colédoco.
3. *2ª y 3ª porciones del duodeno*. Se puede visualizar la porción inferior de la cabeza del páncreas, el proceso uncinado, la papila, el ducto pancreático, el colédoco, vena y arteria mesentérica superior.

Las masas pancreáticas sospechosas se presentan como lesiones hipoeoicas (30). Un análisis de 16 estudios de endosonografía (ES), mostró una sensibilidad de 93% para el diagnóstico de cáncer de páncreas, superior a la de la TAC, US y CPRE. En otro estudio, Brand demostró una sensibilidad de 95% y una especificidad de apenas 53% para la detección de cáncer de páncreas (31), la cual puede ser de 100% cuando se agrega BACAF guiado por ES (32, 33).

Un problema de la ES radica en que es operador - dependiente. La recomendación de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal ASGE para realizar ES, insiste en un entrenamiento de más de 150 casos supervisados de ES y 30 procedimientos de BACAF-ES supervisados para alcanzar una sensibilidad de más de 90% y una especificidad de 100% en el diagnóstico del CP (34-39).

De interés es que el valor predictivo negativo de la ES se acerca a 100%. Un estudio retrospectivo revisó 155 endosonografías de páncreas practicadas a

pacientes con sospecha de cáncer de páncreas (dada por pérdida de peso, dolor abdominal, páncreas agrandado por TAC, estrechez del conducto biliar o pancreático) catalogadas como normales; se realizó seguimiento por un período de 25 meses (8-48 m) a 135 pacientes. Ninguno de éstos desarrolló CP y no fue necesario ningún estudio adicional en 88% de los pacientes (40).

En resumen, la ES y el BACAF-ES son cada vez herramientas más utilizadas en el diagnóstico y estadificación locorregional TN del cáncer de páncreas, particularmente cuando la sospecha de cáncer es alta y los hallazgos de la TAC no son concluyentes.

La endosonografía es el mejor examen para la estadificación TN del cáncer de páncreas y la mejor alternativa cuando se considere necesaria la obtención de material histológico para el diagnóstico de CP (BACAF). Nivel de evidencia II - Grado de recomendación B.

5.4 CPRE

Con el advenimiento de técnicas no invasivas, la CPRE ha perdido campo en el diagnóstico del cáncer de páncreas, debido a las potenciales complicaciones del procedimiento como pancreatitis, colangitis pos-CPRE, etc., aunque históricamente se ha demostrado una sensibilidad de 92% y una especificidad de 96% para su diagnóstico (41).

Ha sido motivo de controversia el drenaje biliar preoperatorio (DBP) en pacientes que van a ser sometidos a pancreatoduodenectomía. Dos metaanálisis recientes han abordado esta pregunta. El estudio de Sewnath y cols. publicado en el *Annals of Surgery* de julio de 2002, tomó cinco estudios randomizados controlados con 302 pacientes para nivel 1 de evidencia y 18 estudios de cohortes con 2.853 pacientes para nivel 2 de evidencia. Concluyen los autores que el drenaje biliar preoperatorio en pacientes con malignidad no añade beneficio en cuanto a morbilidad y mortalidad, aunque es importante ver que se detectaron complicaciones relacionadas con el drenaje biliar perioperatorio (DBP) en 27,4% de los pacientes (estudios randomizados nivel 1), incluyendo perforación del duodeno, sangrado y pancreatitis; si se

excluyeran estos efectos adversos del DBP, podrían observarse beneficios del DBP. Refieren la necesidad de estudios randomizados controlados para determinar la utilidad o no de DBP (68).

Otro metaanálisis de Saleh y cols. de 2002 con 1.008 pacientes con DBP y 720 controles, no encontró evidencia de que el DBP tenga efectos adversos ni positivos en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas. Concluyen los autores que debido a las grandes diferencias de los estudios analizados (drenaje endoscópico, drenaje percutáneo, cirugía curativa *vs.* paliativa, etc.) se necesitan de estudios randomizados controlados para responder a esta controversia (69).

Por lo general, el DBP se reserva en pacientes con potencialidad terapéutica, colocación de *stents* en el paciente inoperable, paciente con colangitis y/o coledocolitiasis asociada. La colocación de *stent* biliares preoperatorios en el paciente con CP sin colangitis hoy en día se evita, ya que puede aumentar las complicaciones operatorias de tipo infeccioso, absceso abdominal e infección de la herida quirúrgica (42). Nivel de evidencia I - Grado de recomendación B.

5.5. Laparoscopia

La laparoscopia tiene su principal utilidad en el diagnóstico de metástasis peritoneales mínimas y hepáticas < 1 cm en los pacientes con alta sospecha de enfermedad metastásica, así como en pacientes con grandes tumores en la TAC, hallazgos sugestivos y no concluyentes de enfermedad metastásica en la evaluación preoperatoria y una elevación desproporcionada del CA 19-9 (20).

6. Tratamiento

6.1 Tratamiento quirúrgico

Hasta el momento, el tratamiento del cáncer de páncreas es fundamentalmente quirúrgico. Un estudio multicéntrico randomizado de la Universidad de Kyoto (70) comparó resección radical y radioquimioterapia sin resección en 42 pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado. La

sobrevivida a un año fue de 62% para el grupo resecado (n:20) y de 32% (P = 0,05) para el grupo con radioquimioterapia (n:22) como único tratamiento. Concluyen los autores que para el cáncer localmente invasivo resecable sin metástasis, el tratamiento quirúrgico parece ser la mejor alternativa. Aunque el tiempo de seguimiento en este estudio es insuficiente, es el único estudio reciente que compara tratamiento quirúrgico con otra modalidad. Los grupos fueron comparables en edad, estadio TNM. No se encontraron diferencias en índices de calidad de vida excepto en diarrea, la cual fue mayor en el grupo sometido a cirugía. Nivel de evidencia II - Grado de recomendación B.

Infortunadamente, a pesar de los progresos en detección y diagnóstico del CP, sólo 20% de los pacientes con CP son llevados a cirugía y de éstos, 20% sobrevive a los cinco años (43). En un estudio de cohortes de 100.313 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, de los pacientes llevados a cirugía sobrevivieron 23% a cinco años frente a 5% de los pacientes sin cirugía a cinco años. La tasa de mortalidad aceptada actualmente es de 5%, aunque las tasas de morbilidad permanecen altas en el orden de 30% a 60% (44).

Con base en los datos de una revisión reciente apoyada en la evidencia del manejo quirúrgico del CP de Brennan y cols. del Memorial Sloan-Kettering de Nueva York (49) y de nuevos artículos, se pueden estudiar tópicos de controversia actual:

6.1.1 Whipple clásico (W) vs. pancreaticoduodenectomía preservando el píloro (PPP)

En el estudio de Lin y cols. publicado en el British Journal of Surgery (47), se comparó la morbilidad del W y el PPP. Se encontró en el tiempo operatorio, sangrado, fístula pancreática en W y en PPP (2/15 vs. 0/16) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El vaciamiento gástrico retardado fue más frecuente en PPP que en W (6/16 vs. 1/15 P=0,08). Concluyen que por el tamaño de este estudio, no se puede afirmar definitivamente si hay diferencias en el vaciamiento gástrico retardado entre los dos grupos.

En el estudio de Seiler y cols., se randomizaron 77 pacientes a W y PPP por tumores resecables de páncreas y región periampular. 40 a W y 37 a PPP.

Aunque W fue asociado con un mayor tiempo quirúrgico, sangrado, morbilidad quirúrgica incluyendo vaciamiento gástrico retardado, fístula e infección, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. La morbilidad perioperatoria acumulada fue estadísticamente mayor en el grupo sometido a W (72% W *vs.* 57% en PPP P = 0,05). No se demostró ventaja en cuanto a la disminución del vaciamiento gástrico retardado entre los dos grupos, aunque este estudio, concluyen los autores, es insuficiente respecto al poder estadístico (48).

Un estudio reciente de tipo prospectivo randomizado multicéntrico publicado en el *Annals of Surgery* de noviembre de 2004, randomizó 170 pacientes sometidos a W (n = 83) y PPP (n = 87) no encontró diferencias significativas en cuanto a sangrado, tiempo operatorio, tiempo de hospitalización ni con respecto al vaciamiento gástrico retardado (71).

No hay diferencias significativas entre el Whipple clásico y la pancreatoduodenectomía preservando el píloro. Nivel de evidencia I - Grado de recomendación A.

6.1.2 Linfadenectomía estándar *vs.* linfadenectomía extensa

El compromiso de linfáticos regionales afecta directamente el pronóstico del paciente con CP. Se ha intentado determinar si una disección retroperitoneal más extensa pueda afectar la sobrevida de estos pacientes.

Un estudio multicéntrico prospectivo randomizado comparó 40 pacientes sometidos a linfadenectomía estándar (L) *vs.* 41 sometidos a linfadenectomía extendida (LE) para cáncer de cabeza de páncreas. No se encontraron diferencias en cuanto a tiempo operatorio, sangrado, eventos perioperatorios y mortalidad. La sobrevida global para L fue de doce meses y para los pacientes con LE de quince meses. Un análisis posterior identificó un beneficio en la sobrevida de los pacientes en estado III (50) mas no en los otros estados.

Otro estudio prospectivo de una sola institución (John Hopkins) randomizó 114 pacientes con carcinoma periampular a pancreatoduodenectomía estándar (n = 56) *vs.* pancreatoduodenectomía radical (n = 58) (estándar más

gastrectomía distal, y linfadenectomía retroperitoneal. No se encontraron diferencias significativas en tiempo operatorio, sangrado, estancia hospitalaria, morbilidad perioperatoria (34% PE *vs.* 40% PR) o mortalidad (5% PE *vs.* 3% PR) entre los dos grupos. Se encontró una diferencia significativa en cuanto a número de ganglios resecaados entre los dos grupos (16 PE *vs.* 27 PR $p < 0,001$). Sobrevida a un año de 71% PE y 80% PR (51).

Un reporte posterior que incluyó 180 pacientes más (146 PE *vs.* 148 PR), con un seguimiento promedio de dos años, encontró diferencias con una mayor estancia hospitalaria, fístula pancreática y vaciamiento gástrico retardado para el grupo de PR. Las tasas globales de complicación perioperatoria fueron mayores para el grupo de PR (43% *vs.* 29% $p < 0,01$). La mortalidad operatoria fue similar para ambos grupos (4% PE *vs.* 2% PR). No se encontró beneficio en la sobrevida para los pacientes sometidos a PR, siendo la sobrevida a tres años de 36% para PE y de 38% para PR (52).

Concluyen los autores que la pancreatoduodenectomía con linfadenectomía radical no confiere beneficios de sobrevida a los pacientes sometidos a este procedimiento. Nivel de evidencia I - Grado de recomendación A.

6.1.3 Tipos de anastomosis bilioentérica

La fístula pancreática es una de las complicaciones inherentes a la cirugía pancreática. Se presenta hasta en 10% a 20 % de pacientes operados y es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad directa o indirecta (46).

Recientemente, un panel internacional de cirujanos de páncreas desarrolló un sistema para clasificación de las fístulas pancreáticas (54), definiendo fístula como cualquier líquido drenado en o después del día tres POP con una amilasa tres veces mayor que la amilasa sérica.

Grados:

A: fístula transitoria sin ningún impacto clínico.

B: cualquier fístula que requiera de una modificación en la terapéutica, v. gr.: NVO, nutrición parenteral total, antibióticos o somatostatina.

C: cualquier fístula que requiera de cambios mayores en el manejo clínico, prolonga la estancia hospitalaria y aumenta la mortalidad.

La presencia de fístula pancreática puede aumentar las complicaciones mayores, específicamente relacionadas con fístula (sangrado, sepsis, etc.) hasta en 20% (56-58). Un estudio retrospectivo de la Universidad Louis Pasteur en Estrasburgo (55) con 194 pacientes, mostró 0% de fístula pancreática con anastomosis pancreatogástrica y se disminuyeron las complicaciones mayores específicas a 5%, aunque la mortalidad no se pudo evitar siendo de 2%; dos pacientes, de 194, fallecieron por complicaciones mayores no específicamente relacionadas con FP, un paciente ASA, tres con comorbilidades importantes y un paciente con falla hepática severa con antecedente de cirrosis hepática poshepatitis C.

Un estudio prospectivo de John Hopkins (59), randomizó 145 pacientes a dos tipos de anastomosis biliopancreática. 72 de ellos a pancreatoyeyunostomía (PY) y 73 a pancreatogastrostomía (PG). Todas las anastomosis pancreatoentéricas fueron realizadas en dos planos sin *stents*; rutinariamente usaron drenes peritoneales.

La incidencia de fístula pancreática no mostró diferencias significativas con 11% para PY y de 12% para PG. No hubo diferencias en tasas de infección de herida quirúrgica (15% PY vs. 19% PG), absceso intraabdominal (3% PY vs. 5% PG). La mortalidad en esta serie fue de 0%.

Duffas y colaboradores presentan en el American Journal of Surgery de junio de 2005 un estudio randomizado controlado, multicéntrico comparando 149 pacientes con pancreatogastrostomía (PG) y 68 con pancreatoyeyunostomía (PY) (72). 27 pacientes desarrollaron fístula pancreática, 13 en el grupo de PG y 14 en el PY, la cual no fue significativa estadísticamente, ni en la presencia de otras complicaciones abdominales. La mortalidad de la serie fue de 11%. Concluyen los autores que no hay diferencias en PG y PY en cuanto a las complicaciones abdominales ni la presencia de fístula pancreática.

La evidencia de estos dos estudios de nivel 1 muestra que no hay diferencias significativas entre PG y PY en cuanto al desarrollo de fístula pancreática y otras complicaciones intraabdominales. Grado de recomendación A.

6.1.4 Uso de drenes vs. no uso de drenes del lecho pancreático

Un estudio prospectivo randomizado del memorial Sloan Kettering (60), comparó 179 pacientes sometidos a cirugía resectiva de páncreas; a 91 de ellos no se les colocó drenaje peritoneal y a 88 se les colocó sistemas de drenaje cerrado.

El grupo al cual se le colocó drenaje mostró una mayor incidencia de complicaciones como fístula pancreática, colecciones abdominales y sepsis abdominal (22% vs. 9% $P < 0,02$); pero el estudio no tiene el suficiente poder estadístico para determinar si las complicaciones estuvieron directamente relacionadas con el dren. Éste es el único trial disponible y, por tanto, la evidencia no soporta el uso rutinario de drenes en cirugía de resección pancreática y más aún, puede contribuir al desarrollo de complicaciones intraabdominales.

6.1.5 Octreotido profiláctico en cirugía de páncreas

Una revisión sistemática acerca del uso de octreotido en la prevención de la fístula pancreática de 2001 (61), concluye que la administración de octreotido profiláctico no reduce la aparición de fístula pancreática, la morbilidad ni mortalidad después de resección pancreática. Un subgrupo que podría beneficiarse de la administración de octreotido, son aquellos pacientes de alto riesgo para fístula (páncreas blando con ducto pequeño) y centros donde la tasa de fístulas sea mayor a 10%.

6.2 Terapia adyuvante

Un estudio reciente publicado en el New England Journal of Medicine de 2004 (43) del Grupo Europeo de Estudio del Cáncer de Páncreas con 289 pacientes con cáncer de páncreas resecable, randomizó 73 pacientes a quimiorradioterapia (QR), 75 pacientes a quimioterapia como tratamiento único (Q), 72 pacientes a quimiorradioterapia + quimioterapia (QRQ) y 69 sin tratamiento adyuvante (O).

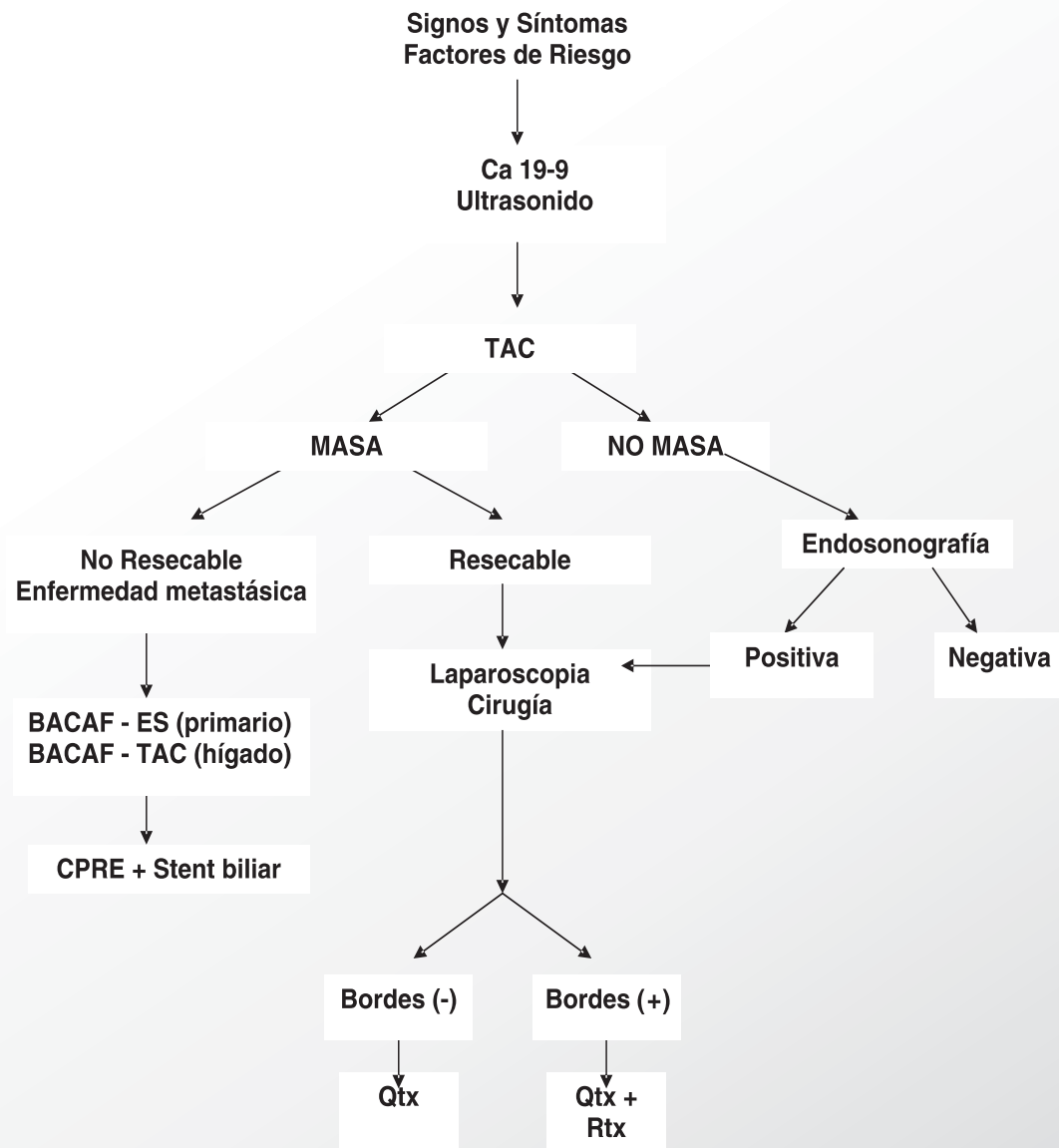
Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 47 meses. Las tasas de sobrevida a cinco años fueron 10% para el grupo de quimiorradioterapia (QR), 21% para el grupo de quimioterapia adyuvante y de 8% para el grupo sin tratamiento adyuvante. El beneficio en la sobrevida con quimioterapia adyuvante persistió luego de ajustes para factores pronósticos. El estudio concluye que la administración de quimioterapia adyuvante muestra un beneficio significativo en la sobrevida.

Un metaanálisis reciente de la Universidad de Birmingham (R. U.) de abril de 2005 publicado en el *British Journal of Cancer* (73), investigó el efecto de quimiorradioterapia adyuvante con quimioterapia sola en pacientes operados por cáncer de páncreas. Se tomaron cinco estudios randomizados con comprobación histológica de adenocarcinoma de páncreas en 875 pacientes.

El análisis mostró una sobrevida media estimada en el grupo tratado con quimioterapia de 19 meses y una sobrevida estimada a dos y cinco años de 38% y 19%, respectivamente, y una sobrevida media estimada en el grupo tratado con quimiorradioterapia de 15,8 meses y una sobrevida estimada a dos y cinco años de 30% y 12%, respectivamente. Concluyen los autores que la quimioterapia sola es una terapia adyuvante efectiva y no así la quimiorradioterapia. En un análisis de un subgrupo de pacientes con márgenes de resección positivos, la quimiorradioterapia mostró mayor efectividad que la quimioterapia sola y que este hallazgo plantea la necesidad de estudios posteriores para confirmarlo.

La evidencia soporta el uso de quimioterapia adyuvante en el manejo del CP (nivel de evidencia 1 - Grado de recomendación A). La quimiorradioterapia puede tener valor en el tratamiento POP de pacientes con bordes positivos (nivel de evidencia II - Grado de recomendación B).

Algoritmo propuesto en sospecha de carcinoma de páncreas



7. Factores pronósticos

Un estudio de Brennan del memorial Sloan-Kettering (64), analizó prospectivamente en un período de 19 años una base de datos de 555 pacientes operados por adenocarcinoma de páncreas, para factores pronósticos. 472 pacientes fueron sometidos a pancreatoduodenectomía, 56 a pancreatomectomía distal y 27 a pancreatomectomía total. En el último seguimiento, 481 pacientes habían fallecido y 74 permanecían vivos con un seguimiento promedio de 47 meses.

Es interesante anotar que en esta serie, 80,2% de los tumores eran T3; 11,5%, T2; T1 y T4, 3,6% y 1,6%, respectivamente.

En un análisis de un subgrupo de 321 pacientes resecaados, 65% tuvieron ganglios linfáticos positivos. De los pacientes de la serie (n:555), 20,7% presentaban márgenes de resección positivos para malignidad.

En un complejo proceso estadístico, los autores presentan un nomograma que toma 14 variables (véase tabla nomograma), a las cuales se les asigna un número de puntos. La suma de todos ellos da una probabilidad de sobrevida específica para la enfermedad (CP). A mayor puntaje, menor probabilidad de sobrevida. Comparando la predicción de sobrevida del nomograma propuesto con la clasificación actual del AJCC para cáncer de páncreas, encuentran que el nomograma tiene un mejor índice de concordancia que la clasificación de la AJCC (0,64% vs. 0,56% $P < 0,001$).

Múltiples estudios han demostrado que factores clinicopatológicos como tamaño tumoral, diferenciación histológica, márgenes de resección y compromiso linfático, tienen importancia estadística en cuanto al pronóstico (65, 66). Sin embargo, la baja sobrevida a cinco años, hace que esos predictores sean poco útiles en la práctica. El uso de este nomograma permite, teniendo en cuenta los factores pronósticos descritos y otros, dar una apreciación real y aproximada de las posibilidades de sobrevida para un paciente en un determinado tiempo.

8. Calidad de vida pospancreatoduodenectomía

En un estudio de Cameron y cols. del John Hopkins (74), evaluaron prospectivamente 192 pacientes sometidos a PD con respecto a índices de calidad de vida, que comprendían aspectos físicos, psicológicos y sociales con 100% como el mayor puntaje. De éstos, 52 fueron operados por adenocarcinoma de páncreas al menos seis meses antes de la evaluación y los compararon con 37 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica y 31 controles sanos con edad y sexo comparables.

El grupo de PD por adenocarcinoma de páncreas presentó un ICV (índice de calidad de vida) de 77% para aspectos físicos, de 78% para psicológicos y de 83% para sociales. El grupo de colecistectomía laparoscópica mostró un ICV de 83%, 82% y 84%, respectivamente, y los controles sanos de 86%, 83% y 83%, respectivamente. Concluyen los autores que los pacientes que sobreviven a PD se califican favorablemente con pacientes comparables sometidos a colecistectomía laparoscópica. Es interesante anotar que en este estudio los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tuvieron tumores de 2,7 cm en promedio y 52% presentó ganglios linfáticos positivos para tumor y 13% márgenes de resección positivos para tumor.

9. Centralización en el manejo del cáncer de páncreas

Hay pocos estudios que comparen la sobrevida a largo plazo de los pacientes operados por cáncer de páncreas en centros de alto y bajo volumen. Un estudio de Brennan y cols. publicado en octubre de 2005 en el *Annals of Surgery* (75), tomó una base de datos de 2.592 pancreatectomías realizadas por adenocarcinoma de páncreas en un período de once años.

Se definió como centro de alto volumen aquel que realizaba > 25 pancreatectomías por año (incluyendo enfermedad benigna). Sorprendentemente, en Estados Unidos ¡hay únicamente diez centros de alto volumen! La mortalidad perioperatoria para centros de bajo volumen fue de 8% (173 de 2.301 pacientes) y en centros de alto volumen de 2% (6 de 291). La

sobrevida a largo plazo mostró ser mayor en los centros de alto volumen ($p < 0,001$) y este beneficio persiste luego de tres años de seguimiento. Concluyen los autores que ese estudio soporta la centralización para el manejo de los pacientes con cáncer de páncreas.

La evidencia disponible muestra que los pacientes intervenidos en centros de alto volumen (> 25 /año) tienen una menor mortalidad y una mejor sobrevida a largo plazo (nivel de evidencia III.2 - Grado de recomendación B).

Referencias

- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006.
- Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996; 223:273-279.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2969-2972.
- Lilemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer state of the art care. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:241-268.
- Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2255-2260.
- Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:67-91.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. 3 Whitcomb D.C., Cohn JA, Ulrich CD. *The Medical Clinics of Northamerica Inherited Diseases of the Pancreas* 2000. Philadelphia (PA): w.b. Saunders Co: pp. 565-573.
- Michaud DS, Giovannucci E, Willet WC. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama* 2001; 286:921-929.

- Working group on diet and cancer. Nutritional aspects of the development of cancer. (Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy; No. 48) London: Department of Health, 1998.
- Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:1605-1609.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433-1437.
- Klein AP, Brune KA, Petersen GM. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64:2634-2638.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:442-446.
- Koprowski H, Stepkowski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5:957-971.
- Del Villano BC, Brennan S, Brock P, et al. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29:549-552.
- Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, Puccetti A. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound* 2003; 16:141-159.
- Pollock D, Taylor KJ. Ultrasound scanning in patients with clinical suspicion of pancreatic cancer; a retrospective study. *Cancer* 1981; 47(6 suppl):1662-1665.
- Paspulati, RM. Multidetector CT of the pancreas. *Radiologic Clinics of North America*; 43(6) November 2005.
- Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, et al. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a

multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:419-425.

- Katz MH, Thomas JS, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2005; 5:576-590.
- Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988;166:125-133.
- Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic - phase, thin- section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1439-1443.
- O'malley ME, Boland GW, Wood BJ, et al. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1513-1518.
- Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995;197:381-385.
- Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, et al. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373-378.
- Fabris C, Del Favero G, Basso D, et al. Serum markers and clinical data in diagnosing pancreatic cancer: a contrastive approach. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:549-553.
- Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987;92:60-67.
- Carpelan-Holstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2002;22:2311-2316.
- Yasuda K, Mukai H, Nakajima M. Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5:699-712.

- Mertz H, Gautam S. The learnign curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer.
- Brand B, Pfaff T, Binmoeller KF, et al. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1221-1228.
- Shin HJ, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases. The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2002; 96:174-180.
- Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 99:285-292.
- Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:387-393.
- Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; 27:171-177.
- Faigel DO, Ginsberg GG, Bentz JS, Gupta PK, Smith DB, Kochman ML. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration biopsy of the pancreas in cancer patients with pancreatic lesions. *J Clin Oncol* 1997; 15:1439-1443.
- Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer, a large single center experience. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:786-791.
- Williams DB, Sahai AV, Aabakken ID, Penman ID, Van Velse A, Webb J, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44:720-726.
- ASGE guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:811-814.

- Klapman JB. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005 Dec; 100(12):2658-2661.
- Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7:66-86.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillmoen KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000; 4:258-267; discussion 267-268.
- Neoptolemos JP. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer (for the European Study Group for Pancreatic Cancer) *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
- Senner et al. Pancreatic Cancer a national report from the National Cancer Center Database. *J Am Col Surg* 1999.
- Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222:638-645.
- Brunnicardi C, Fisher W. Toward zero pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Am Journal Surg* (191) 6. June 2006.
- Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999; 86:603-607.
- Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, et al. Randomized prospective trial of pylour-preserving vs classic duodenopancreatectomy (Whipple Procedure) Initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:443-452.
- Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, Jaques D, Conlon K, Brennan M. An evidence based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Col Surg* 2003; 196:6.
- Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the

surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy study group. *Ann Surg* 1998;228:508-517.

- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229:613-622.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355-368.
- Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg* 191 (2) Feb 2006.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13.
- Rosso E, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Scurtu R, Meyer N, Nakano H, Verasay G, Jaeck D. Toward zero pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Am J Surg* 191:6.
- Kim SW, Youk EG, Park YH. Comparison of pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy performed by one surgeon. *World J Surg* 1997;21:640-643.
- Gouma DJ, Van Geenen RC, Van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-795.
- Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, et al. UK Pancreatic Cancer Group. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients UK survey of specialist pancreatic units. *Br J Surg* 1997;84:1370-1376.

- Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomised trial of pancreatico - gastrostomy and pancreatico - jejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 222:580-588.
- Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001; 234:487-494.
- Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas. A systematic review of randomised trials. *Br J Surg* 2001; 88:190-199.
- Thompson JS, Murayama KM, Edney JA, et al. Pancreaticoduodenectomy for suspected but unproven malignancy. *Am J Surg* 1994; 169:571-575.
- Barnes SA, Lilliemoe KD, Kaufman HS, et al. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10:S85-S88.
- Brennan M, Kattan M, Klimstra D, Conlon K. Prognostic Nomogram for Patients Undergoing Resection for Adenocarcinoma of the Páncreas. *Ann Surg* 2004; 240:293-298.
- Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 105:68-73.
- Yeo CJ, Cameron JL. Prognostic factors in ductal pancreatic cancer. *Langenbecks. Arch Surg* 1998; 383:129-133.
- Holly EA, Chaliha I, Bracci PM. Signs and symptoms of pancreatic cancer. A population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:510-517.
- Sewnath ME, Karsten TM, Prinas MH, Raws EJ, Obertop H, Gouma D. A meta - analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236:17-27.
- Saleh MA, Nerregaard P, Jergensen HL, Andersen PK, Matsen P. Preoperative endoscopic stent placement before

pancreaticoduodenectomy: a meta - analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastroint. Endosc* 2002; 56:529-534.

- Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R, Maetani S. A randomized multicenter trial comparing resection and radichemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surg* 2004; 136(5):1003-1011.
- Tran KT, Smeenk HG, Van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard whipple procedure. A prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240(5):738-745.
- Duffas JP, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, Fingerhut A, Millat B, Radonavowic A, Fagniez PL. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2005; 189(6).
- Cancer Research UK Clinical Trials Unit, University of Birmingham. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *BJC* 2005; 92(8):1372-1381.
- Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Cameron JL. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2000; 231(6):890-898.
- Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long - term survival is superior after resection for cancer in high volume centers. *Ann Surg* 2005; 242(4):540-547.
- Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK, Pitt HA, Lillemoe KD, Cameron JL. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single - institution experience. *Ann Surg* 1997 May; 225(5):621-633.

- Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987 Jun;15(12):2006-2010.
- Patiño JF. Lecciones de cirugía. Cap. "Cáncer de páncreas". Editorial Médica Panamericana 2001; pp.707-771.
- Bagnardi V. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001 Nov;85(11):1700-1705.