



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**EVOLUCIÓN Y VENTAJAS EN LA UTILIZACIÓN
DE LOS ABORDAJES MÍNIMAMENTE
INVASIVOS EN LA PATOLOGÍA PANCREÁTICA**

Olga Morató Redondo

TESIS DOCTORAL

DIRECTORES

Dr. Luís Grande Posa
Dr. José Ignacio Poves Prim[†]

TUTOR

Dr. Luís Grande Posa

Programa de Doctorat:
CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
Departament de CIRURGIA

Esta tesis fue realizada en la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática del Servicio de Cirugía General del Hospital del Mar. Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

No se ha contado con financiación en ninguno de los proyectos ni para la realización de la tesis doctoral.

Imagen de portada y contraportada: Guim Tió (www.guimtio.com)



... a l'Ignasi Poves ...

... avui, ahir, eternament ...



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Luis GRANDE POSA, Catedràtic del Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, adscrit a la Unitat Docent del Parc de Salut Mar

FA CONSTAR

1. Que la memòria elaborada per la Sra. Olga Morató Redondo, titulada "Evolucion y ventajas en la utilización de los abordajes mínimamente invasivas en la patología pancreàtica" compleix els requisits per ser depositada al Departament de Cirurgia per la seva aprovació i eventualment, per la seva defensa davant del tribunal corresponent.

Ho signo, a petició de la interessada a Barcelona, el divuit d'octubre del dos mil dinou.

Luis Grande Posa
Catedràtic de Cirurgia

Unitat Docent del Parc da Salut Mar
Dr. Aiguader, 80
08003 Barcelona

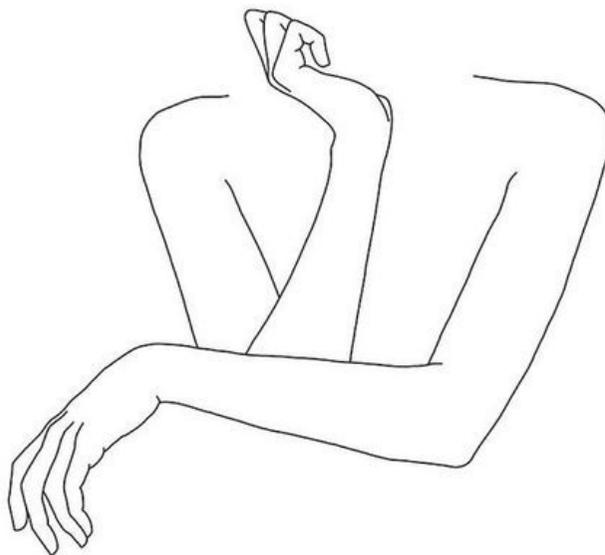
AGRADECIMIENTOS

L'origen d'aquesta tesi es remunta a fa 5 o 6 anys quan l'Ignasi em va proposar portar la base de dades de les pancreatitis agudes greus. Des d'aquell moment ha passat una vida. Des d'aquell inicial, innocent i vulnerable moment va acabar esdevenint el meu primer article, els meus primers congressos nacionals i després internacionals, sempre al seu costat. Des d'aquella primera base de dades, a la presentació del gran PADULAP, a reunions europees, presentacions dels "tops" amb un dels grans. Perquè sempre em vaig sentir part real d'allò que feia amb tu, Ignasi. I des d'aquella primera base de dades arribem a aquesta tesi. Un abisme que m'ha irritat els ulls i desgastat els pensaments. Una tesi indubtablement més trista del que molts hauríem volgut. Una tesi bonica, emocionalment pesada però finalment un petit homenatge a l'Ignasi. Però sé que si ho llegissis, si haguessis pogut llegir-la... sé que m'hauries mirat mig de reüll, com quan em miraves amb aquell posat d'acceptació i mig resignació, per saber que les coses no podia fer-les com les faries tu, però acceptant-me i valorant-me. Crec que en aquell moment m'hauries dit; - Olga, prou bé. Pla i curt. No eres de grans converses, no amb mi. No eres de grans valoracions, però les poques paraules, la dedicació que mostraves, la perfecció amb la que feies les coses, fa que a molts, la teva pèrdua ens deixi una mica més sols.

Un agraïment etern a l'Ignasi, perquè pausada i persistentment sense quasi adonar-me em vas fer estimar la cirurgia hepato-bilio-pancreàtica tant com per voler dedicar-m'hi. Un altre agraïment etern al Fernando Burdío, amb qui juntament amb l'Ignasi vaig poder passar uns dels millors mesos d'R5 i probablement de la residència. Entre cinema, feminisme, riures i arteries gastroduodenals vaig anar estimant l'HBP, i per si els records no es retenen a la memòria, que ho faci l'escriptura.

I finalment entre tanta tristesa, l'amargant situació deixa que algú com el Lluís Grande et reculli i t'enlairi, et doni suficient energia, empena i carinyo per poder acabar la tesi, per acabar el que un dia havia començat amb l'Ignasi. Perquè haver pogut treballar al teu costat Lluís, ha estat un honor. Res de tot això, però, tampoc hauria pogut ser sense tot el Servei de Cirurgia de l'Hospital del Mar, ni de les altres especialitats involucrades en aquests projectes; adjunts/es, residents, secres, infermer/es, auxiliars i ordre invers, a qui dec el que sóc i el que he fet.

I per últim un altre gran etern agraïment, com no podria ser d'altre manera, a la família, la congènita i l'adquirida. I en especial a la meua mare, l'origen de tot això.



PRÓLOGO

El páncreas es un órgano complejo tanto por su localización anatómica, centro-abdominal, retroperitoneal y rodeado de estructuras nobles, como por su doble función fisiológica: endocrina y exocrina. Su afectación, ya sea inflamatoria y/o tumoral puede conllevar complicaciones muy graves por lo que requiere de un tratamiento cuidadoso y específico por parte de un equipo multidisciplinar. Los avances tecnológicos en cirugía han permitido mejorar tanto la evolución postoperatoria como la tasa de morbimortalidad de la cirugía pancreática. Cualquier innovación técnica que permita mejorar la evolución y la agresión quirúrgica en los pacientes con patología pancreática, merece la pena ser explorada, cuestionada e investigada por los cirujanos.

RESUMEN

La cirugía mínimamente invasiva; percutánea, endoscópica, laparoscópica y robótica aplicada a la patología pancreática, tiene sus orígenes a finales del siglo XX, principios del XXI. De una forma inicialmente más desconfiada, incrédula y prudente se fue introduciendo paulatinamente en centros referentes en cirugía mínimamente invasiva y especial dedicación a la cirugía pancreática. En menos de 20 años son decenas de centros en todo el mundo que no solo desarrollan todas las cirugías pancreáticas en su gran mayoría por abordaje laparoscópico o robótico, sino que hay intervenciones como la pancreatectomía distal, o las enucleaciones que son hoy día en centros referentes el *gold standard*. La misma evolución le ha sucedido a la cirugía que rodea a la patología benigna pancreática; la pancreatitis aguda grave. Es ya una evidencia médica, que los pacientes con esta patología presentan mejoras en morbimortalidad tras ser intervenidos de forma mínimamente invasiva. Todos los proyectos en esta tesis surgieron de la necesidad de evaluar y mejorar nuestros propios resultados tanto en el uso de los abordajes mínimamente invasivos en la pancreatitis aguda grave como en la realización de la duodenopancreatectomía cefálica laparoscópica. Actualmente ambos ámbitos de la cirugía pancreática son en muchos países reproducidos regularmente de forma mínimamente invasiva, demostrando su viabilidad, factibilidad y mejora, siempre en manos expertas y en centros especializados en cirugía pancreática.

INDICE

PARTE I	INTRODUCCIÓN	21
▪ 1.	Cirugía pancreática: el arte entre pasado, presente y futuro	23
▪ 2.	Evolución de los abordajes mínimamente invasivos	27
▪ 2.1.	Radiológicos y endoscópicos	27
▪ 2.2.	Laparoscopia	29
▪ 2.3.	Robótica	34
▪ 3.	Pancreatitis aguda	39
▪ 3.1.	Etiología y fisiopatología	39
▪ 3.2.	Clasificación de gravedad e indicación quirúrgica	41
▪ 3.3.	Tratamiento escalonado: abordaje por etapas y técnicas mínimamente invasivas. Ensayo PANTER	51
▪ 3.3.1.	Drenaje percutáneo	54
▪ 3.3.2.	Abordaje laparoscópico transperitoneal	56
▪ 3.3.3.	Necrosectomía retroperitoneal asistida por videoscopia.	56
▪ 3.3.4.	Drenaje transgástrico laparoscópico	58
▪ 3.3.5.	Drenaje endoscópico transgástrico	59
▪ 4.	Tumores pancreáticos y del confluente bilio-pancreático-duodenal	63
▪ 4.1.	Etiología, fisiopatología y clasificación	63
▪ 4.1.1.	Adenocarcinoma del páncreas	65
▪ 4.1.2.	Neoplasias neuroendocrinas del páncreas	71
▪ 4.1.3.	Neoplasias quísticas del páncreas	75
▪ 4.1.4.	Neoplasia ampular	81

▪ 4.1.5. Colangiocarcinoma distal	84
▪ 4.1.6. Neoplasia y patología duodenal	89
▪ 4.1.7. Otros	91
▪ 4.2. Tratamiento quirúrgico y técnicas mínimamente invasivas en la duodenopancreatectomía cefálica.	94
▪ 4.2.1. Definición e historia	94
▪ 4.2.2. Tipos de técnicas quirúrgicas	100
▪ 4.2.2.1. Whipple vs preservación pilórica	100
▪ 4.2.2.2. Única asa (Child) vs dos asas (Y-de-Roux)	102
▪ 4.2.3. Anastomosis	107
▪ 4.2.3.1. Anastomosis pancreática: pancreático-yeyunostomía o pancreaticogástrica	107
▪ 4.2.3.2. Anastomosis entérica: gastroyeyunostomía o duodenoyeyunostomía	111
▪ 4.2.4. Técnicas mínimamente invasivas en la duodenopancreatectomía cefálica	112
▪ 4.2.4.1. Laparoscópica	113
▪ 4.2.4.2. Robótica	117

PARTE II	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	121
-----------------	------------------------------	------------

▪ 1. Hipótesis	123
▪ 2. Objetivos	125

PARTE III	RESULTADOS	
III – A	ABORDAJES MÍNIMAMENTE INVASIVOS EN LA PANCREATITIS AGUDA	127
<i>Artículo 1</i>	Minimally invasive surgery in the era of step-up approach for treatment of severe acute pancreatitis. <i>International Journal of Surgery, 2018;5(1):164–9</i>	
▪ 1. Material y métodos		
▪ 1.1. Recogida de datos y diseño del estudio		130
▪ 1.2. Variables analizadas		131
▪ 1.3. Técnica quirúrgica		131
▪ 1.4. Estudio estadístico		131
▪ 2. Resultados		132
▪ 3. Conclusiones		134
III – B	DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA LAPAROSCÓPICA	141
<i>Artículo 2</i>	Laparoscopic-adapted Blumgart pancreatico-jejunostomy in laparoscopic pancreaticoduodenectomy. <i>Surgical Endoscopy, 2017;31(7):2837–45</i>	
▪ 1. Material y métodos.		
▪ 1.1. Recogida de datos y diseño del estudio		144
▪ 1.2. Variables analizadas		145
▪ 1.3. Técnica quirúrgica		145
▪ 1.4. Estudio estadístico		148
▪ 2. Resultados		148
▪ 3. Conclusiones		149

Artículo 3 Comparison of Perioperative Outcomes between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy. The PADULAP Trial.

Annals of Surgery, 2018;268(5):731–9

- 4. Material y métodos
 - 4.1. Recogida de datos y diseño del estudio 162
 - 4.2. Variables analizadas 163
 - 4.3. Técnica quirúrgica 163
 - 4.4. Estudio estadístico y cálculo del tamaño de la muestra 165
- 5. Resultados 166
- 6. Conclusiones 167

Artículo 4 Evaluation of the learning curve for laparoscopic pancreatoduodenectomy by CUSUM analyses.

Submitted

- 7. Material y métodos
 - 7.1. Recogida de datos y diseño del estudio 180
 - 7.2. Variables analizadas 181
 - 7.3. Técnica quirúrgica 182
 - 7.4. Estudio estadístico 182
- 8. Resultados. 182
- 9. Conclusiones 186

PARTE IV	DISCUSIÓN Y FUTURAS PERSPECTIVAS	205
-----------------	---	------------

PARTE V	CONCLUSIONES	221
----------------	---------------------	------------

PARTE VI	BIBLIOGRAFÍA	225
-----------------	---------------------	------------

PARTE VII	ANEXO	267
------------------	--------------	------------

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACCJ:	American Joint Committee on Cancer
ADP:	adenocarcinoma ductal pancreático
ADN:	ácido desoxirribonucleico
AGA:	American Gastroenterological Association
AH:	arteria hepática
AMS:	arteria mesentérica superior
AMI:	abordajes mínimamente invasivos
APACHE:	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASA:	American Society of Anesthesiologists
BISAP:	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis
BUN:	nitrógeno ureico
Ca19.9:	antígeno carbohidrato 19.9
CCA:	carcinoma células acinares
CEA:	antígeno carcinoembrionario
CNEp:	carcinomas neuroendocrinos pancreáticos
CPRE:	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
DETG:	drenaje endoscópico transgástrico
DPC:	duodenopancreatectomía cefálica
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
ENETS:	European Neuroendocrine Tumor Society
ERAS:	Enhanced Recovery After Surgery
EVG:	enlentecimiento del vaciamiento gástrico
FDA:	Food and Drug Administration
FO:	fallo orgánico
FOLFIRINOX:	leucovorin(ácido folínico)/fluorouracil (5-FU)/irinotecan/oxaliplatin
FPP:	fístula pancreática postoperatoria
GY:	gastroeyunostomía
HBP:	hepatobiliopancreática
HY:	hepaticoyunostomía
IHBPA:	Internacional Hepato-Pancreato-Biliary Association
IAP:	International Pancreas Association
IMC:	índice de masa corporal
ISGPS:	International Study Group Pancreatic Surgery
NIPM:	neoplasia intraductal papilar mucinosa

NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NNEp:	neoplasia neuroendocrina pancreática
NQM:	neoplasias quísticas mucinosas
NQP:	neoplasias quísticas del páncreas
PA:	pancreatitis aguda
PAG:	pancreatitis aguda grave
PanIN:	neoplasia intraepitelial pancreática
PCR:	proteína C reactiva
PD:	pancreatectomía distal
PG:	pancreaticogástrica
PP:	preservación pilórica
PY:	pancreaticoyeyunostomía
RFA:	ablación por radiofrecuencia
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA:	Sepsis related Organ Failure Assessment
Tc:	tronco celíaco
TC:	tomografía computerizada
TPMI:	tumor papilar mucinoso e intraductal
TNEp:	tumores neuroendocrinos pancreáticos
UCI:	unidad de cuidados intensivos
UICC:	Union for International Cancer Control
VARD:	videoscopic assisted retroperitoneal debridement
VMS:	vena mesentérica superior
VP:	vena porta
WHO:	World Health Organization
WON:	wall-off necrosis

PARTE I

INTRODUCCIÓN





1. CIRUGÍA PANCREÁTICA: EL ARTE ENTRE PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Durante siglos el páncreas fue un órgano desatendido y relativamente poco llamativo por encontrarse escondido en las profundidades de la cavidad abdominal. Podría ser que fueran los griegos, concretamente Hipócrates (300 A.C) el primero en reconocer el páncreas como órgano anatómico, aunque su anatomía fue descrita muchos años después por Claudio Galeno (129-216 D.C), que lo definió como “*kalikreas*”, carne hermosa (1). Andreas Vesalius (1514-1564) y Bartolomeo Eustachio (1520-1574), siglos después, a principios del XVI, hacen la primera definición precisa y ampliada, de la anatomía pancreática. Desde entonces, han sido múltiples los descubrimientos en torno a la fisiopatología y la anatomía de la glándula pancreática que han permitido, no solo, llegar a la concepción actual que tenemos, sino también inferir en la manera de abordarla de forma claramente beneficiosa para el paciente (2)(3).

De los descubrimientos más relevantes, destaca la descripción en el año 1642, de la anatomía del ducto excretor del páncreas hacia el duodeno por parte de Johan Georg Wirsung (1589-1643). Posteriormente, en 1724, se completa la descripción anatómica del ducto excretor con el ducto accesorio por parte de Giovanni Domenico Santorini (1681-1737) que confirma la capacidad secretora de la glándula pancreática. La primera definición de una pancreatitis en pacientes con esteatorrea fue realizada por Nicolaes Tulp (1593-1674) en 1652 y la descripción de la papila duodenal por Abraham Vater (1684-1751) en 1720 permitieron avanzar en nuestro conocimiento

anatómico. En 1682, tuvo una gran relevancia el estudio de Johan Conrad Brunner (1653-1727), que observó supervivencias de entre 3 y 12 meses en perros pancreatectomizados, planteando una nueva concepción del páncreas como órgano no vital (4). Pero no fue hasta principios del siglo XIX cuando se empezó a conocer la funcionalidad del páncreas. El entendimiento fisiológico llegó de la mano del químico Willy Kühne (1837-1900) con una descripción de los jugos pancreáticos y la digestión proteica a través del descubrimiento de la tripsina en 1875, aunque unos años antes se había descubierto la lipasa. Claude Bernard (1813-1878) finaliza el estudio sobre la importancia de los jugos pancreáticos para el sistema digestivo (5). En 1869, Paul Langerhans (1847-1888) identifica los islotes celulares haciéndolo público a través de “*Contribution to the microscopic anatomy of the pancreas*” (6), y unos años más tarde, en 1922 Frederic Banting (1891-1941) y Charles Best (1899-1978) descubren la insulina. A finales del siglo XIX llegó la comercialización de los enzimas pancreáticos (Pankreon®) obtenidos de extractos de páncreas bovinos y porcinos (7).

Es tal la complejidad del páncreas, que se han necesitado 5 siglos para poder llegar a un entendimiento real. Durante este largo período de tiempo, ha sido la inagotable perseverancia de científicos pioneros, cada uno de los cuales consiguió nuevos logros sustentándose con los conseguidos previamente, lo que nos ha permitido llegar a un conocimiento minucioso de la fisiopatología y anatomía de la glándula pancreática.

El nacimiento e inicio de la cirugía pancreática se establece en 1841 cuando un médico alemán, Friedrich Wilhelm (1800-1868) publicó la primera operación sobre un quiste pancreático secundario a un traumatismo abdominal no penetrante en un humano (8)(9). Se cree que esta operación

tendría que ser reconocida como la primera operación en humanos. Es a partir de la segunda mitad del siglo XIX cuando se empiezan a detallar algunas otras cirugías pancreáticas. En 1882, Friedrich Trendelenburg (1844-1924) publicó la primera resección pancreática por una neoplasia sólida, en la que realiza una pancreatectomía distal con esplenectomía (10). Esta cirugía demostró que era posible realizar resecciones pancreáticas mayores y podría considerarse como el nacimiento de la cirugía pancreática oncológica. En 1884, el cirujano vienés Theodor Billroth (1829-1894) practicó una pancreatectomía total (11); en 1889 Giuseppe Ruggi (1844-1925) realizó la primera enucleación a una masa pancreática, que resultó ser un adenocarcinoma (2), y unos años después, en 1898 Alessandro Codivilla (1861-1912) describió la primera duodenopancreatectomía cefálica (12). Por último, en 1966, se publicó el primer trasplante pancreático exitoso realizado por William Daniel Kelly y Richard Lillehei (13).

Pero, aunque fue a mediados del siglo XIX cuando se empezaron a definir todas las técnicas quirúrgicas para las resecciones pancreáticas mayores, no fue hasta el esfuerzo conjunto de equipos multidisciplinares, la comprensión más adecuada del páncreas y la presencia de centros especializados, cuando el enfoque general de la cirugía pancreática hizo un giro completo. Pese a que una parte de las cirugías siguen siendo las mismas, la supervivencia y la evolución postoperatoria han cambiado radicalmente. Uno de los hechos más significativos en la cirugía pancreática de los últimos 30 años es la disminución en la tasa de mortalidad postoperatoria (14). Más allá de la técnica quirúrgica, la evolución de la cirugía pancreática se ha ido demarcando en el cómo, el cuándo y en el quién.

A finales del siglo XIX y principios del XX aparece la anestesia, la asepsia y la antisepsia, se descubre la vitamina K (7) y es el momento también, que nacen las unidades de cuidados intensivos (UCI). Todo ello ha permitido que la cirugía pancreática se convierta en una técnica quirúrgica factible y viable, con una mortalidad y morbilidad aceptables y con un aumento destacable de la supervivencia a largo plazo (5).

Pero la evolución quirúrgica ha ido, como en las sociedades industrializadas, de la mano de la evolución tecnológica. Así hoy día los cirujanos pancreáticos están experimentando con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, que permiten ampliar las indicaciones no solo gracias a la precisión en la detección de la enfermedad de forma más temprana sino también por su tratamiento más precoz y eficaz.

Pero si los siglos anteriores estuvieron marcados por el desconocimiento anatómico y fisiopatológico de la glándula, los inicios del siglo XXI vienen marcados por nuestro desconocimiento de la genética y del comportamiento celular que permite el desarrollo del cáncer, hecho que nos incapacita para llegar a la comprensión de la enfermedad y a su curación completa. En un futuro próximo, el tratamiento del cáncer de páncreas dependerá de nuestra capacidad para detectar de forma fiable y temprana las lesiones precursoras y/o las pequeñas tumoraciones, para poder ofrecer antes o después de la cirugía el tratamiento oncológico oportuno.

2. ABORDAJES MÍNIMAMENTE INVASIVOS

En la actualidad el número anual de artículos que se publican relacionados con las resecciones pancreáticas por abordajes mínimamente invasivos (AMI) es desbordante, y ya en 2016 durante el 12º Congreso Mundial de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA) en San Paulo, Brasil, surgió la necesidad de crear la primera Conferencia internacional de consenso, actualización y unificación para la definición de los diferentes tipos de resecciones pancreáticas por AMI (15). En ella se constató el creciente aumento de publicaciones (160% entre 1991 y 2016), se estandarizó la terminología de los procedimientos técnicos y se brindó la posibilidad de crear nuevos estudios prospectivos multicéntricos que respondieran a los déficits objetivados (16). Hace pocos meses, en Miami, se desarrolló la primera guía internacional basada en la evidencia sobre las resecciones pancreáticas mínimamente invasivas (17).

2.1. RADIOLOGICOS Y ENDOSCÓPICOS

Los inicios de lo que podríamos llamar cirugía pancreática mínimamente invasiva estuvieron relacionados con el drenaje de quistes pancreáticos. En 1862, Auguste Le Dentu (1841-1926) realizó en París el primer drenaje externo con aspiración de un quiste pancreático de gran tamaño secundario a un trauma abdominal y de hecho podría ser asimilado a lo que hoy denominamos AMI (12). En 1973, Keichi Kawai en Kyoto (Japón) y Meinhard Clasen en Munich (Alemania), de forma independiente efectuaron la primera papilotomía endoscópica (18). El acceso a la vía biliar y al ducto

pancreático de forma endoscópica fueron las primeras contribuciones quirúrgicas. Diez años después de la primera papilotomía endoscópica se describió el primer procedimiento mayor endoscópico: la realización de una ampulectomía por el equipo de Suzuki *et al.* (19) y en 1993 se publicó la primera serie larga de ampulectomías endoscópicas por Kenneth F. Binmoeller *et al.* demostrando una menor morbilidad respecto la cirugía abierta (20).

En 1975, Bertram Rogers describió el primer vaciamiento de un pseudoquiste mediante punción transgástrica con el uso de un endoscopio. Por último, hay que destacar que, a finales del siglo XX, concretamente en 1989, Michel Cremer, en Bruselas, publicó la primera serie retrospectiva de drenajes de pseudoquistes por vía endoscópica mediante punción y colocación de *stents* a través de la pared posterior gástrica o duodenal. El estudio concluyó que el drenaje transgástrico debería ser el abordaje de elección para drenar los pseudoquistes pancreáticos (21).

Actualmente los abordajes percutáneos ecoguiados o guiados por tomografía computerizada (TC) se consideran el primer escalón en el tratamiento conservador de la pancreatitis aguda grave (PAG) (apartado 3.3.1.) así como también para el tratamiento de las complicaciones postoperatorias en la cirugía pancreática, como son las fistulas pancreáticas y/o biliares o las colecciones intrabdominales.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la eco-endoscopia, iniciadas en 1973, han ido adquiriendo relevancia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la patología pancreática, por su

capacidad de realizar biopsias, cepillado de la vía biliar o valoración de los ganglios regionales, por poder colocar prótesis biliares puente a la cirugía o de forma paliativa, o para bloquear el plexo celíaco para el control del dolor. Otro de los grandes avances en el tratamiento endoscópico transgástrico fue en el tratamiento mínimamente invasivo escalonado de las PAG, comentado ampliamente en el apartado 3.3.5.

Un último apunte es la ablación por radiofrecuencia. Se trata de una técnica factible y segura aunque no exenta de morbilidad (22) que puede ser realizada de forma mínimamente invasiva : percutáneamente o a través de un abordaje retroperitoneal, endoscópico vía transgástrica o transduodenal (23) o guiada mediante ecoendoscopia. En este momento, es una de las opciones más atractivas para evitar la cirugía (22). Su uso alcanza a los tumores irresecables de páncreas en cabeza o cuerpo pancreático sin metástasis, a los pacientes con insulinomas sintomáticos con elevado riesgo quirúrgico y/o comorbilidades (24) y como tratamiento novedoso para tratar de forma paliativa la estenosis biliar neoplásica juntamente con la colocación de un *stent* en el mismo procedimiento si es realizado mediante CPRE.

2.2. LAPAROSCOPIA

El interés en el abordaje laparoscópico como alternativa a la laparotomía clásica en cirugía pancreática comenzó a adquirir envergadura en las últimas dos décadas (12)(25). Aunque el primer estudio publicado por Hans Christian Jacobaeus sobre la invención y utilización de la laparoscopia data de 1901 (26), no fue hasta 80 años después, en 1982 que el ginecólogo Kurt

Semm *et al.* (27) hizo público los primeros resultados en humanos tras aplicar la laparoscopia como tratamiento quirúrgico. Desde entonces la laparoscopia ha ido ganando terreno en todos los ámbitos de la cirugía general, sin que haya órgano intrabdominal que no pueda ser intervenido, y convirtiéndose hoy día en el *gold standard* en muchos procedimientos. Los avances tecnológicos en equipamiento y formación han hecho posible que la laparoscopia se haya extendido ampliamente en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos, incluidos aquellos con elevada complejidad técnica.

Los beneficios del abordaje laparoscópico se han demostrado ampliamente en cirugía gastrointestinal, en especial, aquellos relacionados con la morbilidad perioperatoria (28). Un trauma quirúrgico menor, una menor pérdida sanguínea, una mejor recuperación postoperatoria tanto por lo que atañe a la reducción del dolor peri-operatorio como a la movilización más precoz, un menor íleo paralítico, una mejor recuperación de la función respiratoria conllevan una estancia hospitalaria más corta (29)(30). Además, ya existen muchos trabajos que demuestran la ausencia de inferioridad en relación a los resultados oncológicos (31)(32). Todo ello hace que, en la actualidad no haya duda de sus beneficios respecto a la cirugía abierta (33). A largo plazo se ha observado también una disminución en la tasa de hernias incisionales así como una mejoría estética y de satisfacción en el paciente, contribuyendo a una mejora en la calidad de vida (34)(35).

Es indudable que uno de los cambios más notables en la cirugía contemporánea del páncreas es la tendencia hacia los AMI, aunque con un cierto retraso respecto otros ámbitos de la cirugía general. La prudencia de los cirujanos ante cirugías tan complejas, la proximidad de grandes vasos,

la complejidad de las anastomosis, la elevada tasa de complicaciones presentes ya en cirugía abierta y una incidencia relativamente baja de casos, ha hecho que el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en el campo de la cirugía pancreática se haya demorado un poco más que en otros ámbitos de la cirugía general, adquiriendo en la última década un aumento exponencial. La primera resección pancreática laparoscópica se remonta a 1994 publicada por el grupo de Michel Gagner (36). Dos años más tarde, Alfred Cuschieri describió la primera pancreatectomía distal laparoscópica con esplenectomía por pancreatitis crónica (37).

La base de datos NIS (*Nation Inpatient Sample*) de los Estados Unidos mostró un aumento de hasta el 50% en el número no solo de cirugías laparoscópicas en general sino también en duodenopancreatectomías cefálicas (DPC) laparoscópicas realizadas entre los años 2000 y 2010. Sin embargo, la proporción de resecciones pancreáticas laparoscópicas no excedió el 5% del global de todas las cirugías laparoscópicas (34)(38). Cabe destacar que el número de publicaciones mundiales sobre resecciones pancreáticas laparoscópicas aumentó progresivamente de 10 en 2006 a 220 en 2013 (39). Este aumento se debe probablemente a tres razones: el deseo del cirujano y de la industria en innovar y mejorar los equipamientos tecnológicos, en la consolidación de las habilidades laparoscópicas por parte de los cirujanos con un mayor conocimiento anatómico y oncológico, y en una mejor recuperación postquirúrgica del paciente (40).

Se sabe que el mayor reto de las resecciones pancreáticas mínimamente invasivas es la curva de aprendizaje y el mayor inconveniente el tiempo operatorio (41). Algunos equipos han podido observar buenos resultados postoperatorios sin curvas de aprendizaje muy acentuadas ni diferencias en

el tiempo operatorio estadísticamente significativas, tanto en la pancreatectomía distal (PD) como en la DPC laparoscópica respecto a la cirugía abierta (42). Pero para poder obtener estos resultados en cirugías con una dificultad técnica tan elevada se requiere de una formación específica realizada únicamente en centros especializados donde se pueda asegurar, promover y proporcionar una formación reglada a cirujanos jóvenes en el ámbito de la cirugía hepato-bilio-pancreática (43).

En cirugía pancreática hay, al menos, dos escenarios bien diferentes. Mientras que la PD mínimamente invasiva para las pequeñas lesiones pancreáticas benignas y premalignas en pacientes seleccionados es, hoy día, en prácticamente todos los centros especializados en cirugía pancreática, el *gold standard* (44)(45)(46)(47), todavía no hay un claro consenso en el desarrollo y la indicación de los AMI en la DPC. Sin embargo, razones como la mejora en la calidad de vida de los pacientes intervenidos mediante AMI, documentadas por Langan *et al.* (35), impulsan la voluntad científica y quirúrgica de desarrollar y aprender, siempre bajo una seguridad ética y moral, dichos abordajes. En las resecciones pancreáticas laparoscópicas se han observado las mismas mejoras que se evidencian en los procedimientos quirúrgicos realizados por vía laparoscópica en general: disminución en el número de días de ingreso postoperatorios, una menor pérdida sanguínea perioperatoria y todo ello sin presentar inferioridad desde el punto de vista oncológico (48)(49)(50).

En relación con las ablaciones mediante electroporación irreversible, también hacer un apunte al único dispositivo comercializado y aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso clínico en el formato de electroporación irreversible, el sistema Nanoknife™ de Angiodynamics. En patología pancreática se ha usado en tumores pancreáticos localmente avanzados mediante el uso de la laparoscopia ecoguiada y asociándolo con la quimioterapia, presentando resultados esperanzadores en este tipo de pacientes (51).

Por último, una mención a la laparoscopia como procedimiento de estadificación en aquellos pacientes que requieren de una cirugía pancreática por cáncer de páncreas (52). Se estima que en un 23% de los pacientes con cáncer de páncreas considerados resecables por técnicas de imagen no se podrá conseguir una resección R0 (53)(54). En una revisión del grupo de De Rosa *et al.* en el Queen's Medical Center (55), se constató la utilidad de la laparoscopia de estadificación en pacientes con alto riesgo de metástasis al diagnóstico, como tumores grandes ≥ 3 cm o con niveles de Antígeno carbohidrato 19.9 (Ca19.9) ≥ 150 U/ml (54). Otros recomiendan su realización de forma estandarizada en todos los pacientes por ser una exploración muy sensible y que junto con la ecografía intraoperatoria permite localizar metástasis hepáticas o peritoneales no objetivadas en otras pruebas (52). El uso de la laparoscopia para realizar derivaciones biliodigestivas o gastroentéricas paliativas permite disminuir considerablemente la morbilidad en estos pacientes (56).

2.3. ROBÓTICA

Desde la creación de un brazo robótico, en 1951, para la manipulación de materiales radioactivos por parte del ejército de Estados Unidos hasta la utilización del robot en la cirugía general, ha pasado poco más de medio siglo. En 1978 se pudo desarrollar un brazo de manipulación universal programable (PUMA) suficientemente sofisticado para ser utilizado en medicina, pero no fue hasta 1988, que el brazo flexible de seis grados de libertad PUMA 200 se pudo utilizar para guiar una aguja mediante TC hasta el cerebro (57). Nuevamente las fuerzas armadas estadounidenses, con un interés en la tele-cirugía (58) (Figura 1), ayudaron a financiar el desarrollo del sistema quirúrgico da Vinci. Este sistema fue aprobado para su uso por la FDA en el año 2000 y diseñado para facilitar las cirugías intracavitarias complejas y mínimamente invasivas a distancia (59).

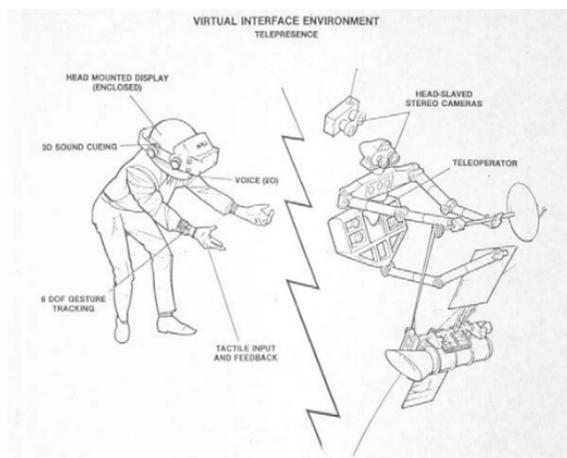


Figura 1: Dibujo de Scott Fisher y Joe Rosen, investigadores de la *National Aeronautics And Space Administration* (NASA) sobre el concepto de la tele-cirugía incorporando realidad virtual. Años 80. (58)

Desde la primera tele-cirugía gastrointestinal con robot, realizada por Guy-Bernard Cadière en 1997, en la que se realizó una colecistectomía (60), hasta la primera cirugía robótica pancreática no pasaron muchos años. La primera resección pancreática robótica reportada fue en 2003 por el grupo estadounidense de W. Scott Melvin (61) cuando publicaron el caso de una esplenopancreatectomía distal robótica por un tumor neuroendocrino. En el mismo año el grupo de Pier Cristoforo Giulianotti hacían pública la primera serie robótica realizada entre los años 2000 y 2002, con la publicación de 13 resecciones pancreáticas; 8 DPC, 2 PD y 3 esplenopancreatectomías distales (62). Desde entonces ya son múltiples las publicaciones retrospectivas sobre resecciones pancreáticas robóticas. Una de las series más largas publicadas es la de Zureikat *et al.* con 250 resecciones pancreáticas de todo tipo (DPC, PD, enucleaciones, pancreatectomías centrales y pancreatectomías totales) (63). Aunque sus resultados no fueron comparados con la cirugía abierta, sí permitieron evidenciar la posibilidad real de realizar cualquier cirugía pancreática asistida por robot.

Es indiscutible que la cirugía robótica ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, y ello es debido a la estabilidad, precisión e integración que ofrece su tecnología moderna tanto de la visión como de las imágenes, más amplitud de movimientos, y la posibilidad de controlar la cirugía a distancia (tele-cirugía) (64). La cirugía robótica, a diferencia de la cirugía laparoscópica, tiene una visión en 3 dimensiones que permite a su vez una visión magnificada del campo operatorio en alta definición, una mejor precisión en el movimiento de las manos al eliminar el temblor fisiológico, unos instrumentos mucho más ergonómicos para la realización de la disección y las anastomosis, y una consola que permite realizar largas cirugías sentados, disminuyendo la fatiga muscular (65). Estos beneficios ayudan a entender la menor curva de aprendizaje en el robot respecto la

cirugía laparoscópica que evidenció la serie de Giulianotti *et al.*, sin olvidar que fue una serie conjunta con otros procedimientos laparoscópicos de cirugía general (62). Aunque, quizás esta menor curva de aprendizaje descrita por Giulianotti es a expensas de una experiencia previa en cirugía laparoscópica y abierta. Es una obviedad que la cirugía robótica, con sus limitaciones, no ha podido desplazar a la laparoscopia, pero tiene una especial relevancia en el panorama quirúrgico internacional. Lo demuestran los datos a nivel mundial de la Agencia de Investigación y Salud Americana (<https://hcupnet.ahrq.gov/>) donde se contabilizan tres veces más intervenciones quirúrgicas por robot (de 80.000 a 205.000) entre los años 2007 y 2010 (66).

Hoy día sabemos que la cirugía robótica tiene los mismos beneficios que se han demostrado en la cirugía laparoscópica con una menor tasa de conversión cuando se ha sobrepasado la curva de aprendizaje (67), es decir; una estancia hospitalaria reducida, una menor pérdida sanguínea comparada con la cirugía abierta, sin inferioridad en los resultados oncológicos (68)(69). Destacan dos datos diferenciales objetivados en la revisión sistemática realizada por un grupo holandés (65): en el grupo de la cirugía pancreática robótica se observó un mayor tiempo operatorio respecto a las cirugías laparoscópicas, sobre todo si el *docking* era realizado por un equipo inexperto y una tasa de preservación esplénica estadísticamente superior, característica que se reafirma en una revisión española realizada por Rodríguez-Sanjuán JC *et al.* (28).

Pese a todas estas ventajas, la cirugía robótica tiene 3 limitaciones importantes: una es la ausencia de tacto, aunque compensada en parte con la visión mejorada; la segunda, la dificultad de operar en múltiples

cuadrantes del abdomen a la vez por interferencia entre los brazos del robot y, por último, y en este momento su mayor limitación, el elevado precio del sistema. Es de esperar que en los próximos años sea más asequible y presente mejoras tanto en las percepciones táctiles como en su ergonomía y fisionomía robótica.

Nos encontramos en una era tecnológica que hace difícil pensar que la cirugía no sea también arrastrada a la vorágine de la tecnificación que estamos viviendo y nos ofrezca en los próximos años robots más eficientes, ágiles y con inteligencias artificiales que nos permitan mejorar los resultados. Como ya pronosticó en 2003 Richard M. Satava (58), “La ciencia no esperará a nadie, y debemos estar preparados para controlar la tecnología a medida que vaya emergiendo”.

3. PANCREATITIS AGUDA

3.1. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad compleja que representa un grave problema de salud pública en los países occidentales (70). La gran variabilidad clínica, junto con su impredecible gravedad, hace que su evolución sea incierta. Su principal etiología es la litiásica seguida de la alcohólica. Otras causas posibles son: algunos fármacos, la CPRE, la hipertrigliceridemia, la hipercalcemia, el páncreas divisum y post quirúrgica (pancreatitis postoperatoria). En un 10% la etiología es desconocida. Aunque afecta igual a hombres y mujeres, la distribución de frecuencias etiológicas varía según la edad y el sexo, región geográfica y también según el fenotipo (71). La incidencia anual en el mundo es muy dispar, entre 5 y 73 casos por 100.000 habitantes (72)(73), y de forma global ha ido aumentando en los últimos años (74). Uno de los motivos que lo explica es el aumento de la obesidad que contribuye a la formación de coleditiasis (71)(75). Este aumento en su incidencia se ha acompañado por el contrario, con una disminución de la estancia hospitalaria y una estabilidad en las tasas de mortalidad gracias a los avances y a la mejora en su tratamiento (73)(76). Aunque la mayoría de los casos son leves y auto limitados (77), entre un 10 y un 30 % de las PA desarrollará una PAG con una tasa de mortalidad de alrededor del 3% en los casos de pancreatitis intersticiales, y de hasta un 15% si desarrollan necrosis (78)(79) superando los 3000 muertos anuales en los Estados Unidos (70).

Desde el punto de vista fisiopatológico la PA es el resultado de una lesión pancreática grave o de una obstrucción de los conductos pancreáticos. Ambas situaciones producen una lesión de la glándula pancreática (lesión intra-acinar) que inactiva la inhibición de la tripsina (80). Esta inhibición permite que la secreción pancreática no tenga control, se active con rapidez y de forma inapropiada, situación que conduce a una auto-digestión de la glándula y de los tejidos que la envuelven. Este hecho causa edema que a su vez produce microangiopatía intrapancreática y disminuye el flujo sanguíneo hacia las células pancreáticas (81) desencadenando una inflamación local o sistémica. Este proceso conduce a la muerte celular tras disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico y una nueva liberación desregulada de enzimas pancreáticas que cierra el círculo promoviendo más inflamación local, un aumento de la permeabilidad vascular, edema y finalmente un empeoramiento de la perfusión pancreática. Este círculo fisiopatológico destructor es difícil de romper. El edema y la inflamación, así como la vasoconstricción vascular también aumentan el riesgo de isquemia intestinal, que conlleva una perfusión inusual de enzimas a los linfáticos del mesenterio. En esta situación la composición de la linfa intestinal se modifica por la excreción de enzimas pancreáticos empeorando la gravedad de la pancreatitis y del fallo multiorgánico (82). Un ejemplo es la lipasa que genera ácidos grasos insaturados libres que transcurren a través del sistema linfático provocando la conversión de la linfa mesentérica en un líquido citotóxico, que lleva a la lesión endotelial venosa y al empeoramiento del fallo orgánico (81)(83).

La PA, por sí sola, puede causar una respuesta inflamatoria sistémica con fiebre, taquipnea, taquicardia, hipotensión, oliguria, conocida como síndrome sistémico inflamatorio (“SIRS like”) que puede ser indistinguible

de la sepsis y del shock séptico (84)(85). Esta respuesta inflamatoria sistémica es independiente de si los exudados o la necrosis pancreática se encuentran o no infectadas. Por ello los mismos síntomas pueden existir en las pancreatitis estériles, haciendo que su diferenciación sea compleja.

3.2. CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD E INDICACIÓN QUIRÚRGICA

Dado que el curso evolutivo de la PA es totalmente impredecible, es importante una evaluación inicial para intentar anticipar en lo posible la evolución y mortalidad (86). Son múltiples las escalas y biomarcadores analizados, desarrollados y utilizados desde hace años. En 1974, el cirujano John Ranson (1938-1995) creó la primera escala para predecir la gravedad, el pronóstico y la mortalidad de las pancreatitis agudas (87). La escala original de Ranson utiliza 11 parámetros y según la puntuación obtenida se estima una tasa u otra de mortalidad. Entre 0-2 puntos la mortalidad estimada está entre el 0 y el 3%; entre 3 y 4 puntos la mortalidad es de un 15%; entre 5 y 6 puntos de un 60% y finalmente entre 7 y 11 puntos es de prácticamente el 100%. Estos 11 parámetros se dividen y valoran en dos momentos; al ingreso y durante las primeras 48 horas (Tabla 1).

Los criterios de Ranson, aun siendo uno de los primeros sistemas de puntuación publicados, sigue siendo ampliamente utilizado. Desde su creación, se han diseñado al menos otros 17 sistemas de puntuación que se han validado para definir la evolución y/o gravedad de la pancreatitis, pero ninguno de ellos es claramente superior (88).

Tabla 1: Escalas predictivas de gravedad en la pancreatitis aguda

Criterios de Ranson		Criterios de Imrie-Glasgow	APACHE II (0-4 puntos por ítem)	BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis)
En el ingreso	Primeras 48 horas	Edad >55 años	Temperatura	Urea /nitrógeno en sangre (BUN) >25 mg/dl
Edad >55 años	Hemoglobina <10mg/dl	Leucocitosis >15000/L	Presión arterial media	Deterioro estado mental
Leucocitosis >16000/L	Urea /nitrógeno en sangre (BUN) >5 mg/dl	PaO ₂ <60 mmHg	Frecuencia cardíaca	≥2 criterios de SIRS
LDH >350 U/L	Calcio <8mg/dl	LDH >600 U/L	Frecuencia respiratoria	Edad >60 años
AST >250 U/L	PaO ₂ >60 mmHg	AST >200 U/L	Saturación de oxígeno	Derrame pleural
Glucosa >200 mg/dl	Déficit de bases >4 mEq/L Secuestro de líquidos >6 L	Albúmina <32 g/L Ca <2 mmol/L Glucosa >10 mmol/L Urea >16 mmol/L	PH arterial HCO ₃ ⁻ Na ⁺ K ⁺ Creatinina Hematocrito Leucocitosis Escala Glasgow	

La escala “*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*” –APACHE-II (89), muy utilizada, tiene la ventaja de que puede valorar a los pacientes en cualquier momento evolutivo. Tiene un buen valor predictivo negativo, aunque no tanto positivo. Tiene en cuenta 12 ítems, si alcanza una puntuación de >7 sugiere la necesidad de ingreso del paciente en UCI, y con una >8 puntos la mortalidad estimada es del 18%. Aunque por sí sola no se puede utilizar en fases iniciales, se recomienda su utilización junto con otras escalas (90).

En 2008 se publicó una nueva escala, el *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) que pretendía identificar, con sólo 5 ítems, aquellos pacientes con un elevado riesgo de mortalidad intrahospitalaria en las primeras 24 horas de ingreso en el centro (86). Una puntuación de >5 se asocia a una mortalidad del 22%. Aunque es una escala simple que ha permitido un uso muy amplio en la práctica clínica, no ha demostrado ser más precisa que los otros sistemas de puntuación definidos hasta la fecha.

La escala de Imrie–Glasgow, mucho menos utilizada en el día a día, también predice la gravedad de la PA y requiere de 48 horas para ser completada. Por último, nombrar la escala *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA) utilizada en pacientes críticos ingresados en UCI, y que permite predecir la tasa de mortalidad en las primeras 48 horas (91).

Algunos de los parámetros de laboratorio como: el hematocrito, el nitrógeno ureico (BUN) o la proteína C reactiva (PCR) también pueden ayudar a predecir las características evolutivas de la PA. Un hematocrito mantenido en el ingreso de $>47\%$ es un buen factor predictivo de necrosis pancreática;

cada aumento de 5 mg/dl de BUN multiplica la mortalidad por 2,2 y una elevación de la PCR >150mg/dl en las primeras 48 horas tiene un valor predictivo positivo de gravedad del 70 al 100% (92).

Todos estos sistemas presentan sensibilidades y especificidades diferentes. Una puntuación de >7 en la escala de APACHE-II tiene una sensibilidad del 100% en comparación con el 90% en la escala Ranson, mientras que una puntuación de >2 en la escala de BISAP tiene una especificidad del 87,6% en comparación con el 6,4% de la escala Ranson (93). En un metaanálisis comparativo de las escalas BISAP, Ranson y APACHE II, se demostró que la escala BISAP es la más específica pero con menor sensibilidad para predecir la mortalidad en la PAG (94).

Son evidentes las limitaciones de muchas de estas escalas. La mayoría requieren de 48 horas desde la admisión del paciente para poder evaluar la gravedad de la PAG, hecho que significa perder una ventana terapéutica precoz (86), y llevar al paciente a una situación a las 48 horas en la que esté tan obviamente grave, que no sea tan necesario el cálculo de escala alguna. La mayoría de las escalas tienen otro déficit; no pueden ser utilizadas en pacientes pediátricos ni adolescentes. La escala APACHE-II, tras las primeras 24 horas, aunque es posible utilizarla en cualquier momento en un paciente crítico y su difusión es muy amplia, es poco específica (90).

La clasificación de Atlanta, introducida en 1992, es una de las clasificaciones más utilizadas para diferenciar las pancreatitis leves de las graves, pese a que estudios posteriores demostraron algunos inconvenientes en sus definiciones (95)(96). Un ejemplo fue el estudio de la Mayo Clínic

(97) que tras aplicar en sus pacientes la clasificación inicial de Atlanta, observaron una menor tasa de mortalidad en pacientes diagnosticados de PAG sin fallo orgánico (FO) que con FO a expensas de una mayor estancia hospitalaria. En su publicación ya propusieron una nueva nomenclatura para clasificar estos nuevos pacientes con PAG con complicaciones locales, pero sin FO, bautizándola como “moderadamente-grave”. En ella se daba más importancia a la duración del FO y no tanto a la presencia del mismo (98).

Así en 2012, un grupo internacional de trabajo sobre la PA (*Acute Pancreatitis Classification Working Group*) realizó una revisión consensuada de los criterios de Atlanta para poder identificar sus limitaciones y proponer modificaciones a las mismas. Se introdujo el concepto “moderadamente-grave” como valor intermedio entre las leves y las graves, entendiéndose como una pancreatitis grave con complicaciones locales, pero con ausencia de fallo orgánico persistente. En esta revisión se diferenciaron también dos fases clínicas evolutivas: la precoz (<1-2 semanas) caracterizada por una respuesta inmunitaria pro-inflamatoria con posible FO y/o SIRS y una tardía (>2-3semanas) caracterizada por la presencia de complicaciones locales (73). La primera fase, con una producción de mediadores inflamatorios en cantidades elevadas y una afectación a los órganos a distancia, no parece la más adecuada para realizar una intervención quirúrgica (99) y en la tardía, aumentan la probabilidad de translocación bacteriana y de infección, explicado por la imposibilidad de mantener una respuesta pro inflamatoria del sistema inmunitario de forma eficiente durante tantos días (100).

Así, según la presencia o no de FO y según las complicaciones locales, las PA se clasifican en 3 categorías: leve, moderadamente-grave y grave (Tabla 2). El FO y/o fallo multiorgánico mantenido (≥ 48 horas), es uno de los predictores de mortalidad más importantes en la PA (101).

Tabla 2: Clasificación Atlanta modificada según criterios de gravedad:

Gravedad	Leve	Moderadamente-grave	Grave
Morfología	Intersticial/ edematosa	Necrotizante	Necrotizante
SIRS	Ausente	Transitorio	Persistente 1-2 semanas
Fallo orgánico	Ausente	<48 horas	>48 horas
Complicaciones locales	Ausente	CLPP frecuente CN ocasionales	CLPP presentes CN presentes PP ocasionales WON frecuente
Características Generales	- Sin fallo orgánico - Sin complicaciones locales o sistémicas	- Fallo orgánico resuelto antes 48h. o - Complicaciones locales o sistémicas SIN fallo orgánico	- Fallo orgánico mantenido > 48h. Único o múltiple

CLPP: colecciones líquidas peripancreáticas, CN: colecciones necróticas, PP: pseudoquiste pancreático, WON: walled-off necrosis (102).

El FO es valorado con la escala definida por Marshall (Tabla 3). Se deben evaluar tres sistemas orgánicos para definir la insuficiencia orgánica: el respiratorio, el cardiovascular y el renal. Los más frecuentes acostumbran a ser el fallo renal seguido del respiratorio (103). Cada órgano se puntúa en una escala de 4 puntos: 0 (sin afectación) hasta 4 (disfunción orgánica marcada) (102)(104). Una puntuación ≥ 2 durante más de 48 horas en

cualquiera de los 3 órganos se define como fallo orgánico persistente. Si se resuelve antes de las 48 horas, se cataloga como transitorio. El sistema de puntuación de Marshall es sencillo y se puede aplicar de forma universal en cualquier ámbito médico. Esto permite una clasificación de la gravedad de forma fácil, rápida, objetiva, que puede realizarse en el momento del ingreso y se puede ir repitiendo diariamente.

Tabla 3: Sistema de puntuación modificado de Marshall para evaluar el fallo orgánico

Sistema orgánico	Puntuación				
	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
RENAL Creatinina sérica (mg/dl)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
CARDIOVASCULAR Presión sanguínea (mmHg)	>90	<90, responde al fluido	<90, sin respuesta al fluido	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2

Cuando la PA evoluciona a moderadamente-grave o grave, se produce la necrosis de la glándula. La infección de la necrosis pancreática aparece entre un 30 y un 70% de los pacientes con PAG y aunque acostumbra a ser producida por bacterias Gram negativas, se está evidenciando una tendencia a organismos Gram positivos y multiresistentes (103). La infección aumenta por si sola el riesgo de mortalidad, siendo el principal factor de riesgo en la PA (105). Cuando incluye FO la mortalidad puede llegar a duplicarse (106)(107). Por ello clásicamente, la infección de la necrosis pancreática se consideraba una indicación absoluta para el desbridamiento quirúrgico

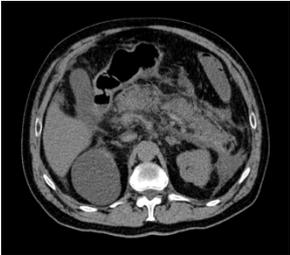
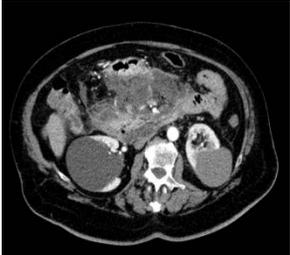
urgente, aunque las tasas de mortalidad podían alcanzar el 25-40% (108)(109), porcentaje que se ha demostrado hoy día que es posible reducir gracias al tratamiento conservador (110). Cuando tanto el FO persistente como la infección de la necrosis de la glándula están presentes, nos encontramos ante una enfermedad extremadamente grave y con una infección que puede llegar a ser crítica para el paciente. Aunque hoy día la principal indicación, aunque no absoluta (111)(112), para el tratamiento quirúrgico de la PAG sigue siendo la infección de la necrosis pancreática y/o peripancreática, especialmente si se asocia con FO persistente (113), el abordaje y el tiempo de evolución son elementos claves en su manejo. La diferencia es que el tratamiento ha dejado de ser mayoritariamente urgente, y existe una tendencia marcada a hacerlo de forma más tardía y escalonada. Se sabe que las intervenciones realizadas en las primeras 2 semanas pueden conllevar una mortalidad excesivamente elevada, justificadas únicamente en casos de perforación de víscera hueca, isquemia y/o síndrome compartimental (114). Es a partir de la 4ª semana tras el inicio de la clínica que se puede plantear el tratamiento quirúrgico con menos riesgo de complicaciones y una menor tasa de mortalidad asociada.

La prueba de imagen más utilizada en el diagnóstico y/o seguimiento de los pacientes con PA es la TC abdominal. Se conoce que la necrosis necesita de 24-48 horas para establecerse y que la sensibilidad de la TC antes de las 72 horas es del 60-70% (115)(116). En un estudio se evidenció un aumento en la estancia hospitalaria en pacientes con TCs realizados de forma temprana (117). Por ello únicamente se recomienda su realización en pacientes cuya evolución durante las primeras horas es tórpida y se necesita descartar complicaciones asociadas, tales como perforaciones de órganos adyacentes

y/o otras complicaciones intrabdominales. La necrosis de la glándula se presenta en la TC abdominal como una zona atenuada y sin realce, siendo indistinguible del tejido pancreático en fases iniciales (116) por lo que puede ser infraestimada. La infección de la necrosis puede ser diagnosticada mediante TC abdominal cuando se objetiva gas alrededor del páncreas, aunque este signo se acostumbra a presentar de forma tardía. Es importante poder diferenciar radiológicamente el absceso de la necrosis, ya que la mortalidad es el doble en la infección de la necrosis que en el absceso (115). Para tomar una decisión apropiada en el tratamiento es básico utilizar una correcta terminología radiológica para definir los hallazgos en la TC, tanto en sus estadios iniciales como para reportar las complicaciones posteriores. Según la gravedad y la morfología radiológica también se clasifican en 2 grupos: I- pancreatitis intersticial-edematosa, II- pancreatitis necrotizante (Tabla 4).

Dentro de estos grupos hay dos tipos de evoluciones: las precoces que son aquellas que se desarrollan dentro de las 4 primeras semanas en las que se observan colecciones agudas en forma líquida en la pancreatitis intersticial y/o edematosa y necróticas en la pancreatitis necrotizante, y las tardías, después de las 4 semanas. En estas últimas, la evolución es hacia el pseudoquiste pancreático, definido como una colección encapsulada de líquido, normalmente externa al parénquima pancreático con una pared formada por tejido conectivo y células inflamatorias bien delimitadas en el caso de las pancreatitis intersticiales-edematosas. En las pancreatitis necrotizantes, la evolución es hacia la necrosis encapsuladas o “WON” (*Wall-off necrosis*): definida como una colección de tejido pancreático necrótico bien delimitada (118)

Tabla 4: Clasificación según su morfología radiológica

Tipo I: Pancreatitis intersticial/edematosa		Tipo II: Pancreatitis necrotizante	
Inflamación del parénquima pancreático y peripancreático SIN necrosis aparente.		Inflamación pancreática asociada CON necrosis pancreática o peripancreática (estéril o infectada)	
<p>PRECOZ ≤4semanas Colección aguda líquida peripancreática</p>	<p>TARDÍA >4 semanas Pseudoquiste pancreático</p>	<p>PRECOZ ≤4semanas Colección aguda necrótica</p>	<p>TARDÍA >4semanas Necrosis encapsulada (WON)</p>
			

Hay factores de riesgo que por sí solos aumentan el riesgo de desarrollar una PAG. La edad es un factor que aumenta la mortalidad, sobre todo a partir de los 60 años. Otros factores de riesgo son las comorbilidades como el cáncer, cardiopatía, enfermedad renal crónica así como enfermedades hepáticas, el consumo crónico de alcohol y la obesidad con un IMC superior a 30 kg/m² que aumentan por tres el riesgo de sufrir una PAG y aumentan por dos el riesgo de mortalidad (78)(119). Por lo que no debemos olvidar que, según las características propias de cada paciente, un cuadro de pancreatitis aguda leve puede desencadenar complicaciones sistémicas que exacerben las comorbilidades ya preexistentes, convirtiéndose en una PAG. Así se debe estar alerta del riesgo intrínseco de cada paciente y evaluarlo juntamente con todas las pruebas complementarias, y no depender exclusivamente de una escala para evaluar y predecir la gravedad de la PA.

3.3. TRATAMIENTO ESCALONADO: ABORDAJE POR ETAPAS Y TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS. ENSAYO PANTER.

En los últimos 20 años el tratamiento de la PA ha evolucionado drásticamente. Desde una cirugía precoz de forma unidireccional, a un tratamiento holístico y secuencial. Ha sido importante reconocer que no existe un tratamiento óptimo y único para todos los pacientes y que es necesario individualizar los casos en función de su evolución (120).

A principios de este siglo estudios clínicos demostraron que el tratamiento conservador en la pancreatitis estéril podía mejorar los resultados y la evolución de las PAG (85)(99)(121). Otros grupos, en el mismo momento, empezaron a publicar resultados prometedores con el uso de AMI en el

tratamiento de las PAG infectadas (122)(123)(124)(125). Pero no fue hasta 2010 cuando un grupo holandés, tras completar un estudio aleatorizado sobre el tratamiento de las PAG (126)(127) permitió cambiar el dogma. En el ensayo PANTER (108)(127), multicéntrico, lo más importante no fue solo la comparación entre la necrosectomía abierta vs el uso de AMI sino también añadir la comparativa entre las diferentes estrategias de tratamiento de la PAG: “*step-up approach*” o abordaje por etapas (128). Los resultados del estudio pudieron demostrar una reducción de las complicaciones mayores, una disminución del debut diabético, menos hernias incisionales y un menor coste económico final en el grupo de los AMI (129). Un estudio reciente de los mismos pacientes pero a largo plazo (seguimiento de 86 meses +/- 11 meses), confirmó con significación estadística, el número inferior de hernias incisionales, una menor insuficiencia pancreática endocrina y exocrina y una mejor calidad de vida, sin presentar un aumento en el número de re-intervenciones en el grupo del abordaje por etapas (130).

Así el abordaje por etapas (*step-up approach*) demostró que lo importante no es la necrosectomía por sí sola, sino el control del foco séptico (127). Cuanto antes se realice la cirugía durante la evolución de la enfermedad, peor serán los resultados (90)(131) y de hecho, el tratamiento quirúrgico resulta insuficiente para controlar adecuadamente la respuesta inflamatoria sistémica en los estadios iniciales de la PAG (131)(132)(133). Por el contrario, si el desbridamiento quirúrgico se realiza en una etapa tardía, entre las 4 y las 6 semanas del inicio de los síntomas, la tasa de reoperación es menor y los resultados son claramente mejores (90)(106)(134). Complementariamente se aconseja evitar en la medida de lo posible la cirugía abierta por laparotomía y utilizar AMI (135), por ser mucho menos

agresivos con un menor empeoramiento fisiológico, en un paciente ya de por sí en estado crítico (136)(137).

El abordaje por etapas (*step-up approach*) es una guía que permite controlar el foco séptico, optimizar la condición crítica y realizar una planificación escalonada de los procedimientos quirúrgicos, en su mayoría mediante AMI, transformando los casos urgentes en semi-electivos. Se calcula que aproximadamente el 62% de los pacientes con PAG necrotizante podrán ser tratados únicamente con antibióticos o antibióticos más drenajes percutáneos sin intervención quirúrgica posterior, con una mejoría en las tasas de mortalidad y morbilidad (73)(79)(129)(138). La punción aspiración con aguja fina (PAAF) se encuentra actualmente en desuso, tanto por sus elevados falsos negativos (139) (hasta un 25% dependiendo del momento en que se realiza de la infección) (126) como por el riesgo de introducir la infección en necrosis estériles (140)(141).

La infección secundaria de la necrosis aumenta la morbi-mortalidad y acostumbra a diagnosticarse entre la 2ª y 3ª semana del inicio de los síntomas. Iniciar el tratamiento antibiótico de forma precoz no ha demostrado eficacia para controlar los síntomas, básicamente por su pobre penetración en el tejido necrótico pancreático (132). En aquellos pacientes con infección de la necrosis, el retraso en la intervención quirúrgica mediante el uso de drenajes percutáneos y antibióticos dirigidos permite mejorar los resultados. Aunque toda colección puede presentar infección secundaria, el diagnóstico de la infección puede ser complejo. Radiológicamente se caracteriza por gas en las colecciones, aunque no es patognomónico y únicamente se presenta en un 12-18% de los casos (115).

Por otra parte, la cascada inflamatoria ya comentada previamente (apartado 3.1) acostumbra a enmascarar una infección real.

En los casos de PAG estéril asociada a insuficiencia orgánica persistente, los resultados de la cirugía siguen siendo pobres, por lo que sólo se considera en casos seleccionados (113), básicamente cuando se presenta un deterioro clínico grave. Cuanto más precoz es y más grave la aparición del FO y/o multiorgánico, peor es el pronóstico (142).

Las intervenciones mínimamente invasivas (143) para el tratamiento de la necrosectomía pancreática cabe enmarcarlas en cinco grupos. La mayoría de las técnicas se empezaron a utilizar alrededor de los años 90, aunque su aplicabilidad de forma general no llegó hasta 20 años después. Remarcar que estas técnicas no son excluyentes y que pueden combinarse entre sí en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. Hay estudios que hasta presentan mejores resultados con el tratamiento concomitante de drenaje endoscópico y drenaje percutáneo respecto al drenaje percutáneo únicamente (144).

3.3.1. Drenaje percutáneo

Interesante remarcar que en 1881, un médico alemán Carl Thiersch (1822-1895) publicó el primer drenaje de un gran quiste pancreático sin antecedentes traumáticos y por ello se deduce que fue una complicación a una PA (12). Desde entonces han pasado 2 siglos para considerar la punción percutánea el primer escalón de actuación en la mayoría de las PAG.

Su principal objetivo, juntamente con la antibioticoterapia, es contemporizar durante la fase inicial con la necrosis infectada y mantener al paciente hasta fases más tardías cuando pueda realizarse una intervención mínimamente invasiva. En 1998, Freeny *et al.* (122) fueron los primeros cirujanos que presentaron resultados prometedores en una serie de pacientes con PAG necrotizante tratados únicamente con drenajes percutáneos. Posteriormente han sido muchos los grupos europeos que han publicado buenos resultados únicamente con el uso de drenajes percutáneos (79)(145).

Técnicamente se insertan de forma percutánea uno o más drenajes de al menos 8 Fr bajo control radiológico (normalmente guiado por TC), para garantizar el desbridamiento de la necrosis. La ubicación y la ruta de la punción se acuerdan previamente con el radiólogo, teniendo en cuenta la estrategia de tratamiento prevista en caso de que fuera necesario en un segundo tiempo otra intervención quirúrgica mínimamente invasiva. El drenaje percutáneo retroperitoneal es una guía perfecta para dejar tutorizado el trayecto para el abordaje retroperitoneal vídeo asistido. Los datos de la literatura sugieren que una transición de la necrosis sólida a tejido más líquido, conduce a una mayor tasa de éxito en la evacuación del tejido necrótico, independientemente del tamaño del catéter (138). También apuntan a que una reducción del 75% del tamaño de las colecciones, dos semanas después de su colocación, puede predecir una correcta evolución sin necesidad de posteriores intervenciones quirúrgicas. De hecho, entre el 23 y el 50% de los pacientes con drenajes percutáneos no requerirán necrosectomía quirúrgica posterior.

3.3.2. Abordaje laparoscópico transperitoneal

El equipo de Michel Gagner en el *Mount Sinai Medical Center* de Nueva York, en 1996, fue el primer grupo que describió la necrosectomía pancreática de forma mínimamente invasiva por abordaje laparoscópico (36) a través de 3 diferentes abordajes transperitoneales: el retrogástrico/retrocólico, el retroperitoneal y el trangástrico. Todos ellos permiten reducir las complicaciones sistémicas y el FO secundario. La técnica quirúrgica transperitoneal consiste en un abordaje laparoscópico convencional por el que se accede a la cavidad abdominal y a la celda pancreática a través de la curvatura mayor gástrica. La necrosectomía puede realizarse retrogástrica pero también retrocólica levantando ambas gotieras parietocólicas. Se realiza el desbridamiento de la necrosis pancreática/peripancreática y se colocan drenajes de gran calibre. Esta técnica tiene la ventaja de poder realizar la colecistectomía en el mismo acto quirúrgico, pudiendo solucionar la etiología más frecuente de la pancreatitis; la colelitiasis.

3.3.3. Necrosectomía retroperitoneal asistida por videoscopia (VARD)

La primera serie retrospectiva de pacientes intervenidos mediante una técnica retroperitoneal endoscópica fue descrita por Gambiez *et al.* (146) en 1998 presentando buenos resultados. A través de una pequeña lumbotomía se alcanzaba la zona del retroperitoneo sin tener que abrir el peritoneo, pasando lateral al bazo y al ángulo esplénico del colon. Fueron varios los cirujanos que posteriormente publicaron resultados prometedores con el uso de abordajes endoscópicos menos agresivos, como Carter *et al.* (123), que en el año 2000, publicó una de las primeras serie de pacientes con PAG

tratados mediante catéter percutáneo retroperitoneal para en un primer paso tutorizar la infección y posteriormente mediante técnica Seldinger ir aumentando el diámetro del drenaje percutáneo para poder desbridar la necrosis utilizando un nefroscopio de 4mm para ver en las profundidades del retroperitoneo. Posteriormente, Horvath *et al.* en 2001 (147), perfeccionaron la técnica tal y como hoy día se conoce, y posteriormente fue popularizada por el grupo holandés de Hjalmar van Santvoort *et al.* en 2007 (148). Una de las ventajas del enfoque retroperitoneal es que el equipo quirúrgico puede evitar entrar y potencialmente infectar la cavidad peritoneal. Otra ventaja es que con esta técnica no se acostumbra a requerir más de una necrosectomía por ser muy efectiva. Aunque se ha demostrado su superioridad respecto la cirugía abierta (149), se asocia a una morbilidad no despreciable, de hasta un 50%.

La técnica consiste en colocar al paciente en decúbito contralateral al que se quiera realizar el VARD según la localización de la necrosis. (Figura 2).

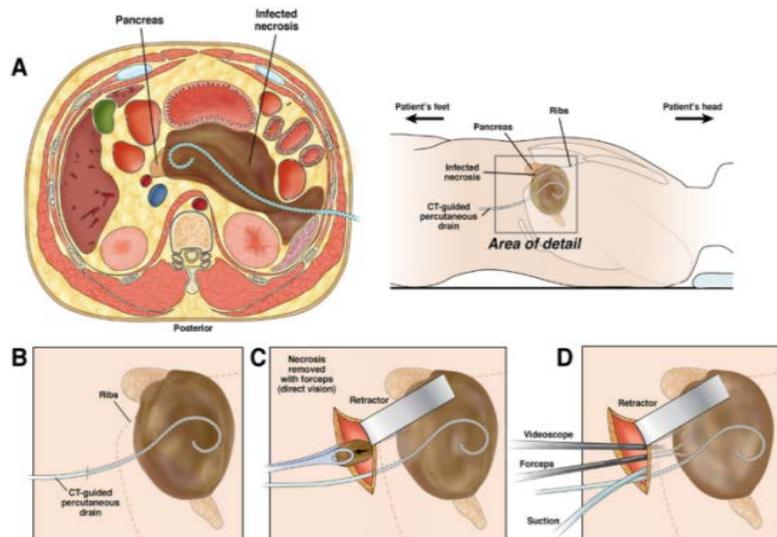


Figura 2: Esquema de un VARD izquierdo. El drenaje percutáneo colocado en la celda pancreática sirve de tutor para la necrosectomía mediante una pequeña incisión lateral (100).

Se realiza una pequeña incisión de 4-6 cm a nivel de la 12ª costilla o a 2cm aproximadamente del drenaje, en general siguiendo el drenaje percutáneo colocado previamente que facilita el trayecto hacia la celda pancreática. En el VARD izquierdo (más frecuente que el derecho), se accede a través del retroperitoneo sin abrir el peritoneo y pasando por detrás de la flexura esplénica del colon y del bazo hasta la celda pancreática. Así el colon y su mesenterio quedan anteriores al espacio creado y se empujan digitalmente de forma suave hacia adelante hasta localizarse en la celda pancreática. En ese momento se retira el drenaje y se introduce el videolaparoscopio a través de la pequeña incisión para obtener una visión profunda directa de la zona necrótica, y juntamente con los instrumentos laparoscópicos se va realizando la necrosectomía a demanda. Es importante no forzar la exéresis del tejido necrótico adherido. La cavidad residual que deja la exéresis de la necrosis se irriga con suero salino hasta que el retorno del líquido sea limpio. Finalmente se dejan drenajes en dicha cavidad (148)(150).

3.3.4. Drenaje transgástrico laparoscópico

Mediante un abordaje laparoscópico convencional, se realiza una gastrotomía anterior, a través de la cual mediante ecografía se localiza la zona de la necrosis pancreática. A través de una gastrostomía posterior se evacúa la necrosis infectada al estómago. Posteriormente se sutura con monofilamento de forma continua la gastrostomía anterior. Igual que el abordaje transperitoneal, este abordaje permite solucionar la colelitiasis durante la misma actuación, realizándose la colecistectomía laparoscópica.

3.3.5. Drenaje endoscópico transgástrico (DETG)

La necrosectomía endoscópica endoluminal fue inicialmente definida por Baron *et al.* (124) en 1996. Posteriormente varios grupos fueron uniéndose a su manejo, como es el caso de un grupo alemán (151) que presentó en 2005 sus resultados retrospectivos de los últimos 10 años, o el caso del grupo de Seifert *et al.*, cuando en el año 2000, publicó su experiencia inicial en 3 pacientes, ambos grupos presentaron buenos resultados (152). El mismo equipo de Seifert *et al.* realizó posteriormente un estudio multicéntrico llamado GEPARD, en el que se demuestran buenos resultados pero con una mortalidad no despreciable (7,5%), probablemente por no enmarcarse en el *step-up approach* (153). El DETG es una técnica cada vez más utilizada, ya integrada en el abordaje por etapas. La endoscopia se realiza bajo sedación anestésica disminuyendo el riesgo de complicaciones derivadas de la anestesia general (154).

La tasa de morbilidad es inferior que la del VARD (27%) pero requiere que la necrosis encapsulada se encuentre a <2 cm de la pared gástrica o duodenal. La técnica consiste en la introducción del endoscopio hasta el estómago o duodeno, y con la ayuda de la ecografía endoscópica se localiza y punciona la necrosis infectada. Posteriormente se dilata con balones y se insertan dos o más drenajes transgástricos o transduodenales (Figura 3). Finalmente se puede colocar un stent expansible metálico, y se recomienda dejar una sonda nasoduodenal para irrigación, aunque ninguna de las actuaciones es indispensable. Esta técnica también puede ser muy útil en esos casos complicados con desconexión del conducto pancreático, pudiéndose colocar un stent en el ducto pancreático en el mismo acto de la necrosectomía, para prevenir la acumulación de líquido pancreático.

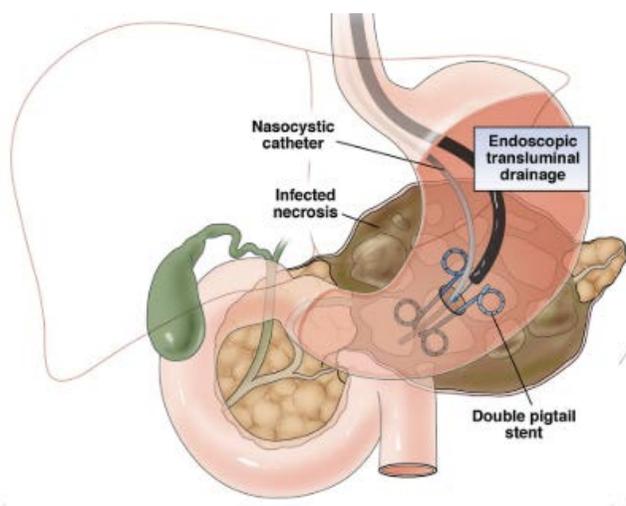


Figura 3: Mediante el endoscopio +/- ecoendoscopia se localiza la necrosis encapsulada, se punciona de forma transgástrica y se drena con posterior colocación de drenaje/catéter nasocístico (100).

El estudio prospectivo aleatorizado: PENGUIN (155)(156) objetivó en los 20 pacientes analizados una mejoría en los pacientes tratados mediante esta técnica *versus* la necrosectomía quirúrgica retroperitoneal o clásica. Cabe destacar que comparar el abordaje endoscópico con la cirugía abierta puede conllevar un claro sesgo en los resultados. En una revisión sistemática posterior de 14 estudios, la mayor parte de ellos retrospectivos (157), se analizó el uso y los resultados concretos del DETG en relación con la cirugía abierta. Aunque la mayoría de los pacientes (80%) se pudieron tratar con una única sesión endoscópica, en aquellos pacientes que se requirió más de una sesión, la media fue de 4. Las tasas de mortalidad y morbilidad fueron del 6% y del 36%, respectivamente. En general todos los estudios mostraron mejores resultados en comparación a las comorbilidades post necrosectomía abierta.

En el caso del drenaje del pseudoquiste pancreático el abordaje endoscópico transentérico (gástrico o duodenal) es en la actualidad el estándar de tratamiento, tras completarse un estudio aleatorizado entre abordaje endoscópico *versus* abierto (156).

4. TUMORES PANCREÁTICOS Y DEL CONFLUENTE BILIO-PANCREÁTICO-DUODENAL

4.1. ETIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los tumores pancreáticos y del confluente bilio-pancreático-duodenal son un conjunto de tumores con etiologías diferentes pero que por su localización requieren en muchas ocasiones de un tratamiento quirúrgico parecido. En la ampolla de Vater hay confluencia de 3 tipos de epitelio: el epitelio de la zona terminal del conducto biliar común y el epitelio del conducto pancreático principal, ambos histológicamente parecidos, y la mucosa duodenal que recubre la papila. Esta diferenciación es importante para entender la carcinogénesis de los diferentes procesos. El carcinoma de estirpe intestinal proviene de una secuencia adenoma → carcinoma, pero el carcinoma pancreatobiliar proviene mayoritariamente de una secuencia “*de novo*”. Por ello en una estratégica localización anatómica existe la posibilidad de desarrollar no solo diferentes clases de tumores sino también asociar síntomas graves (158).

El páncreas se conforma de 3 células principales con 2 funciones diferenciadas: las células ductales, responsables de transportar las secreciones de las células acinares al duodeno, de las cuales se origina el adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP); las células acinares que son las responsables de la producción de amilasa, lipasa y tripsina y constituyen la mayor parte de la glándula pancreática con el desarrollo de el carcinoma acinar y finalmente, las endocrinas (con los islotes de Langerhans) que secretan las hormonas peptídicas al torrente sanguíneo, de las que derivan las neoplasias neuroendocrinas (159).

Por ello los tumores pancreáticos pueden ser de extirpe exocrina, endocrina o mixta, según su etiología histológica (Figura 4).

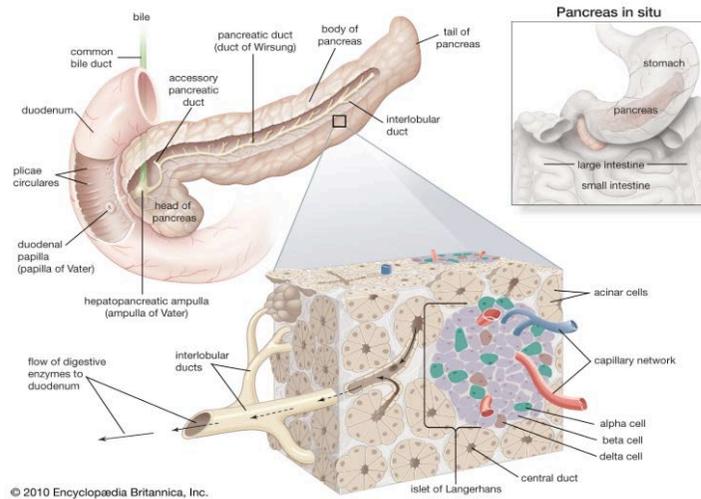


Figura 4: Representación del funcionamiento de los dos tipos celulares pancreáticos: células de los islotes de Langerhans liberando las hormonas al torrente sanguíneo, y las células ductales que transportan las secreciones enzimáticas de las células acinares hacia el duodeno. Dibujo procedente de la Enciclopedia Británica. 2010.

De todos los tumores pancreáticos y del confluente, el más frecuente es el ADP con una frecuencia de hasta el 75-85%. El segundo grupo en frecuencia son las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas con un 3-4%. Diez veces menos frecuentes son los carcinomas ampulares, colangiocarcinoma distal o adenocarcinoma duodenal. Por último, otras etiologías como el carcinoma de células acinares, las neoplasias quísticas del páncreas, las metástasis de múltiples etiologías y los pancreatoblastomas, sólo representan menos del 5% de las neoplasias pancreáticas. Por último, los tumores primarios mesenquimales del páncreas y el linfoma primario pancreático son entidades francamente inusuales.

4.1.1. Adenocarcinoma ductal pancreático

El ADP sigue siendo uno de los cánceres más difíciles de tratar por ser uno de los tumores más agresivos conocidos actualmente y es inequívocamente, el tumor pancreático más frecuente. Tal y como se ha dicho, representa un 75-85% de las neoplasias pancreáticas, un 93% de todas las exocrinas, y un 20% de todas las neoplasias digestivas (160). Globalmente es la 7ª causa de muerte por etiología oncológica en todo el mundo y la 4ª en Estados Unidos (159)(162). El adenocarcinoma de páncreas tiene una supervivencia global a 5 años en todos los estadios de entre un 0 y un 7%, del 20% tras resección (163) y una supervivencia relativa del 4% (2). En los últimos años se ha objetivado un aumento en su incidencia a nivel mundial, siendo del 1% por año en los Estados Unidos (160) y se predice que este aumento se mantenga de forma constante en los próximos años (164). Por ello el cáncer de páncreas sigue siendo en este siglo XXI, uno de los mayores desafíos en la lucha contra el cáncer.

Como en la mayoría de tumores pancreáticos, es más frecuente en hombres que en mujeres con un ratio de 1,3:1, aunque en los últimos estudios se ha objetivado un acercamiento entre sexos probablemente por la modificación en la frecuencia de los factores de riesgo sobre todo en el sexo femenino (165). Es infrecuente en pacientes menores de 45 años, y su máxima incidencia se encuentra entre la 7ª y 8ª década de la vida.

Una de las características más definatorias es que su etiología sigue siendo desconocida (166). Aunque los estudios sugieren la acumulación sucesiva de mutaciones genéticas, únicamente un 5-10% de los casos con alteraciones

genéticas presentan historia familiar asociada. El resto, más del 80%, es debido a mutaciones adquiridas (163). Hay muchos factores ambientales que se relacionan, pero uno de los pocos con una fuerte correlación es el tabaco tanto en su dosis como en su duración a la exposición al humo con un riesgo relativo (RR): 1,74 (163). El tabaco tiene una relación directa con el desarrollo del ADP en un 25-35% de los pacientes (161). Algunos estudios han mostrado una incidencia incrementada de ADP en pacientes con obesidad (IMC >30 kg/m²), diabetes o pancreatitis crónica (167), consumo de alcohol, dieta rica en grasas saturadas (162) y un mayor riesgo también en pacientes con el tipo sanguíneo A, B o AB en comparación a el tipo 0 (168). Otros factores de riesgo que se han ido correlacionando son: la exposición al asbesto, pesticidas y herbicidas, fertilizantes industriales, radiación, haber sido colecistectomizado o gastrectomizado (aunque con una evidencia muy leve) (169) o algunas infecciones como el *Helicobacter pylori* o la infección crónica por el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (163). Hay lesiones consideradas precursoras del carcinoma invasivo como son: la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), la neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM) y la neoplasia quística mucinosa (NQM) principalmente (170).

La progresión a un ADP desde un epitelio con displasia de bajo grado hasta uno de alto grado y finalmente al carcinoma invasivo es paralela a la acumulación sucesiva de mutaciones. Estas mutaciones incluyen la activación precoz del oncogén KRAS en el codón 12, que se encuentra en más del 90% de los ADP, la inactivación del gen supresor CDKN2A y SMAD4, la alteración de los genes reparadores del ADN (ácido desoxirribonucleico) como el MLH1, MSH2, que no permiten corregir el ADN dañado, y por último la sobre expresión del TP53 (171). El TP53 se

encuentra alterado en el 50-75% de los tumores y particularmente en los estadios más avanzados de la enfermedad, pero no se detecta en el cáncer pancreático familiar. Su alteración permite que las células omitan los puntos de control de daños del ADN y sus señales apoptóticas, contribuyendo así a la inestabilidad genómica (161). Aunque el ADP mayoritariamente se presenta de forma espontánea, existen familias con un mayor número de miembros con cáncer de páncreas, en las que el riesgo es 57 veces mayor que en familias sin miembros afectados. El cáncer de páncreas familiar se define cuando se presenta en al menos dos generaciones de primer grado. Hay otros síndromes hereditarios que se relacionan con la presencia de ADP como son: el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Lynch, el síndrome del melanoma familiar atípico, la ataxia-telangiectasia y el síndrome de Li-Fraumeni (161).

En los últimos años, se han producido importantes avances en la comprensión de la biología molecular y la patogénesis del cáncer de páncreas, así como en su diagnóstico, estadiaje y tratamiento en estadios tempranos (172). Sin embargo, aunque las técnicas radiológicas y endoscópicas utilizadas para el diagnóstico y estadiaje de las neoplasias pancreáticas han ido evolucionando, llegando el TC multidetector a presentar una especificidad del 72% y una sensibilidad de casi el 100% sobre todo en lo que atañe a la detección de la afectación vascular (173), han sido mínimos los avances en la prevención, en el diagnóstico precoz, sobre todo en tumores pequeños de <2 cm, y en el tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada. El TC multidetector así como las reconstrucciones en 3 dimensiones permiten realizar una valoración exquisita sobre las relaciones entre los vasos y el tumor para poder así planificar la cirugía de la forma más concreta posible (174).

Actualmente el único tratamiento con alguna oportunidad curativa es la cirugía, si ésta es R0. Desgraciadamente, solo un 15-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico serán candidatos a cirugía (resecables y borderline con posterior opción a cirugía), con una supervivencia media postoperatoria de menos de 20 meses y una supervivencia tras una resección R0 inferior al 20% a los 5 años (175). Por ello, se suele asociar quimioterapia adyuvante (gemcitabina o 5-FU folinic acid) durante 6 meses en los resecables (163) con la intención de aumentar la supervivencia y quimioterapia +/- radioterapia neoadyuvante en los borderline (53)(176). El resto, un 25-35% serán clasificados como localmente avanzados y en más de la mitad se observaran metástasis en el momento del diagnóstico (177). La enfermedad metastásica se localiza principalmente en el hígado, y posteriormente con menos frecuencia en el peritoneo, ganglios linfáticos, pulmón, y hueso. Un ADP de >5-6cm de diámetro tiene muy probablemente metástasis en el momento del diagnóstico (178)

El 65% de los ADP se localizan en la cabeza pancreática, entre un 5-15% en cuello-cuerpo y un 10-15% restantes en la cola pancreática, motivo por el cual en más de la mitad de los pacientes con cáncer pancreático se requiere de una DPC cuando el tumor es resecable. Se requiere de al menos 15 ganglios, dado que las metástasis en los ganglios linfáticos es uno de los factores predictivos más importantes (163).

El ADP se considera resecable, según la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), cuando no hay enfermedad extrapancreática, ni afectación vascular (de arteria mesentérica superior (AMS), tronco celíaco (Tc) o arteria hepática (AH) o si la afectación venosa de la vena mesentérica

superior/vena porta (VMS/VP) es $\leq 180^\circ$ de su circunferencia). Si es posible la resección de la confluencia entre VMS y VP, no se considera un criterio de irresecabilidad. Si estos criterios no se cumplen, es poco probable la resección R0 y hablamos de un tumor borderline (174). Este concepto nació en 2001, desarrollado por el equipo de Mehta *et al.* (179), que definieron un nuevo grupo a caballo entre los resecables y los localmente avanzados. Algunos de estos pacientes, tras recibir quimio-radioterapia, podían ser rescatados para la resección quirúrgica. La última actualización de la NCCN (53) define los ADP borderline como aquellos que presentan un contacto sólido arterial de la AMS $\leq 180^\circ$, o un contacto sólido con la AH común sin extensión al Tc ni a la bifurcación de la AH y que permitan una resección y reconstrucción vascular completa y segura. Por último se añade el concepto de las variantes anatómicas arteriales y su grado de contacto tumoral si las hay (180). Pero cada vez se requiere de definiciones más específicas. Por ello en la 20ª reunión de la IAP en 2016 se definieron 3 categorías dentro de los tumores borderlines: una categoría anatómica (comentada previamente), una categoría biológica: un Ca19.9 muy elevado (>500 UI/ml) sugestivo de metástasis a distancia (181) que puede conllevar la necesidad de realizar una laparoscopia exploradora previa a la cirugía, o la presencia de ganglios linfáticos locorregionales diagnosticados mediante PET-TC. Pero, además, para considerar la resecabilidad e incluso la posibilidad de realizar tratamiento quimioterápico, debe tenerse en cuenta el estado físico del paciente. Para ello suele usarse la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y el *performance status* (54).

En los tumores localmente avanzados, definidos como aquellos que presentan afectación AMS $>180^\circ$, del Tc, trombosis de la VMS/VP y vena cava/Aorta, no se considera la cirugía como la primera opción y se inicia tratamiento con quimio-radioterapia. La radioterapia por sí sola no conlleva

un aumento de supervivencia global pero sí la posibilidad de mantener un período libre de enfermedad o enfermedad estable (182). Aun así, la supervivencia es mala, entre 9-32 meses. La última recomendación de la NCCN para este grupo, y únicamente si los pacientes pueden tolerarlo (*performance status* ECOG>2), sería administrar terapia de inducción modificada con FOLFIRINOX [leucovorin (ácido folínico)/fluorouracil (5-FU)/irinotecan/oxaliplatin] o gemcitabina/nabpaclitaxel y radioterapia (53). En el metaanálisis realizado por el equipo de Suker *et al.* (177), se evidenció una tasa de rescate quirúrgico en pacientes con enfermedad localmente avanzada de entre 0 y 43%, y un aumento claro de supervivencia respecto a los tratados únicamente con gemcitabina. Añadir, pero que en un 30% de los pacientes, durante el curso de la quimioterapia, presentarían metástasis a distancia.

La definición de los conceptos, así como su clasificación y estadiaje ha ido cambiando en los últimos años. Actualmente se rige por la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) TNM 8ª edición, en la que, a diferencia de la 7ª edición, la “T” es más objetiva. En la 8ª edición, la clasificación se sustenta más con el tamaño y no tanto con la invasión extrapancreática, presentando una mejor correlación con la supervivencia, y definiendo mejor la invasión arterial en un “T4” (178). Por último, se distingue la invasión ganglionar con un N1 *versus* N2 (183). En 2006, el estudio de Verbeke *et al.* modificó el concepto de radicalidad de la resección, definiendo la resección R1 en aquellos casos en los que el tumor estaba a <1 mm del margen de resección posterior y una resección R0 cuando esta distancia era ≥ 1 mm (184). Esta definición ha demostrado ser un claro factor pronóstico de supervivencia.

4.1.2. Neoplasias neuroendocrinas del páncreas

En 1869 Paul Langerhans descubre los islotes celulares pancreáticos, de origen endodérmico que llevan su nombre, y de los cuales se desencadenan las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (NNEp). El término “neuroendocrino” y no “endocrino” se utiliza para reconocer las similitudes entre las neoplasias neuroendocrinas (NNE) y las células neuronales (185). Aunque quizás el término “endocrino” puede reflejar con más exactitud el origen celular de las neoplasias, teniendo en cuenta las características neuronales y epiteliales de las NNE, la *World Health Organization* (WHO) sigue recomendando el uso del término “neuroendocrino”. El primer caso de NNEp, fue un adenoma proveniente de los islotes descrito en 1902 por A. G. Nicholls (186), pero no fue hasta unos años después, en 1927 que William James Mayo conjuntamente con otros 4 cirujanos relacionaron el hiperinsulinismo con la funcionalidad de los islotes pancreáticos (187)(187).

Las NNEp son un conjunto de tumores con una gran heterogeneidad en su patología, funcionalidad y representación clínica. Como concepto general, las neoplasias bien diferenciadas se definen como tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp) y los pobremente diferenciados como carcinomas neuroendocrinos pancreáticos (CNEp). Las NNEp representan el 1-3% de las neoplasias pancreáticas (188) siendo el segundo grupo en frecuencia aunque en las autopsias esta proporción aumenta hasta en un 10% (185). Ello explica que en las últimas décadas se haya observado un aumento en su incidencia, secundaria a la mayor utilización de pruebas diagnósticas endoscópicas y radiológicas, así como por su mejoría técnica. Normalmente

presentan un comportamiento más indolente que el ADP por tener un crecimiento más lento (188)(189) con una supervivencia global a 5 años entorno al 97% en insulinomas benignos y un 30% en tumores no-funcionales metastáticos (185). Su habitual ausencia de síntomas iniciales se asocia mayoritariamente a un diagnóstico tardío, espontáneo y/o incidental, presentando en más de la mitad de los pacientes enfermedad metastática hepática u ósea al diagnóstico (190). La edad media de presentación es entre los 41-60 años sin una clara incidencia entre sexos (191). Su forma de presentación más frecuente es esporádica, pero también en algunos casos se asocia a síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM1), la enfermedad de Von Hippel Lindau, la neurofibromatosis tipo I o la esclerosis tuberosa. También puede presentarse de forma única, sobre todo en los espontáneos, y en un 30% de forma múltiple.

Se clasifican básicamente en funcionantes y no-funcionantes según su capacidad de secretar hormonas peptídicas que provoquen un síndrome clínico reconocible, pero los funcionantes únicamente representan el 15-20% de todas las NNEp (192). Las NNEp se clasifican empleando el sistema combinado de la *AJCC/Union for International Cancer Control* (UICC) y las definiciones propuestas por la Sociedad Europea de las NNE, la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) (189)(192). En 2017 se produjeron cambios sustanciales en la manera de estadiar las NNEp. La WHO modificó el grado 3 de diferenciación celular (la diferenciación de las NNEp hace referencia a la medida que la neoplasia se asemeja o no a los islotes de Langerhans) subclasificándolo en CNEp o TNEp (Tabla 5) según su diferenciación.

Tabla 5: Clasificación y gradación de la WHO de 2017 de los NNEp

CLASIFICACIÓN Y GRADACIÓN DE LA WHO 2017 DE LOS NNEp		
Clasificación / Grado	Índice de proliferación Ki-67 %	Índice mitótico (por 10 CGA) CGA: campos de gran aumento
Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas bien diferenciadas: tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp)		
TNEp G1	<3	<2
TNEp G2	3-20	2-20
TNEp G3*	>20	>20
Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas pobremente diferenciadas: carcinoma neuroendocrino pancreático (CNEp)		
CNEp (G3) *	>20	>20
Tipo células pequeñas		
Tipo células grandes		
Neoplasia mixta neuroendocrina/ no neuroendocrina		

*diferencia respecto la clasificación de 2010

En la 8ª edición de la AJCC se modificó también el estadiaje TNM adecuándose más a la clasificación previa de la ENETS (193)(194) intentando así una homogeneización en términos y clasificaciones (Tabla 6).

Tabla 6: Diferencias entre 7ª y 8ª edición de la AJCC/ UICC con respecto a la ENETS (189)

Stage	7th AJCC/UICC	ENETS	8th AJCC/UICC
T1	Confined to pancreas, < 2cm	Confined* to pancreas, < 2cm	Confined* to pancreas, < 2cm
T2	Confined to pancreas, > 2cm	Confined* to pancreas, 2-4cm	Confined* to pancreas, 2-4cm
T3	Peripancreatic spread, without major vascular invasion	Confined* to pancreas, > 4cm, or invades duodenum or bile duct	Confined* to pancreas, > 4cm, or invades duodenum or bile duct
T4	Tumor involves coeliac axis or superior mesenteric artery	Invasion of adjacent organs or major vessels	Invasion of adjacent organs or major vessels

*confined to pancreas means there is no invasion of adjacent organs or wall of large vessels. Extension of tumor into peripancreatic adipose tissue is NOT basis for staging.

Hay diferentes tumores neuroendocrinos según la hormona excretada y el síndrome clínico que desencadenen: insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, vipomas, somatostatonomas y tumores neuroendocrinos no funcionantes que representan entre un 10-50% de todos los NNEp (195). El insulinoma es el más frecuente, englobando hasta un 70-80% de los NNEp funcionantes y acostumbra a ser menos agresivo. Juntamente con el glucagonoma son los dos tipos que únicamente se encuentran en el páncreas, mientras que los restantes pueden localizarse tanto en el páncreas como en el intestino delgado.

Por su amplia heterogeneidad, el manejo quirúrgico de las NNEp abarca un amplio rango de actuaciones, desde el seguimiento, la enucleación mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica), la ablación con un uso más paliativo, o la resección extensa pudiendo incluir resecciones vasculares y multiviscerales (192). Aunque hoy día la resección quirúrgica representa la única esperanza de curación, entender la biología tumoral nos ha permitido introducir tratamientos quimioterápicos en pacientes con metástasis inoperables. La indicación quirúrgica es en los NNEp no-funcionantes G1 y G2 >2cm y en los NNEp funcionantes. Por el contrario, el manejo de los NNEp no-funcionantes de <2cm sigue siendo controvertida.

La primera cirugía de NNEp data de 1929, cuando el cirujano Roscoe R. Graham (1890-1948) realizó la primera enucleación de una tumoración proveniente de los islotes pancreáticos (196). En 1995 Katsumi Amikura, coincidiendo con el auge inicial de la laparoscopia en la cirugía pancreática, publicó la primera enucleación laparoscópica de un tumor de los islotes pancreáticos productor de hormona adenocorticotropa (2). Desde ese momento han sido muchas las indicaciones laparoscópicas para la exéresis

de las NNEp. Actualmente es un abordaje fácilmente reproducible, sobretodo según su localización, con excelentes resultados de mortalidad y morbilidad (28). Las enucleaciones por abordajes mínimamente invasivos han ido manteniendo su papel sobre todo en los tumores pequeños; G1 < de 2cm, subcapsulares, periféricos y alejados del conducto de Wirsung, y sin enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico. Pero cada vez más se opta por un manejo conservador, sobre todo en los tumores de pequeño tamaño (<2cm), esporádicos, G1 y no-funcionantes. La linfadenectomía se recomienda en tumores no-funcionantes de >2cm y sobre todo en los G2, por ser uno de los factores pronóstico más importante tras la resección quirúrgica (197) a excepción en algunos casos de los insulinomas de pequeño tamaño (198). Para tumores mayores de 2cm la cirugía pancreática convencional es la más indicada asociando linfadenectomía. En tumores localizados en la cabeza pancreática la DPC sigue siendo el procedimiento quirúrgico más aceptado (191) a excepción nuevamente de los insulinomas donde la enucleación sigue siendo una opción válida siempre y cuando sean de pequeño tamaño y se localicen a más de 5 mm del ducto pancreático principal (198)(199). En pacientes con NNEp y metástasis a distancia operables, debe valorarse como primera opción la resección y/o ablación tanto del primario como de las metástasis (194).

4.1.3. Neoplasias quísticas del páncreas

Desde las primeras descripciones realizadas por PJ Becourt y Rudolf Virchow en 1830 y 1863 respectivamente (200), a la primera marsupialización de un quiste pancreático a la pared abdominal por Carl Gussenbauer (1842-1903) en 1882 (201) y su potencial malignización, apuntada hacia 1900, se han

descritos muchos tipos de tumores quísticos pancreáticos y han sido muchos los procedimientos quirúrgicos publicados (5).

Las lesiones pancreáticas quísticas pueden dividirse en: quistes simples, pseudoquistes y neoplasias quísticas. Las neoplasias quísticas del páncreas (NQP) representan un 10% del total de lesiones quísticas del páncreas y un 0,5-1% del total de tumores pancreáticos (202). Se pueden clasificar en 3 grupos: benignos (adenomas), premalignos o borderline y malignos (in situ o invasivos). El 70% de las neoplasias quísticas son asintomáticas, son diagnosticadas de forma accidental en estudios realizados por otros motivos y su incidencia va en aumento (200). Las neoplasias quísticas mucinosas son las que presentan un riesgo más elevado de malignización, representando un 25 % de todas las NPQ. Por otro lado, los tumores papilares mucinosos e intraductales (TPMI) son los quistes más resecaos de todas las NQP y representan un 50% de todas ellas. Los TPMI, aunque se asientan con más frecuencia en la cabeza pancreática, pueden estar presentes tanto en el cuerpo como en la cola, a diferencia de las neoplasias sólidas pseudopapilares que tienen más tendencia en localizarse en cuerpo y cola (202). El pronóstico de las NQP en general es mucho más favorable que el del ADP. Las neoplasias serosas no son malignas, se presentan más frecuentemente en mujeres de edades medias, y si el diámetro es inferior a 4,5 cm, la probabilidad de malignización es baja. Por el contrario, la supervivencia para los TPMI malignos es de entre el 60-70%. El peor pronóstico de las neoplasias quísticas es para los cistoadenocarcinomas mucinosos con una supervivencia a 5 años del 50% (200).

La WHO publicó, en 2010, la 4ª actualización de la clasificación de las lesiones epiteliales del páncreas (incluyendo las quísticas) según su

histología y su potencial malignización. En esta 4ª actualización hay que destacar la introducción de las neoplasias intraductal-tubulopapilares (Tabla 7).

Tabla 7: Clasificación lesiones quísticas del páncreas de la WHO

Clasificación modificada 2010 de la WHO de los tumores quísticos del páncreas	
Tumores benignos	Cistoadenoma mucinoso Cistoadenoma seroso Adenoma mucinoso papilar intraductal
Lesiones premalignas // borderline	Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN-3) Neoplasia intraductal papilar mucinosa con displasia moderada o grave Neoplasia intraductal tubulopapilar Neoplasia quística mucinosa con displasia moderada
Lesiones malignas	Cistoadenocarcinoma seroso Cistoadenocarcinoma mucinoso TPMI con carcinoma invasivo Neoplasia quística mucinosa con carcinoma invasivo Neoplasia o carcinoma sólido pseudopapilar

El término “*intraductal tubulo papillary neoplasm*” fue propuesto por Yamaguchi en 2009 para definir el patrón de crecimiento del carcinoma tubulopapilar focal (203). Hay múltiples subgrupos de neoplasias quísticas, con múltiples diferencias en sus características y comportamiento. En la tabla 8 se recoge una de las clasificaciones (Tabla 8) (202)(204)(205).

Tabla 8: Neoplasias quísticas pancreáticas más frecuentes

NEOPLASIAS QUÍSTICAS PANCREÁTICAS	Características	Localización	Variantes	Diagnóstico
Cistadenoma seroso 30% de las neoplasias quísticas	- Benigna - Mujeres > 60 años. - Derivada células centroacinares	-Cuerpo-cola -Sin comunicación conducto pancreático	1.- Poliglobulada 2.- Oligoquística / macroquística 3.- Afectación global glándula	Mucina (-) cromogranina, péptidos neuroendocrinos y negativos Amilasas bajas
Neoplasia quística mucinosa 10-45% de las neoplasias quísticas	-Pre-maligna (calcificación periferia = malignidad) - Mujeres > 55 años	-Cuerpo-cola - Sin comunicación conducto pancreático	1.- Cistadenomamucinoso (65%) 2.- Neoplasia quística mucinosa proliferativa no invasiva (30%)- displasia moderada. 3.- Cistadenocarcinomamucinoso (5%) Macroquística	Mucina (+) (PAS-diestasa o azul alcian) Amilasas bajas
Neoplasia intraductal papilar mucinosa (adenoma/ carcinoma) TPMI	-Pre-maligna -Varón > 65 años	-cabeza y proceso uncinado - 3 tipos: Ducto principal o secundario y mixto	1.- Adenoma (displasia leve) 2.- Borderline (displasia moderada) 3.- Maligno (carcinoma no invasivo- in situ) +frec rama principal.	Mucina (+) Amilasas elevadas
Neoplasia sólida pseudopapilar	- Pre-maligna -Mujer < 30 años - < 3 % de los tumores	-cuerpo-cola	Masa sólida pancreática bien demarcada.	Mucina (-)

En 2018 se publicó la actualización de la Guía Europea de consenso sobre neoplasias quísticas pancreáticas (206) realizada juntamente por el *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas*, el *United European Gastroenterology*, el *European Pancreatic Club*, *European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association*, *European Digestive Surgery*, y la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las neoplasias quísticas pancreáticas. En ella se abordaron cuestiones sobre 9 puntos: los biomarcadores tumorales, el diagnóstico radiológico y endoscópico, los TPPI, las neoplasias quísticas mucinosas (NQM), las neoplasias quísticas serosas, el tratamiento (neo)adyuvante y la anatomía patológica de los mismos.

Las modificaciones realizadas sobre los TPPI fueron encaminadas a redefinir las indicaciones de la cirugía. Un diámetro del ducto principal de $>10\text{mm}$ ya era considerado una indicación de intervención quirúrgica en el Consenso Europeo de expertos sobre el tratamiento de las NQP de 2013. En la nueva actualización se recomienda la observación más estrecha en aquellos TPPI con diámetros del ducto principal de entre 5-9,9 mm o con un diámetro del quiste $\geq 4\text{cm}$ por su elevado riesgo de transformación maligna (207)(208). En las NQM y los TPPI de $<4\text{cm}$ de diámetro, sin nódulos captantes, sin factores de riesgo y asintomáticos se recomienda el tratamiento conservador. Las indicaciones quirúrgicas por su elevado riesgo de malignización es con los TPPI que asocien episodios de pancreatitis aguda, ictericia, nódulos con captación mural o sólido de $\geq 5\text{mm}$ y un ducto pancreático principal de entre 5-9.9 mm o un aumento del Ca19.9 (208) y a su vez un crecimiento de los quistes $\geq 5\text{ mm}$ en 2 años (según la IAP) (209) o 1 año (según la guía Europea) (206) por el elevado riesgo de neoplasia avanzada (208). Se recomienda un seguimiento a largo plazo de los TPPI

en pacientes con un buen *performance status* con un intervalo en los que sea previsible realizar una intervención quirúrgica (206).

En cuanto al diagnóstico, los biomarcadores de ADN, ARN o proteínas disponibles no permiten discernir entre los tumores con displasia de bajo grado o carcinomas invasivos. Quizás únicamente en el TPMI, el antígeno sérico Ca19.9 podría tener utilidad cuando hay sospecha de malignización del tumor (evidencia Grado 2C). El diagnóstico radiológico de las NQP acostumbra a realizarse mediante RMN y ecoendoscopia con +/- punción. El análisis citológico del líquido del quiste mediante punción tiene una sensibilidad del 42% y una especificidad del 99% para identificar las NQM de las no-mucinosas. Un nivel de antígeno carcinoembrionario (CEA) en el líquido de más de 192 ng/ml tiene una sensibilidad del 52-78% y una especificidad del 63-91% para diferenciar los tumores mucinosos de los no-mucinosos (210). Una variabilidad suficientemente elevada como para no considerarlo patognomónico.

Sobre el tratamiento de los TPMI tres son las guías internacionales más relevantes. El consenso internacional de la Asociación de Páncreas (IAP, “*Fukuoka guidelines*”) (209), la guía Europea del *Study Group on Cystic tumors of the pancreas* (206) y la guía de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) (211). Las tres guías presentan discrepancias entre ellas, no sólo en la terminología sino también en las recomendaciones quirúrgicas (209). La AGA por ejemplo, es más conservadora en las indicaciones quirúrgicas, pero en los TPMI con componente sólido, citología positiva de malignidad y ducto pancreático dilatado de más de 10mm hay consenso por parte de las tres en recomendar la cirugía (208). Por otra parte no aconseja seguir la vigilancia en aquellos quistes pancreáticos

que tras 5 años no han presentado modificación en su tamaño (211) a diferencia de las guías Europeas donde abogan para el seguimiento a priori indefinido o hasta que el paciente deje de presentar un correcto *performance status*. En 2016, la IAP mediante un *symposium* que tuvo lugar en Japón, revisó el manejo de los TPMI, pero sigue sin haber un consenso general.

Las NQP tienen poca incidencia y mucha variedad en su presentación, situaciones ambas que hacen difícil el consenso internacional.

4.1.4. Neoplasia ampular

La papila de Vater, donde confluyen los epitelios biliar, pancreático y duodenal (apartado 4.1), es una zona heterogénea donde pueden establecerse diferentes tipos tumorales. La mayor parte de los carcinomas ampulares se desarrollan a partir de la secuencia adenoma → carcinoma (3)(212) y pueden ser o de estirpe bilio-pancreática o estirpe intestinal (los más frecuentes y con mejor pronóstico). Por ello los adenomas ampulares, por su posible malignización, deberían llamarse neoplasias pre-malignas más que lesiones benignas y por ello tienen indicación quirúrgica. Las neoplasias ampulares se sitúan mayoritariamente en la superficie de la papila y menos frecuentemente en su profundidad. El adenocarcinoma de la papilar tiene una incidencia de un 2% de todas las neoplasias pancreáticas, y si se definen rigurosamente como tumores con su epicentro en la ampolla, con más del 75% del tumor confinado a la ampolla, la incidencia de adenocarcinoma ampular dentro de las neoplasias ampulares se vuelve bastante baja, menor al 20% en las muestras de DPC (158)(213).

Los adenocarcinomas ampulares suelen invadir la capa muscular del esfínter de Oddi y extenderse hacia la submucosa duodenal y también la muscularis propia, invadiendo finalmente el parénquima pancreático o los tejidos peripancreáticos. Por ello se recomienda, a parte del estudio con TC abdominal, el estudio complementario con ecoendoscopia, que aunque en un 15% no se puede diferenciar correctamente la muscularis propia duodenal, es más sensible y específica que el TC abdominal para el estadiaje tumoral y ganglionar (214).

Los adenomas acostumbran a presentarse de forma espontánea, bajo la secuencia adenoma → carcinoma y a una edad media de 65 años, 8 años antes que los carcinomas ampulares. Son más frecuentes en la raza caucásica y presentan una ratio de 1,48 hombres: 1 mujer. Aunque la mayoría son espontáneos, hay algunos síndromes como la poliposis adenomatosa familiar que presentan una fuerte predisposición para la aparición de estos tumores, sobre todo los que se originan en el epitelio de la mucosa duodenal. Suelen ser de pequeño tamaño, en un 20% < de 1cm y en el 75% < de 4cm (212).

La clasificación de los tumores de la ampolla de Vater es compleja por ser muchas las posibles etiológicas (Tabla 9), aunque la mayoría de las veces el tumor no puede ser clasificado hasta la exéresis completa de la pieza quirúrgica. Su estadificación se rige por la clasificación de la AJCC TNM 8ª edición (183).

Tabla 9: Clasificación de los tumores de Ampolla de Vater

Clasificación de los tumores de Ampolla de Vater	
Adenoma de ampolla	Origen duodenal (relación PAF) Neoplasia intraampular papilar tubular (IAPN)
Displasia y cáncer in situ	
Adenocarcinoma	Adenoescamoso Células claras Mucinoso En Anillo de sello Micropapilar carcinoma Limfoepitelioma-like asociado V.Epstein-Barr
Carcinoma neuroendocrino (CNEp) G3	
Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada	Tumor carcinoide Paraganglioma

La primera resección de una segunda porción duodenal (incluyendo la papila duodenal) con realización de anastomosis T-T y reimplantación del conducto pancreático y el conducto biliar de la que tenemos constancia fue realizada por el cirujano William S. Halsted (1852-1955) en 1899 en el Johns Hopkins Hospital (215) (Figura 5).

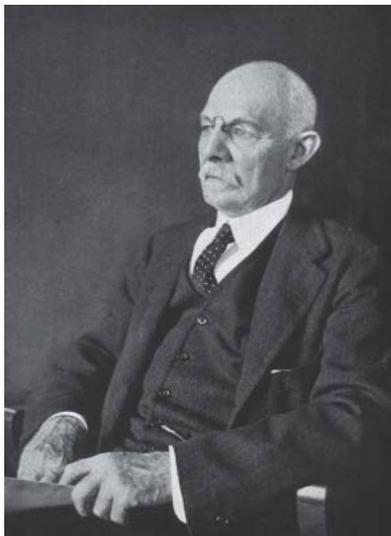


Figura 5: Retrato de William Stewart Halsted (1852-1922). Fotografía cortesía de la Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos (2).

Actualmente el tratamiento quirúrgico incluye desde la ampulectomía endoscópica en tumores < de 3 cm (a priori el *gold standard* aunque es una técnica compleja) y la colocación profiláctica de *stents* (18), a la ampulectomía quirúrgica. Ambas tienen la consideración de resecciones locales, y están especialmente indicadas en tumores benignos. En los malignos no invasivos, se aconseja la realización de una cirugía más radical como una DPC, aunque puede considerarse la ampulectomía quirúrgica en casos muy concretos.

Aunque la resección local conlleva una menor comorbilidad tiene una elevada tasas de recidiva (entre un 12-27%) (18). Se considera una técnica curativa cuando el tumor se limita a la mucosa y/o a la submucosa (T0 o T in situ), sin invasión linfática o vascular, ni infiltración intraductal mayor de 1 cm hacia la vía biliar o del conducto pancreático.

Si se realiza una DPC, para el examen histológico óptimo de la pieza de resección se deben incluir un mínimo de 15 ganglios linfáticos. La presencia de metástasis linfáticas en cola pancreática y en el área paraaórtica se consideran metástasis (M1) y están presentes en más de un 40%, cifra claramente menor al 75% que aparece en el ADP (3).

4.1.5. Colangiocarcinoma distal

Fue descrito por primera vez por el famoso cirujano Gerald Klatskin en 1865 (Figura 6), cuyo topónimo seguimos utilizando hoy para describir el colangiocarcinoma situado en el hilio biliar.



Figura 6: Retrato de Gerald Klastkin (1910-1986).
Fotografía cortesía de la American Gastroenterological Association

El colangiocarcinoma se origina en el epitelio de los ductos biliares, representa un 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales, un 5-10% de las periampulares y aproximadamente un 20-30% de todas las neoplasias del conducto biliar (216)(217). Presenta una incidencia de 0,74-1,05% por 100.000 habitantes en Occidente, con francas variaciones en Oriente llegando a 113 casos por 100.000 habitantes (218)(219). Se presenta con más frecuencia en varones en su 6ª-7ª década de la vida y su pronóstico acostumbra a ser mejor que el del ADP, pero peor que el carcinoma ampular (220).

El carcinoma del conducto biliar común puede localizarse en cualquier sitio del árbol biliar, dividiéndose inicialmente en dos grandes grupos: intrahepático y extrahepático. El extrahepático es más frecuente que el intrahepático. Actualmente se clasifican según la WHO en intrahepático o extrahepático: proximal perihilar o distal (extra e intra pancreático) (217)(Figura 7). De las localizaciones extrahepáticas la más frecuente es en el hilio biliar (tumor de Klatskin)(221).

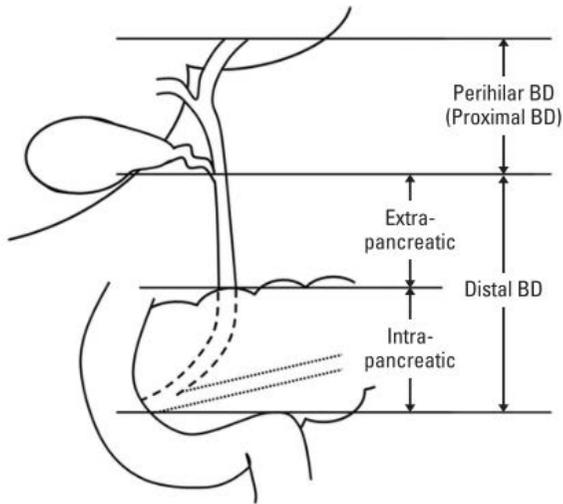


Figura 7: División según la WHO (217)

La mayoría son adenocarcinomas y se dividen en 3 tipos histológicos: tubular, mucinoso y carcinoma indiferenciado, y 3 morfologías: esclerosante o infiltrativo (más frecuente en todos los tipos de colangiocarcinomas), el nodular y el papilar con tan solo un 10-12% (216)(217).

Diferenciar un colangiocarcinoma distal extrapancreático de un ADP que rodea el conducto biliar común o de un adenocarcinoma ampular puede ser un diagnóstico diferencial difícil. Hay grupos que hasta plantean una definición de los tres tumores como una gran superfamilia con una misma etiología embriológica (220) (Figura 8).

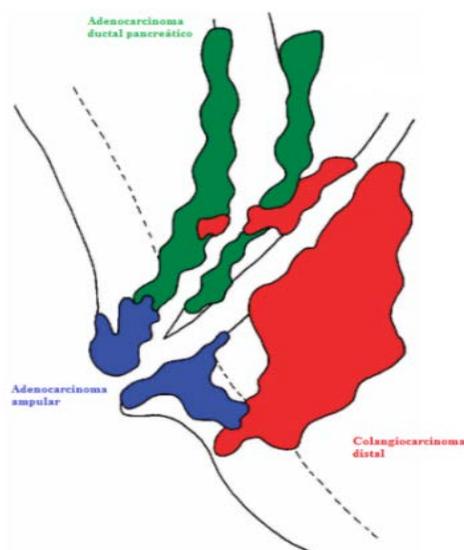


Figura 8: Confluencia papilar de los 3 grandes grupos tumorales: el colangiocarcinoma distal, el adenocarcinoma ampular y el adenocarcinoma ductal pancreático (220)

Su similitud clínica, histológica y fenotípica, así como su parecida morfología anatómica los hacen semejantes. Por una parte, el ADP puede afectar de manera secundaria a la ampolla de Vater o al conducto biliar común y, por otra, el adenocarcinoma ampular y el colangiocarcinoma distal pueden invadir de manera similar estructuras vecinas. Por ello es necesaria una evaluación cuidadosa del tamaño, presentación, histología y comportamiento biológico para determinar su pronóstico y supervivencia a 5 años (220)(222). Un mejor conocimiento de la genética de estos tumores nos permitirá mejorar su tratamiento.

Para el tratamiento radical de los tres tumores (el colangiocarcinoma distal intrapancreático, el ADP o el adenocarcinoma ampular) se requiere una DPC. En algunos casos, puede ser útil la laparoscopia para el estadiaje previo a la cirugía, especialmente en pacientes con un mayor riesgo de

presentar enfermedad irresecable (T2/T3 o Bismut tipos 3 y 4 o en pacientes con alta sospecha de metástasis antes de la cirugía (223).

Los factores pronóstico más importantes son: la afectación de los márgenes, los ganglios linfáticos afectados y el tamaño tumoral. Estudios anteriores ya habían demostrado la necesidad de disponer de un mínimo de 10 ganglios para definir de forma precisa la “N” tras la resección de un colangiocarcinoma distal. En 2007, Shwars and Smith (224) analizaron la relación entre el número de ganglios resecaos con la supervivencia, planteando la necesidad de una resección mínima de 10 ganglios. Esta cifra fue corroborada una vez más por el grupo de Moon *et al.* (225). Desde hace 3 años, el grupo de Gonzalez *et al.* (220) añadieron el concepto del tamaño tumoral, diferenciando los tumores de < de 2cm, entre 2 y 4 y los > de 4 cm como factor pronóstico a largo plazo, aunque estudios retrospectivos asiáticos no han podido validar esta relación (217).

La clasificación tumoral se realiza mediante la 8ª edición de la AJCC donde, a diferencia de la 7ª edición (Tabla 10), se añadió en el concepto tumoral “T” de los carcinomas del conducto biliar la profundidad en milímetros. En la categoría ganglionar “N” se añadió un nivel N2 que diferencia aquellos pacientes que presentan más de 3 ganglios linfáticos afectados. Ambos cambios han ayudado a una mejor evaluación del pronóstico y la supervivencia (217).

Tabla 10: Comparativa entre la 7ª y la 8ª clasificación de la AJCC (217).

AJCC seventh edition		AJCC eighth edition	
Primary tumor (T)			
T1	Tumor confined to the bile duct histologically	T1	Depth of invasion < 5 mm
T2	Tumor invades beyond the wall of bile duct	T2	Depth of invasion 5-12 mm
T3	Tumor invades gallbladder, pancreas, duodenum, or other adjacent organs without involvement of celiac axis or the superior mesenteric artery	T3	Depth of invasion > 12 mm
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery	T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery
Regional lymph nodes (N)			
N0	No regional lymph node metastasis	N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis	N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
		N2	Metastasis in ≥ 4 regional lymph nodes
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis	M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis	M1	Distant metastasis
Stage grouping			
IA	T1N0M0	I	T1N0M0
IB	T2N0M0	IIA	T1N1M0 or T2N0M0
IIA	T3N0M0	IIB	T2N1M0 or T3, N0-1, M0
IIB	T1-3, N1M0	IIIA	T1-3, N2M0
III	T4, any N, M0	IIIB	T4, any N, M0
IV	Any T, any N, M1	IV	Any T, any N, M1

4.1.6. Neoplasia y patología duodenal

El adenocarcinoma duodenal representa un 4% de todas las neoplasias periampulares, un 1% de las gastrointestinales y el 50% de las de intestino delgado, con una incidencia del 0,4% (226)(227). De todas las neoplasias duodenales, más de un 50% se localizan alrededor de la papila en la segunda porción duodenal (porción descendente), seguidas de la tercera porción (horizontal) y finalmente la cuarta (ascendente). Es tan infrecuente su localización en la primera porción duodenal que se cree que las secreciones bilio-pancreáticas tienen alguna relación en la ausencia de malignización en dicha porción (228). Se sugiere que su origen estaría en la conversión de un adenoma duodenal con la adquisición de mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales, como sucede en la enfermedad hereditaria de la Poliposis adenomatosa familiar y en el síndrome de Gardner (226), pero

también hay evidencias de algunas situaciones *de novo*. Esta última modalidad es más frecuente en varones alrededor de los 60 años.

El tratamiento quirúrgico de elección cuando se localiza en la segunda porción duodenal es la realización de una DPC; si se localiza en la tercera o cuarta porción se opta por la duodenectomía junto con linfadenectomía locorregional. El drenaje linfático de las porciones más distales duodenales es hacia el mesenterio, territorio que no queda incluido en la DPC clásica. Por ello que hay grupos que prefieren una resección local, siempre y cuando se pueda asegurar una resección R0 y se realice la linfadenectomía apropiada (227). La resección local de tumores situados en la segunda o terceras porción debería reservarse para pacientes con displasia o carcinoma *in situ*. En un estudio del Johns Hopkins Hospital de hace unos 20 años, ya se demostró el impacto en la supervivencia a 5 años de las resecciones R0 *versus* R1, con tasas del 58% en los pacientes en los que se ha obtenido un margen negativo a un 0% con márgenes positivos (229). El tratamiento quimioterápico adyuvante se reserva para esos pacientes con márgenes positivos, ganglios afectados o si presentan agresividad en la biología tumoral.

La supervivencia a 5 años, según las series evaluadas, está entre el 30-50%, claramente superior a la que se obtiene en el ADP. El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar. La serie de Cecchini *et al.* mostró una disminución de la supervivencia a 5 años, del 65 % al 22%, si se objetivaban metástasis ganglionares (230). En la nueva clasificación de la *AJCC-Cancer Staging Manual* se modifica el número de ganglios positivos

para definir un N1 (1-2) o un N2 (≥ 3). Esta definición repercute en el estadiaje (IIIA y IIIB, respectivamente) (231). Otro de los factores pronóstico para la recidiva es la invasión perineural, como lo es en otros tumores peri-ampulares (colangiocarcinoma distal, adenocarcinoma ampular y ADP). La localización más habitual de la recidiva es la hepática (230). Actualmente se encuentra en curso un estudio aleatorizado [BALLAD (NCT02502370)] que compara la recidiva a largo plazo tras dos tipos de quimioterapia adyuvante en los estadios I, II y III A y B (227).

4.1.7. Otros

- **Carcinoma de Células Acinares (CCA):**

Aunque el tejido acinar representa la mayor parte de la glándula pancreática, los tumores acinares son raros, representando sólo un 1-2% de las neoplasias pancreáticas. Su morfología es variable, desde bien diferenciado a pobremente diferenciado. A menudo es un tumor engañoso y se confunde con la neoplasia neuroendocrina y las neoplasias sólidas pseudopapilares. Presenta una morfología básicamente exocrina pero también puede presentar estirpe endocrina con posibilidad de expresión de los marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina). En más de un 25% su etiología es mixta, sobretudo la combinación: carcinoma acinar y neoplasia neuroendocrina. El diagnóstico puede hacerse por la arquitectura celular y por su inmunohistoquímica (marcadores específicos para tripsina, lipasa, amilasa y la alfa-1-antitripsina). Los tumores malignos acinares son carcinomas y sólo se conoce un tumor benigno quístico, el cistoadenoma acinar (232). Un trabajo reciente apunta que el CCA y el ADP son dos

entidades distintas provenientes de células parecidas pero con alteraciones genéticas iniciales (como mutaciones KRAS o DCC) muy divergentes (233).

Los CCA son tumores de gran tamaño (10 cm aprox), más frecuentes en el sexo masculino por encima de los 60 años, aunque también se hayan descrito en niños (233). En una revisión sistemática, se constató que su localización más frecuente es en la cabeza pancreática (54%), seguido de la cola (26%) (232)(233). Más de la mitad tienen metástasis hepáticas o ganglionares en el momento del diagnóstico (234). El tratamiento no quirúrgico incluye quimio (monoterapia con capecitabina o combinaciones como FOLFOX o FOLFIRI) y radioterapia. Los CCA presentan peor pronóstico en comparación con las NNEp, aunque mejor que el ADP, con una supervivencia global media de 47 meses con terapia adyuvante. La supervivencia a los 5 años es muy dispar (10-72%) según la estirpe y el estadio y de la combinación o no de tratamiento oncológico (233)(234).

- Metástasis

Las metástasis pancreáticas son poco frecuentes y representan menos del 2% de todas las neoplasias malignas pancreáticas (235). Son tan poco frecuentes que mayoritariamente son descubiertas en contexto de autopsias (aumentando hasta un 15%) por ser clínicamente indetectables (236). El 80% de las metástasis tienen origen en carcinomas de células renales, de colon, melanomas, sarcomas o pulmón (235) (237)(238). Cabe destacar que, las metástasis de carcinoma renal son claramente las más frecuentes y también las que presentan un mejor pronóstico, al contrario que las

derivadas del pulmón. Así realmente el pronóstico lo marca la etiología del tumor primario y su biología. En términos generales la supervivencia se puede deducir de una revisión nacional irlandesa, en la que se objetivó una supervivencia al año del 86,8% y a los 5 años del 50%. Desgraciadamente, en la mayoría de los pacientes se añade enfermedad extrapancreática en el momento del diagnóstico, situación que reduce significativamente su probabilidad de supervivencia (26 meses) (238).

Su localización más frecuente, al igual que los tumores pancreáticos en general, sigue siendo la cabeza pancreática y por tanto siendo la DPC la cirugía realizada con más frecuencia (239). Aunque los casos de metástasis pancreáticas deben ser valorados caso por caso, en los últimos años la cirugía ha permitido mejorar la supervivencia a 10 años. Así un procedimiento quirúrgico con intención curativa como una DPC, una pancreatectomía distal, central o hasta enucleaciones según la etiología del primario, se justifican por aumentar de forma clara la supervivencia sobre todo a largo plazo respecto a los no intervenidos. La literatura ha demostrado que las resecciones multiviscerales, incluyendo el páncreas, son factibles con una aceptable mejora en los resultados a largo plazo (239).

- Pancreatitis crónica

Aunque la pancreatitis crónica, de forma excepcional puede llegar a requerir una DPC, no se trata de una patología neoplásica y, por tanto, ha quedado excluida de esta tesis.

4.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS EN LA DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

Como hemos visto, una buena parte de los tumores pancreáticos, asientan en la cabeza pancreática y, desde el punto de vista quirúrgico, requieren de una DPC, si tienen criterios de reseccabilidad. Por ello, el objetivo de esta tesis ha sido analizar diferentes aspectos relacionados con la DPC y su abordaje laparoscópico, obviando otras técnicas como la pancreatectomía distal, la pancreatectomía total, la central o la enucleación.

4.2.1. Definición e historia

La DPC es actualmente la única oportunidad de curación de pacientes con neoplasia de cabeza pancreática o de la región periampular. La DPC es una cirugía muy demandante, tanto por lo que atañe a la fase de resección como la reconstructiva que precisa de 3 anastomosis complejas.

Walter Kausch (1867-1928), yerno del famoso cirujano Johanness Mikulicz, y discípulo de Theodor Billroth (240)(241), es el primer cirujano que en 1909 realizó con éxito una DPC en dos tiempos a un paciente por un carcinoma ampular (14)(242) (Figura 9).

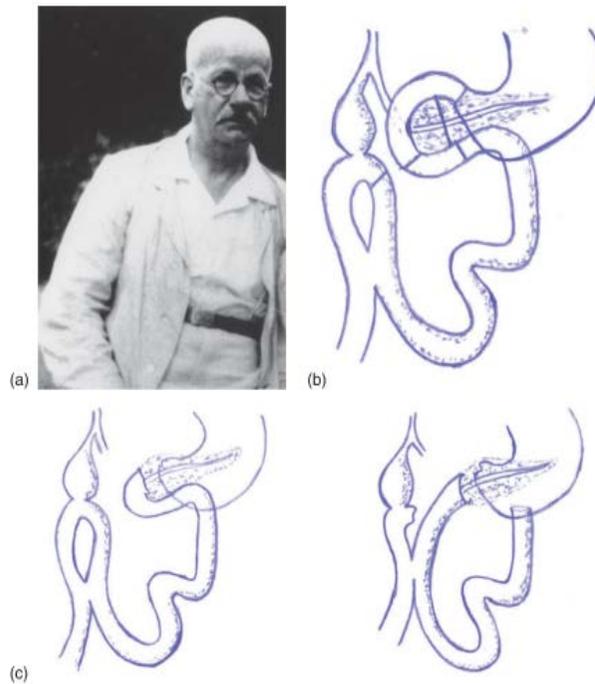


Figura 9: Walter Carl Eduard Kausch y los dibujos basados en sus originales. Publicado originalmente en: Kausch W. (1912) *Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. Beitrage zur Klinische Chirurgie* 78:439–486. (b) Colecistoenterostomía (c) Variaciones en la restauración de la continuidad: pancreatico-duodenostomía y pancreatico-yeyunostomía.

En un primer tiempo resolvió la ictericia con la realización de una colecistoyeyunostomía, y en un segundo tiempo, 3 semanas después realizó las otras dos anastomosis: una gastroyeyunostomía (GY) y una pancreaticoduodenostomía con la parte distal del duodeno. El paciente murió a los 9 meses de la cirugía, consecuencia de una colangitis. Antes, en 1898, el cirujano italiano Alessandro Codivilla (1861-1912) había realizado la que se conoce como la primera DPC en un tiempo, con resección parcial de la cabeza pancreática, oclusión del muñón pancreático y exéresis del

duodeno con realización de 2 anastomosis y reconstrucción en Y-de-Roux. El paciente no sobrepasó el postopeartorio (4)(242). La reconstrucción en Y-de-Roux había sido descrita justo un año antes por el cirujano César Roux (1857-1934) (243).

De esta forma se demostró que la resección de la cabeza pancreática era posible, aplicando los principios aprendidos en la paliación donde ya se realizaban reconstrucciones anatómicas complejas. Las modificaciones posteriores de la técnica quirúrgica han sido múltiples y entre ellas destacan las aportadas por Georg Hirshel en 1914, Lester R. Frangstedt en 1918 y Pier Testoni en 1922, así como otras aportaciones en cirugías paliativas por parte de Ambroise Monprofit en 1904 con la colecistoyeyunostomía en Y de Roux o la hepaticoyeyunostomía (PY) en Y de Roux por Robert Dahl en 1908 (244)(245). Todas ellas fueron realizadas por cirujanos pioneros en su época (8) que allanaron el camino para que en 1935 Allen O. Whipple (1881-1963) publicara el tratado para el tratamiento de las neoplasias periampulares "*Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater*" (246). La cirugía que definió A.O. Whipple inicialmente fue en dos tiempos, una primera anastomosis gastroentérica con una colecistogastrostomía y posteriormente a las 3-4 semanas una segunda cirugía con exéresis de la pieza incluyendo el duodeno y la cabeza pancreática con posterior sutura y exclusión del ducto pancreático (246) (Figura 10).

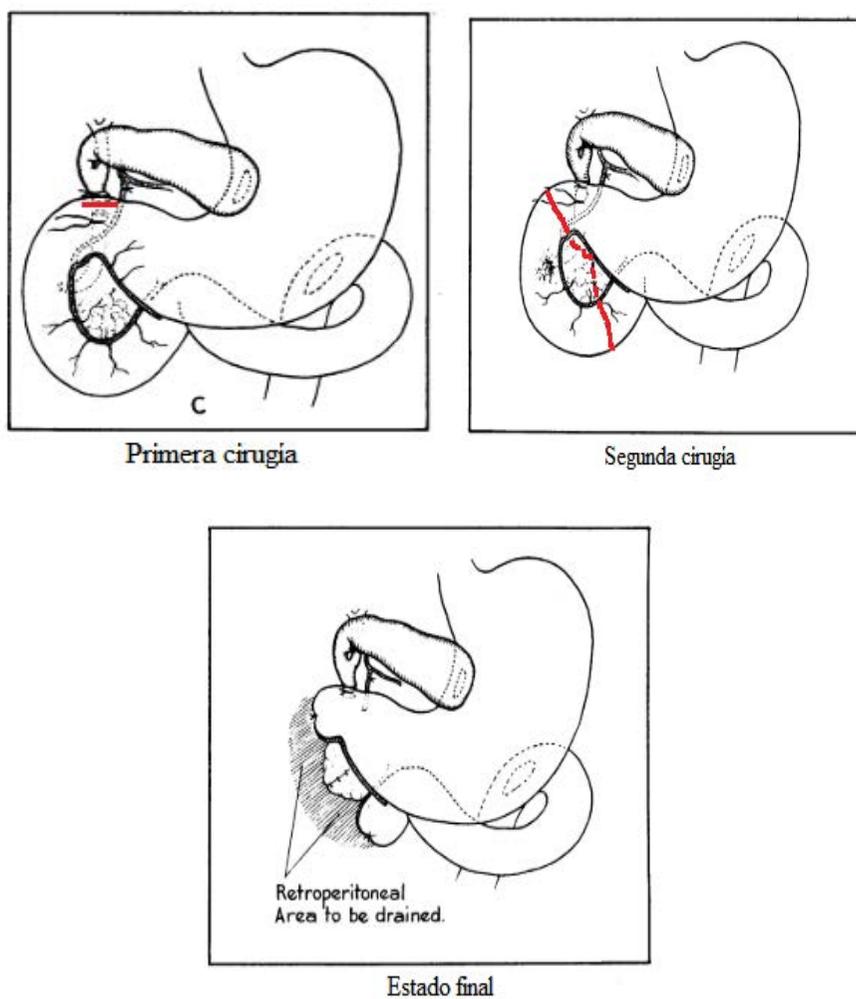


Figura 10: Dibujos procedentes de la publicación de A.O. Whipple en 1935. La DPC que realizó en dos tiempos con el estado final de la cirugía (246).

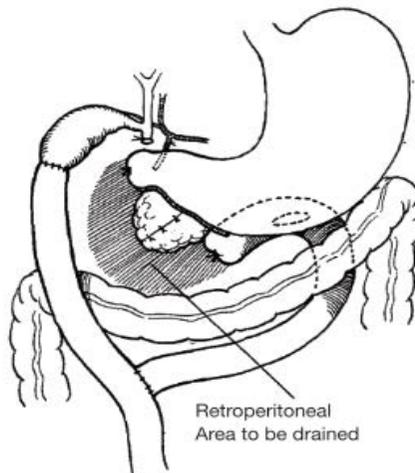
En 1938 Allen O. Whipple (Figura 11) realizó un nuevo caso de DPC, también en dos tiempos, pero esta vez incorporando la reconstrucción en Y-de Roux (Figura 12).



Figura 11: Retrato de Allen Oldfather Whipple (1881-1963). Cortesía de la Biblioteca de la Universidad de Columbia (2).

En 1940, cinco años después de la primera publicación de Allen O. Whipple, tras modificar la técnica, se pudo realizar la primera DPC de forma exitosa, aunque fuese realizada con ligadura del remanente pancreático (Figura 12), idea que rápidamente abandonó para realizar una anastomosis entérica. La DPC tipo Whipple tras asociar una PY termino-lateral ducto-mucosa se convirtió en uno de los procedimientos de elección para los tumores de la cabeza pancreática y confluyente (2).

1938 DPC en dos tiempos



DPC en un tiempo en 1945

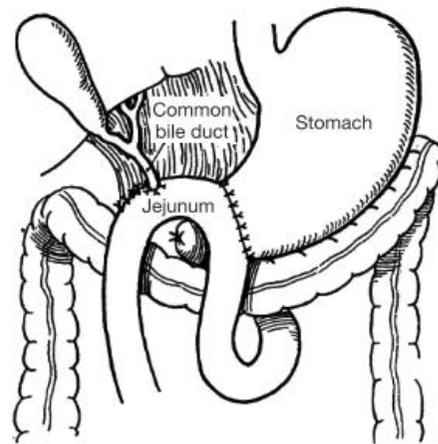


Figura 12: La primera figura representa el segundo tiempo quirúrgico de la DPC realizada en 1938 por Allen O. Whipple en Y-de-Roux. En la segunda imagen, una DPC en un solo tiempo realizada por Allen O. Whipple en 1945 con una reconstrucción antecólica de la gastroyeyunostomía y la coledocoyeyunostomía.

Aunque el trabajo de Allen O. Whipple y de sus contemporáneos estableció el futuro de la DPC como una técnica organizada y aceptada internacionalmente, no fue hasta finales del siglo XIX gracias al nacimiento de los cuidados intensivos y a la asepsia que se pudieron obtener cifras de morbimortalidad aceptables. La mortalidad ha pasado de un 30-60% en la segunda mitad del siglo XX hasta el 1,5% actual, sobre todo en centros de alto volumen y dedicación específica a la cirugía pancreática (14)(241)(247).

4.2.2. Tipos de técnicas quirúrgicas

4.2.2.1. *Whipple vs preservación pilórica Traverso-Longmire*

El procedimiento de Whipple sigue siendo una de las técnicas estándar más utilizadas mundialmente para la exéresis de los tumores localizados en la cabeza pancreática y en el confluente bilio-pancreático, y aunque se describieron otras muchas alternativas la preservación pilórica (PP) de Traverso-Longmire es la única variación que junto con la resección de Whipple se mantienen en la actualidad. El primero en definir la PP fue Kenneth Watson cuando en 1944 realizó una DPC en dos tiempos con PP y reconstrucción en Y-de-Roux (248) (Figura 13).

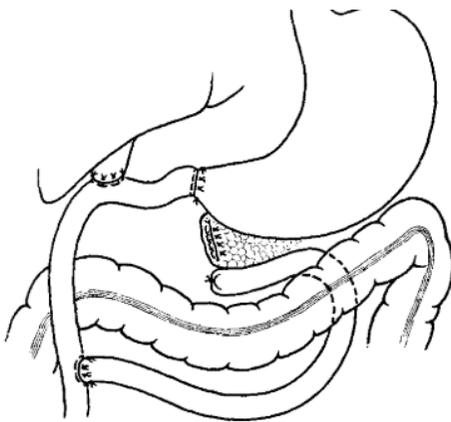


Figura 13: Imagen final de la segunda cirugía con PP y reconstrucción en Y-de-Roux. Imagen procedente de la publicación de Kenneth Watson en 1944. (248)

Sin embargo esta técnica no se popularizó hasta 1978 gracias a Louis William Traverso y William P. Longmire (1913-2003) (Figura 14) que la asociaron a un menor tiempo quirúrgico, una menor estancia hospitalaria y mejor tolerancia a la alimentación con disminución del síndrome post-gastrectomía y de úlceras marginales (249). Por ello, esta técnica quirúrgica ganó adeptos pero su incorporación no estuvo exenta de dudas, que surgían de las dificultades para realizar una correcta linfadenectomía oncológica (2).

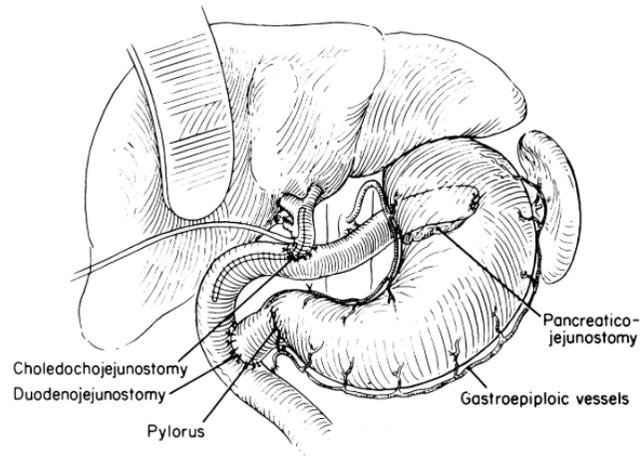


Figura 14: Reconstrucción lateral de la pancreaticoyeyunostomía, *end-to-side* coledocoyeyunostomía y *end-to-side* duodenoeyeyunostomía. Dibujo realizado por W.Traverso y W.Longmir en 1978 (249).

Actualmente se sabe que tanto la preservación pilórica como la antrectomía de Whipple permiten realizar una correcta linfadenectomía oncológica estándar (Figura 15) y que una linfadenectomía extendida aporta morbilidad sin aumentar la supervivencia (250). Hoy día está desaconsejada (163).

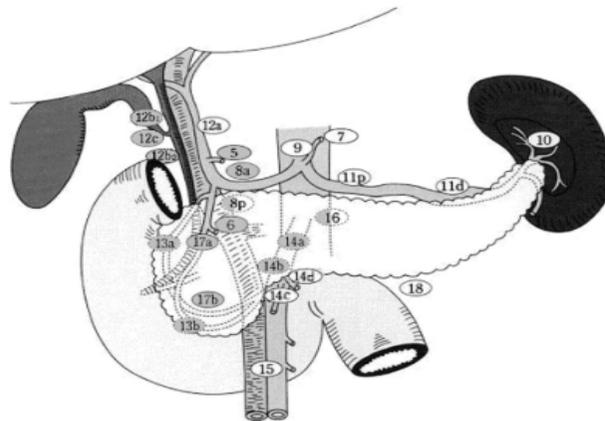


Figura 15: Linfadenectomía estándar en una DPC (≥15 ganglios), establecida por la Sociedad Japonesa del Páncreas y validada posteriormente en 2014 por el ISGPS (251).

Hoy día la técnica quirúrgica tipo Whipple se realiza con distintas variaciones en su reconstrucción (Figura 16). De acuerdo con una reciente revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados que compararon la DPC con o sin PP, concluyeron que los dos procedimientos son por lo demás equivalentes en términos de mortalidad, morbilidad y supervivencia (252).



Figura 16: a) Intervención de Whipple b) PP ambas con reconstrucción en una única asa tipo Child c) Intervención de Whipple con anastomosis pancreatogástrica. Guía Cirugía Biliopancreática de la Asociación Española de Cirujanos. Edición 2018.

4.2.2.2. *Única asa (Child) vs dos asas (Y-de-Roux)*

Las opciones de reconstrucción incluyen: la reconstrucción en una única asa tipo Child, definida como una PY seguida de una hepaticoyeyunostomía (HY), a la que luego se añade una GY asociando o no una enteroanastomosis en Braun. La reconstrucción en dos asas o en Y-de-Roux consta de una PY y una GY con una asa diferente a la utilizada para la PY y finalmente el pie de asa (253).

La reconstrucción en Y-de-Roux había sido descrita por el cirujano César Roux (1857-1934) en 1897 para las reconstrucciones en cirugía gástrica y esofágica (Figura 17) (243). Su técnica consistía en seccionar el yeyuno a unos 20cm del ángulo de Treitz (15-30cm según las características anatómicas vasculares), abrir un orificio en el mesocolon transverso y subir el asa yeyunal para ser anastomosada con la cara posterior del estómago (gastroyeyunostomía). El extremo distal se anastomosaba a unos 12cm por debajo de la GY. Finalmente se ajustaban los orificios del mesocolon y del mesenterio. Cuatro años más tarde, en 1901, Robert Dahl realizó de una forma paliativa, como ya se ha comentado previamente, la HY en Y de Roux, abriendo la posibilidad de realizar durante la resección de la cabeza pancreática también la resección de la porción distal de la vía biliar y utilizar dicha anastomosis para la DPC.

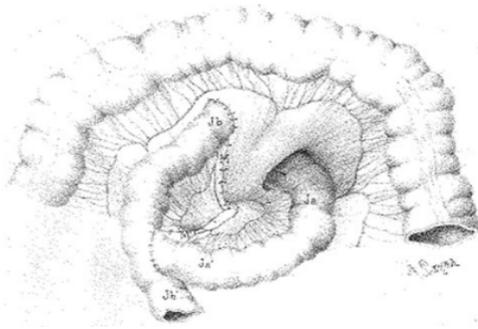


Figura 17: Reconstrucción en Y-de-Roux, dibujo realizado por el propio César Roux.

Tres años más tarde, usando una adaptación de la GY, se formó un miembro desfuncionalizado del yeyuno para que sirviera como conducto para restaurar la continuidad bilio-digestiva, finalizando la descripción de la técnica de la DPC con reconstrucción en dos asas.

En 1944 el cirujano Charles G. Child III publica los resultados de 7 DPCs con diferentes reconstrucciones (254), todas ellas en una única asa pero con distintas anastomosis bilio-entéricas y pancreático-entéricas. Introduce en los últimos casos una anastomosis PY termino-terminal, en la que introduce el remanente pancreático en el extremo distal del yeyuno (Figura 18).

PATIENT NO. AGE SEX	HISTORY AND PHYSICAL EXAMINATION	DIAGNOSIS	OPERATION	OPERATION DIAGRAMMED	P.O. COMPLICATIONS	FOLLOW-UP
:ASE 1. R.A. 3.277074 19 YRS. M	ABDOMINAL DISTENSION 3 WKS. JAUNDICE 2 WKS. WT. LOSS 10 LBS. P.E. JAUNDICED	CARCINOMA OF AMPULLA OF VATER	1. GASTROENTEROSTOMY 2. CHOLECYST GASTROSTOMY 3. TRANSDUODENAL EXCISION 4. REIMPLANTATION OF COMMON AND PANCREATIC DUCTS		NONE	WELL 2 YRS. RECURRENCE. 3 YEARS ‡
:ASE 2. F.B. 3.27640 19 YRS. F	LOSS OF APPETITE 2 1/2 WKS. MILD JAUNDICE 2 WKS. DEEP JAUNDICE 1 WK NO WEIGHT LOSS P.E. NEGATIVE	CARCINOMA OF AMPULLA OF VATER	1. DUODENOSTOMY, GASTROENTEROSTO- MY, LIGATION COMMON DUCT 2. CHOLECYST GASTROSTOMY 3. PANCREATICO-DUODENECTOMY 4. ATTEMPTED CLOSURE DUODENAL STUMP 5. JEJUNOSTOMY		PERSISTENT COMPLETE DUODENAL FISTULA	P.O. DEATH
:ASE 3. P.D.M. 3.254422 19 YRS. M	PAINLESS PROGRES- SIVE JAUNDICE 4 MOS. WEIGHT LOSS 30 LBS. P.E. LARGE PALPABLE GALL BLADDER	CARCINOMA OF PANCREAS	1. CHOLECYST GASTROSTOMY 2. GASTROENTEROSTOMY 3. PANCREATICO-DUODENECTOMY 4. RESECTION OF FISTULOUS TRACT		PERSISTENT PANCREATIC FISTULA SEVERE STEATORRHEA	LIVED 8 MONTHS (NO POST- MORTEM)
:ASE 4. J.B. 3.31583 19 YRS. M. EVIDENTLY REPORTED	PAINLESS JAUNDICE 1 MON. WEIGHT LOSS 20 LBS. P.E. JAUNDICED	CARCINOMA OF DUODENUM	RADICAL PARTIAL PANCREATECTOMY DUODENECTOMY PANCREATICO JEJUNOSTOMY CHOLECYST JEJUNOSTOMY GASTRO JEJUNOSTOMY		P.O. PNEUMONIA INTERMITTENT ATTACKS CHOLANGITIS	LIVED 14 MONTHS DIED OF CARCINOMATOS- IS POST MORTEM
:ASE 5. N.M. 3.361219 19 YRS. M	PAINLESS JAUNDICE 8 WKS WEIGHT LOSS 30 LBS. P.E. JAUNDICED	CARCINOMA OF AMPULLA OF VATER	RADICAL PARTIAL PANCREATECTOMY DUODENECTOMY PANCREATICO JEJUNOSTOMY CHOLECYST JEJUNOSTOMY GASTRO JEJUNOSTOMY		P.O. WOUND INFECTION	WELL 1 YEAR
:ASE 6. S.H. 3.363096 19 YRS. F	PAINLESS JAUNDICE, INTER- MITTENT 8 WKS. NO WEIGHT LOSS P.E. JAUNDICE	CARCINOMA OF AMPULLA OF VATER	1ST. ADMISSION EXCISION AMPULLARY CARCINOMA 2ND. ADMISSION 2 MOS. LATER RADICAL PANCREATICO DUODENECTOMY PANCREATICO JEJUNOSTOMY CHOLEDOCHO JEJUNOSTOMY GASTRO JEJUNOSTOMY		NONE	WELL 3 MONTHS
:ASE 7. W.M. 3.376663 19 YRS. M	EPIGASTRIC FULNESS 2 MOS. WEIGHT LOSS 20 LBS. P.E. PRIMARY TUMOR	CARCINOMA OF STOMACH WITH EXTEN- SIONS TO HEAD OF	SUBTOTAL GASTRIC RESECTION PARTIAL PANCREATIC RESECTION DUODENECTOMY PANCREATICO JEJUNOSTOMY CHOLEDOCHO JEJUNOSTOMY		NONE	WELL 2 MONTHS

Figura 18: Gráfica de los 7 pacientes a los que el cirujano Charles G. Child III les realizó una DPC con diferentes reconstrucciones. Evaluación postoperatoria (254).

Un metaanálisis reciente del equipo de Klaiber *et al.* (255) tras evaluar 3 estudios aleatorizados (pero con escaso número de pacientes) y 4 estudios controlados, concluyó que no hay diferencias en morbilidad ni mortalidad postoperatoria entre una única asa (Child) o dos asas (Y-de-Roux), evidenciando únicamente una duración más prolongada en la cirugía de la doble asa.

En este momento cabe destacar la aportación de Christopher Heinrich Braun (1847-1911), cirujano alemán que en 1893 introdujo una anastomosis entérica entre las asas eferentes y aferentes post gastroenterostomía para intentar disminuir la gastritis por reflujo alcalino y los vómitos biliares tras la cirugía gástrica (Figura 19). Hochwald *et al.* (256), en un estudio comparativo realizado en 2010, confirmaron por primera vez el beneficio de asociar una anastomosis entero-entérica a una DPC tipo Whipple con reconstrucción en una única asa tipo Child. Sus resultados presentaron una

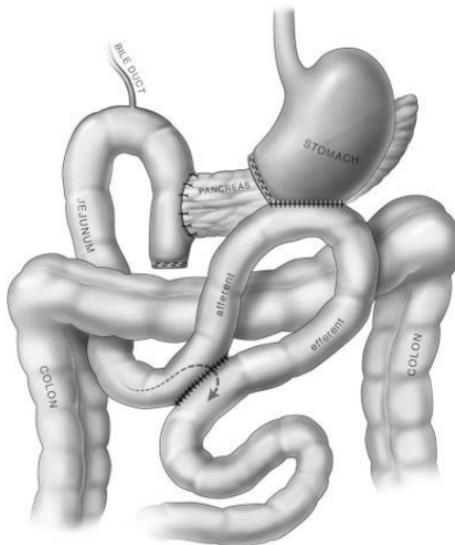


Figura 19: Representación de una DPC en reconstrucción en Child añadiendo la entero-enteronastomosis tipo Braun. (256)

mejora en el enlentecimiento del vaciamiento gástrico y por ello un inicio más temprano de la tolerancia a la ingesta. Un metaanálisis que evaluó 10 estudios retrospectivos que asociaban la anastomosis de Braun, confirmó estos hallazgos con una reducción de la morbilidad postoperatoria general, eso sí, con un tiempo operatorio más prolongado (257).

Otro metaanálisis más reciente, publicado en el *Langenbeck's Arch* en 2019 (253), evaluó los distintos métodos de reconstrucción actuales: Child, Child + Braun e Y-de-Roux tras una PP. Evaluaron 19 estudios y concluyeron que ninguno de los 3 tipos de reconstrucciones presentaba diferencias en mortalidad (Figura 20). En relación con las complicaciones postoperatorias, sí objetivaron una reducción en la reconstrucción tipo Child+Braun, sobretodo en cuanto a la reducción de la fistula pancreática clínicamente relevante, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico clínicamente relevante y en la estancia hospitalaria (aunque esta última no fuese estadísticamente significativa). Por el contrario, también fue la reconstrucción que presentó un tiempo operatorio más prolongado.

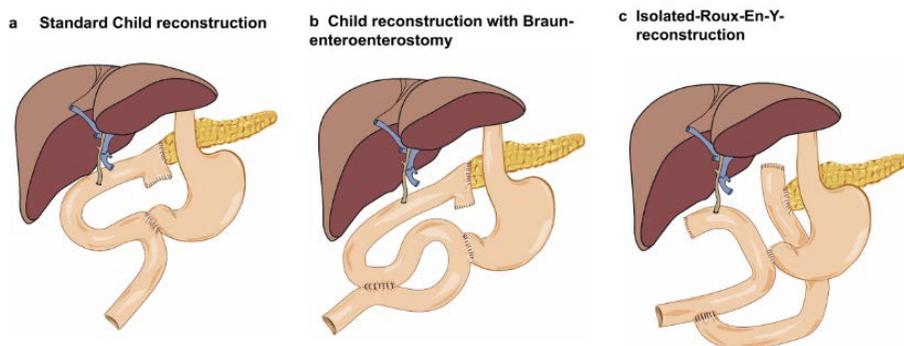


Figura 20: Imagen de las 3 opciones de reconstrucción. a) en una única asa o Child b) en Child asociando enteroentero anastomosis tipo Braun y c) En dos asas o Y-de-Roux (253).

4.2.3. Anastomosis

La DPC requiere de 3 anastomosis complejas: una anastomosis pancreaticoentérica, una GY y otra bilioentérica.

Es bien sabido que la complicación más temida es la fístula pancreática postoperatoria (FPP) y que en su desarrollo existen múltiples factores que influyen además del tipo de anastomosis como son: la consistencia del páncreas, el tamaño del ducto pancreático, la obesidad, la grasa peripancreática/perivisceral o páncreas graso, la diabetes, la edad y el sexo (258)(259)(260)(261). También se han relacionado otros factores como la transfusión sanguínea o la hemorragia intraoperatoria que en un estudio multicéntrico se correlacionaron con un aumento de FPP grado C (262). Así que, en ocasiones es necesario adecuar la técnica quirúrgica a las características del paciente (263)(264) para intentar disminuir al máximo la morbilidad postoperatoria.

4.2.3.1. *Anastomosis pancreática: Pancreaticoyeyunostomía (PY) o Pancreaticogástrica (PG)*

La FPP clínicamente relevante [grados B y C en la definición del ISGPS (265)] sigue siendo la principal preocupación relacionada con la cirugía pancreática por ser la complicación más problemática después de una DPC. Según la clasificación utilizada y el tipo de centro hospitalario, la tasa puede oscilar entre el 2 y el 50% (259)(266)(267)(268)(269)(270) con una mortalidad relacionada de entre un 3 y un 8% (34)(271)(272). Así el manejo del remanente pancreático mediante una anastomosis entero-pancreática es

directamente proporcional a la incidencia y gravedad de la FPP. Hay descrita una puntuación de riesgo de fístula que parece ser útil para predecir la FPP e intentar adecuar la cirugía al paciente (263).

Existen múltiples estudios que intentan relacionar el uso de estrategias complementarias como los análogos de la somatostatina o la colocación de *stents* en el conducto pancreático en la prevención de la FPP. En una última revisión del ISGPS (273) parece que la colocación de un *stent* no tiene una clara influencia sobre la FPP grave, pero los análogos de la somatostatina sí parece que podrían disminuir las complicaciones postoperatorias aunque no la mortalidad.

Pero el debate sigue siendo el mismo, ¿Cuál es la anastomosis páncreatico-entérica más adecuada en cada paciente y cuál la que puede producir una menor tasa de complicaciones? En el metaanálisis realizado por el ISGPS en 2016 sobre estudios aleatorizados que comparaban PG con PY y en el que ya se incluyen 17 metaanálisis previos (273), se sugiere que la PG produce menor tasa de fístulas pancreáticas clínicamente relevantes y por ello debería ser la anastomosis recomendada, (266)(274)(275)(276), pero el riesgo de hemorragia postoperatoria es mayor (14)(277). Por el contrario, otros estudios como el estudio aleatorizado multicéntrico alemán RECOPANC (278), no objetivaron diferencias en la tasa de FPP clínicamente relevante entre PG y PY. En el ensayo RECOPANC aportaban eso sí, una idea interesante en la discusión sobre el uso de la PG en cirujanos junior HBP. En el estudio se objetivó que, en los cirujanos con más experiencia, las tasas de FPP entre las dos técnicas eran similares, pero no así en los cirujanos menos expertos, en los que el porcentaje de FPP era

menor con la PG, aunque sin ser resultados estadísticamente significativos. Suponían que la PG podría ser una buena técnica inicial para cirujanos HBP junior, por ser más fácil su reproducibilidad sobre todo en páncreas blandos.

Lo cierto es que ninguna de las variaciones técnicas descritas hasta la fecha sobre la anastomosis PY o PG ha demostrado clara superioridad. Ya ha quedado claro que los ensayos aleatorios y metaanálisis producen resultados contradictorios, probablemente relacionados con sesgos y una marcada heterogeneidad en los estudios (273). En lo que parece que hay más consenso es en la no utilización del sellado del muñón pancreático por presentar una elevada tasa de complicaciones postoperatorias, especialmente de FPP (269) y aumento de diabetes post quirúrgica (279), aunque haya grupos que siguen apostando por esta técnica en pacientes con elevado riesgo de FPP. Faltan sin duda estudios prospectivos aleatorizados que aporten más evidencia para la utilización de los productos sellantes (280).

Cabe destacar pero, que sin consenso internacional, parece que la PY sigue siendo hoy día la más utilizada sobretodo en centros de alto volumen (255)(263)(281). De entre todos los tipos de PY, los más comunes son; el tipo Cattell-Warren o ducto mucosa (282) y el tipo Blumgart (158), descrito en el año 2000 como una anastomosis también ducto-mucosa pero añadiendo puntos en “U” para crear una doble capa con el parénquima pancreático o la tipo invaginante. Una cuarta opción, descrita por Peng *et al.* (283) en 2004, aunque inicialmente fue muy prometedora por no presentar fístula pancreática en ninguno de los pacientes de la serie analizados (un total de 227 pacientes consecutivos) (273), en la mayoría de los centros no ha terminado de incorporarse dentro de la práctica habitual. En la Figura 21

se esquematizan los 5 tipos de anastomosis pancreático-entéricas más utilizadas (Figura 21).

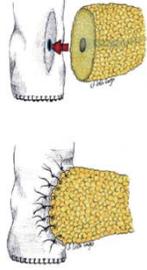
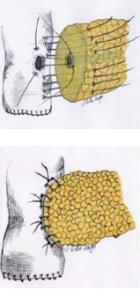
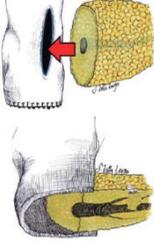
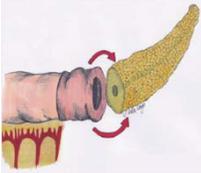
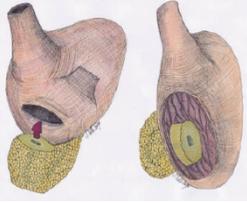
ANASTOMOSIS PANCREATICO-ENTÉRICAS (Guía Cirugía Biliopancreática AEC)		
PY - Cattell-Warren (ducto-mucosa) (282)	PY – Blumgart (ducto-mucosa)(284)	PY – Invaginante
		
PY – Peng. Binding anastomosis (283)	PG	
	Menor tasa de FP Mayor tasa de hemorragia post-pancreatectomía	

Figura 21: Resumen de las anastomosis más frecuentes pancreático-entéricas. Imágenes de la Guía de Cirugía Biliopancreática de la Asociación Española de Cirugía. Edición 2018.

De todos los metaanálisis publicados y nombrados anteriormente no se ha podido establecer de forma fidedigna, con una evidencia nivel I, la superioridad de una técnica respecto la otra en la realización de la DPC (273)(285). Cabe destacar pero, una tendencia objetivada en algunos grupos

hacia una tasa menor de FPP en general y también de su gravedad con la realización de la anastomosis tipo Blumgart (284)(286)(287).

Actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo aleatorizado que compara las anastomosis tipo Catell-Warren y Blumgart en la PY (PANastar trial) (288) que quizás pueda aportar algo de luz en esta incertidumbre que sigue latente en la reconstrucción de la DPC.

Por último destacar como tras el auge de los AMI se han ido adaptando las diferentes anastomosis para ser realizadas de forma mínimamente invasiva (289), criterio que tendrá que tenerse en cuenta en los próximos estudios comparativos sobre tipos de anastomosis.

4.2.3.2. *Anastomosis entérica: gastroyeyunal o duodenoyeyunal*

Posteriormente a la anastomosis pancreática se suele realizar la reconstrucción entérica de forma retrocólica o antecólica. Aunque en sus inicios Allen O. Whipple realizó algunas anastomosis duodenoyeyunales para la reconstrucción de la DPC, actualmente esta opción se encuentra en desuso, realizando de forma habitual una GY. Las GY se pueden realizar de múltiples formas: una de ellas es el tipo Billroth II que consiste en realizar la anastomosis GY a unos 50cm en sentido distal a la anastomosis biliar. Utiliza la porción inframesocólica de la misma asa yeyunal que se sube hacia el estómago en posición antecólica. A dicha anastomosis se puede asociar una anastomosis laterolateral yeyuno-yeyunal en omega de Braun entre el asa aferente y la eferente para evitar el reflujo biliar al remanente gástrico.

En un estudio retrospectivo con un gran número de pacientes, 400 en cada brazo, se comparó el enlentecimiento del vaciamiento gástrico (EVG) según

si la GY era realizada de forma antecólica o retrocólica. Los resultados fueron significativos a favor de una anastomosis antecólica en términos de un menor EVG y estancia hospitalaria (290). Siguiendo la misma línea, en una revisión sistemática realizada por el grupo de Ugo Broggi se observó que la DPC con PP y anastomosis GY antecólica era la opción más utilizada en todos los estudios (39). En contraposición, en la revisión de la Cochrane de 2016 no se objetivaron diferencias entre la realización de la anastomosis de forma antecólica o retrocólica. Destacar pero, que todos los estudios presentaban algún sesgo, siendo muy escasa su validez estadística (291).

4.2.4. Técnicas mínimamente invasivas en la DPC

El desarrollo tecnológico actual nos ha permitido, en general y en el ámbito de la medicina en particular, acercarnos no solo a una perfección y eficiencia impensables únicamente con habilidades humanas sino también a la búsqueda de la excelencia investigadora. Sin embargo, la heterogeneidad entre centros y de la pericia quirúrgica de los equipos quirúrgicos hace que los resultados sean dispares. Mientras algunos estudios que han evaluado la cirugía mínimamente invasiva han podido demostrar algún tipo de mejora en la realización de una DPC mediante AMI (267), otros han puesto en duda algunos de estos beneficios (292).

4.2.4.1. *Laparoscópica*

La primera DPC laparoscópica fue descrita en 1994 por el equipo canadiense de Michael Gagner (36) obteniendo buenos resultados. Dos años más tarde, en contraposición, Cushieri *et al.* (293) publicaron sus resultados nada favorables con la rotunda conclusión de que la DPC laparoscópica era una técnica inviable. Esta dicotomía, con algunos matices, todavía continúa hoy.

Cabe destacar que desde entonces ha habido un claro avance en las estrategias preoperatorias como el programa *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) (294)(295), así como en la evolución de las técnicas quirúrgicas y en la mejoría de los cuidados postoperatorios.

La DPC laparoscópica presenta varias dificultades añadidas en comparación con otras técnicas como son la localización retroperitoneal del páncreas, una compleja reconstrucción mediante 3 sofisticadas anastomosis (GY, HY y PY/PG) y la proximidad del páncreas a grandes vasos; como la vena porta y la arteria mesentérica superior. Pese a ello, a la inquietud e incerteza inicial en el desarrollo de la técnica quirúrgica y todas las dudas en el beneficio real de su aplicabilidad se ha ido revirtiendo para ir la considerando como un procedimiento seguro, factible, reproducible, sin inferioridad en términos oncológicos ni postoperatorios (39)(296)(297)(298). Durante esta última década, han sido múltiples los estudios publicados con resultados parecidos en la equivalencia postoperatoria y con una mejoría en relación con la estancia hospitalaria a favor de la DPC laparoscópica respecto la abierta. Los primeros estudios fueron en su mayoría no aleatorizados, unicéntricos

y desarrollados por un único cirujano (292)(299)(300)(301), lo que impedía extraer conclusiones sólidas y generalizables. Uno de los primeros estudios comparativos retrospectivos fue realizado en 2010 por el grupo de Kendrick *et al.* (302) en la Mayo Clinic donde se analizaron 65 DPC laparoscópicas obteniendo unos resultados favorables tanto por lo que respecta a una recuperación postoperatoria más rápida, una menor estancia hospitalaria y por ello la posibilidad de iniciar tratamiento quimioterápico adyuvante de forma precoz. Esta característica fue analizada en 2014 por el mismo grupo, objetivando un período libre de enfermedad más prolongado pero sin que ello repercutiera en la supervivencia global (302). Es por ello que algunos grupos, ante la posibilidad de iniciar el tratamiento adyuvante de forma precoz empiezan a promover la laparoscopia (35) sabiendo que a día de hoy no hay estudios reales que demuestren paralelamente un aumento en la supervivencia global. Estos resultados auguran un futuro esperanzador y beneficioso para los pacientes.

En 2017 el grupo de Palanivelu *et al.* (303) en India, publicó el primer estudio aleatorizado entre la DPC laparoscópica y la DPC abierta en tumores periampulares. Sus resultados demostraron una mejoría en cuanto a estancia hospitalaria en el grupo de DPC laparoscópica, resultados oncológicos no inferiores con una morbilidad y una mortalidad postoperatorias comparables entre ambos grupos. Tras publicarse estos resultados aumentó sin duda el interés por este procedimiento. En 2018 se publicó finalmente el primer estudio randomizado; PADULAP (304), entre DPC laparoscópica *versus* abierta en todo tipo de tumores que requiriesen una DPC. Este estudio es el que forma parte de la presente tesis (ver apartado Parte III). Existe un tercer estudio aleatorizado publicado en 2019 por un equipo holandés con el nombre LEOPARD-2 (305). Este estudio a diferencia de los dos anteriores fue un estudio multicéntrico (4 centros), aleatorizado en el que participaban

8 cirujanos laparoscopistas (306). El estudio tuvo que ser interrumpido antes de su finalización debido a un evento adverso grave no esperable. La experiencia quirúrgica en AMI y la curva de aprendizaje de los cirujanos incluidos en el estudio, así como el volumen anual de los centros podrían haber influido en los resultados de los 3 estudios.

Pero no debemos olvidar que la incorporación de la laparoscopia en la patología pancreática durante los inicios de la formación quirúrgica es indudablemente compleja con una elevada tasa de conversión y un tiempo operatorio prolongado en cirugías ya de por sí largas. Las conversiones, definidas como toda cirugía que cambie el abordaje establecido inicialmente, se dividen claramente en dos tipos: la urgente por hemorragia no controlable mediante el abordaje inicial y por perforación de víscera hueca o las planificadas debido a dificultad técnica o dudas en una posible infiltración tumoral profunda que dificulta su valoración y/o exéresis. Fue durante la primera Conferencia de Consenso Internacional en 2016 (15)(16) que se desestimó la inclusión del término “híbrido” a las descripciones quirúrgicas por ser un término que no permite discernir entre procedimientos como “*handport*” o conversión. Por ello se consensuó, a diferencia de otras técnicas laparoscópicas en otros ámbitos, evitar una posible confusión terminológica en cirugía pancreática laparoscópica (15).

La tasa de conversión en la DPC laparoscópica oscila mayoritariamente entre el 10-20%, pudiendo llegar a tasas de hasta 40 (39)(43)(307) debido principalmente a la invasión venosa de la vena porta, a la hemorragia intraoperatoria y a la invasión tumoral que no puede garantizar márgenes postoperatorios libres. Hay otros factores que se han demostrado ser también factores de riesgo de conversión, como la grasa perivisceral y

peripancreática (308) y no tanto el IMC (258)(309)(310) y los episodios previos de pancreatitis aguda (299).

Por otra parte, el momento en que se encuentra el cirujano (el “factor humano”) en la curva de aprendizaje del procedimiento es aún un elemento importante de mención y análisis por la influencia que adquiere en la conversión. Así cuanto más experiencia tiene el cirujano, menor tasa de conversión (309). Es por ello que estudios recientes muestran, después de sobrepasar la curva de aprendizaje, conversiones de entre 4,8 y 17 % (31)(301).

Pero a pesar de su complejidad y de su pronunciada curva de aprendizaje la DPC laparoscópica está cada vez más aceptada, popularizándose en la última década (34) con un aumento del 50 % en 2016, a nivel mundial (39)(271). Después de superar la curva de aprendizaje, la cirugía pancreática laparoscópica no conlleva más complicaciones postoperatorias, ni de mortalidad (34)(41) y no es inferior en cuanto a los resultados oncológicos (302)(307)(311). De ahí la importancia del análisis interno sobre la curva de aprendizaje en cada centro. Es posible reducir la curva de aprendizaje de la DPC laparoscópica cuando la experiencia del cirujano se complementa con otros procedimientos laparoscópicos (como la cirugía hepática, la cirugía compleja de la vía biliar, la cirugía bariátrica o gástrica y otras resecciones pancreáticas) (43). Otra forma para reducir la curva de aprendizaje pudiera ser la reproducción virtual o con animales de los diferentes procedimientos laparoscópicos complejos (28).

Hasta la fecha se han realizado múltiples estudios para discernir el número necesario de procedimientos quirúrgicos para superar la curva de aprendizaje, con una gran variabilidad en los resultados (10-80) (43). Ello

puede ser cirujano dependiente, pero lo que sí debemos destacar es que una vez superada la curva y con habilidad técnica suficiente es posible realizar una DPC laparoscópica con resecciones vasculares de forma segura (312).

Hace aproximadamente 40 años nació la idea de la centralización quirúrgica para obtener mejores resultados, sobretodo en relación a la mortalidad y morbilidad en cirugías complejas (313). Desde entonces la cuestión sigue en pie, ¿es realmente necesaria la centralización? Y si lo es, ¿Cuál es el número de casos que permite definir un centro de alto volumen? Es conocida la relación entre la mortalidad postoperatoria tras una DPC y el volumen del centro hospitalario, sobretodo en esos centros no especializados en cirugía pancreática (314)(315)(316), pero ¿cuál es el número óptimo de cirugías pancreáticas para definirse como centro de alto volumen? No existe hoy día un consenso internacional (317). Hay centros que aceptan las 10 DPC como alto volumen (34)(39), otros alrededor de 20 (318) y hasta 50 en un reciente metaanálisis japonés (316). En Inglaterra en la última revisión retrospectiva aceptaban >35 DPC anuales para definir un centro de alto volumen y entre 35-60 de muy alto volumen (317). Esta heterogeneidad demasiado evidente en los valores de corte hace que los estudios sean difícilmente comparables. Este es un tema que probablemente en las próximas reuniones internacionales de la IHPBA deberá ser tratado y finalmente establecido.

4.2.4.2. Robótica

En el año 2003 se publica la primera pancreatometomía distal robótica (ver apartado 2.3.) y la primera serie de cirugía robótica pancreática por Giulianotti *et al.* (62), hecho que demuestra de forma incuestionable la difusión del robot quirúrgico. En 2010 el equipo de Kendrick *et al.* en la

Clínica Mayo, publicó una serie de DPC laparoscópica, 8 de las cuales fueron realizadas con robot de forma asistida en la fase reconstructiva (300), poniendo énfasis en el aumento de precisión técnica con el uso del robot.

En 2012 un grupo holandés publicó una revisión sistemática (65) específicamente de cirugía pancreática robótica. De los 8 estudios prospectivos no controlados evaluados, 3 estuvieron particularmente centrados en la DPC y otros 2 compararon todo tipo de cirugías pancreáticas robóticas (319)(320). Sus resultados fueron una tasa de conversión del 16,4%, de complicaciones del 38,9%, de los que un 26% fue una FPP (sin especificar su gravedad). La mortalidad fue del 3,8%.

En 2017, tan solo 5 años después de la revisión holandesa, se publicó una nueva revisión sistemática (321) que demostró un incremento de los estudios retrospectivos de un 150%. Se realizó el análisis de 15 estudios retrospectivos no aleatorizados que analizaban la DPC robótica con la abierta. Sus resultados fueron los mismos que se habían demostrado previamente: un mayor tiempo operatorio con una tasa menor de hemorragia perioperatoria, una estancia hospitalaria disminuida, igualdad en términos de complicaciones postoperatorias y mortalidad, y finalmente, en general, igualdad en términos de resección oncológica (322)(323). Las conversiones variaban entre el 5 y el 18% según el estudio analizado (267)(292).

A día de hoy, a diferencia de la DPC laparoscópica en la que ya disponemos de 3 estudios aleatorizado finalizados (uno de ellos forma parte de esta tesis doctoral) (324), aún no existe ningún estudio comparativo aleatorizado prospectivo de DPC robótica vs abierta. El grupo holandés antes

mencionado, especialista en la centralización y en capitanear estudios multicéntricos internacionales ha empezado el reclutamiento de pacientes para completar un ensayo clínico multicéntrico, randomizado entre DPC robótica y DPC abierta, del que esperamos hallar respuestas a algunas preguntas que se plantean acerca de los AMI en la DPC.



PARTE II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





1. HIPÓTESIS

1. El tratamiento escalonado (*step-up approach*) y el uso de abordajes mínimamente invasivos en el tratamiento de la pancreatitis aguda moderadamente-grave y grave ¿permiten mejorar la evolución de los pacientes y reducir su mortalidad?

 2. La implementación de una técnica como la DPC laparoscópica es compleja y se han cuestionado sus posibles ventajas. En este escenario se han planteado las siguientes cuestiones:
 - 2.1. La fistula pancreática es la complicación postoperatoria más temida tras una DPC, por su frecuencia y gravedad. La anastomosis pancreaticoyeyunal tipo Blumgart se ha convertido en una de las técnicas de referencia ¿Es posible modificar esta técnica para ser realizada por vía laparoscópica manteniendo los resultados?

 - 2.2. La cirugía laparoscópica en el ámbito de la cirugía general ha demostrado claros beneficios postoperatorios para los pacientes ¿Se pueden reproducir estos resultados en la DPC laparoscópica?

 - 2.3. La DPC, realizada tanto por abordaje abierto como laparoscópico, es una intervención quirúrgica técnicamente muy compleja ¿Qué número de procedimientos se precisan para asegurar el aprendizaje de la DPC laparoscópica?
-

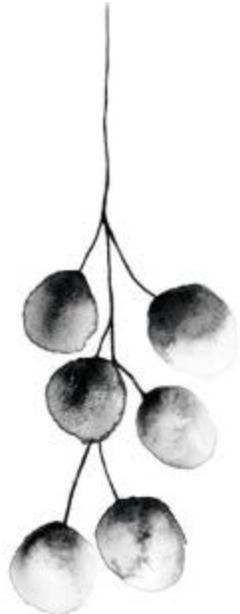
2. OBJETIVOS

1. El objetivo de la primera parte del trabajo fue analizar de forma retrospectiva los cambios en el tratamiento de las pancreatitis agudas graves a partir de 2010 mediante el uso del tratamiento escalonado (*step-up approach*) junto con los abordajes mínimamente invasivos y compararlo con el manejo clásico realizado con anterioridad.

 2. El segundo objetivo del trabajo fue analizar los resultados postoperatorios de la DPC laparoscópica:
 - 2.1 En primer lugar, analizar los resultados de la técnica Blumgart modificada para ser realizada por vía laparoscópica en la realización de una pancreaticoyeyunostomía.

 - 2.2 En segundo lugar, comparar los resultados postoperatorios en un estudio randomizado entre dos grupos de pacientes sometidos a una DPC mediante abordaje laparoscópico o abierto convencional.

 - 2.3 Por último, determinar el número de casos de DPC laparoscópica que se necesita para superar la curva de aprendizaje en base a diferentes criterios.
-

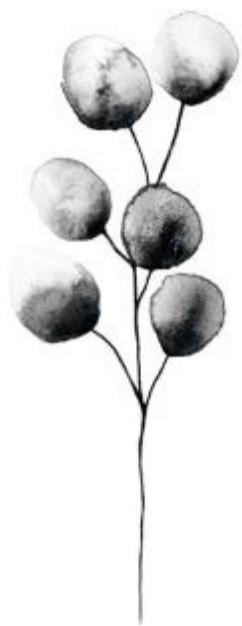


PARTE III – A

RESULTADOS

ABORDAJES MÍNIMAMENTE INVASIVOS EN LA PANCREATITIS AGUDA





Artículo 1

MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN THE ERA OF STEP-UP APPROACH FOR TREATMENT OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS.

Olga Morató, Ignasi Poves, Lucas Ilzarbe, Aleksandar Radosevic, Antonia Vázquez-Sánchez, Juan Sánchez-Parrilla, Fernando Burdío, Luís Grande.

International Journal of Surgery, 2018;5(1):164-9

IF: 2.7

ABSTRACT:

Objectives: To assess the minimally invasive surgery into the step-up approach procedures as a standard treatment for severe acute pancreatitis and comparing its results with those obtained by classical management.

Methods: Retrospective cohort study comparative with two groups treated over two consecutive, equal periods of time were defined: group A; classic management with open necrosectomy from January 2006 to June 2010, and group B; management with the step-up approach with minimally invasive surgery from July 2010 to December 2014.

Results: In group A, 83 patients with severe acute pancreatitis were treated, of whom 19 underwent at least one laparotomy, and in 5 any minimally invasive surgery. In group B, 81 patients were treated: minimally invasive surgery was necessary in 17 cases and laparotomy in 3. Among operated patients, the time from admission to first interventional procedures was significantly longer in group B (9 days vs. 18.5 days; $p=0.042$). There were no significant differences in Intensive Care Unit stay or overall stay: 9.5 and 27 days (group A) vs. 8.5 and 21 days (group B). Mortality in operated patients and mortality overall were 50% and 18.1% in group A versus 0% and 6.2% in group B ($p < 0.001$ and $p=0.030$).

Conclusions: The combination of the step-up approach and minimally invasive surgery algorithm is feasible and could be considered as the standard of treatment for severe acute pancreatitis. The mortality rate deliberately descends when it is used.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

1.1. Recogida de datos y diseño del estudio

En Julio de 2010, y tras la publicación de los resultados del estudio PANTER, en nuestro centro se adoptó como estándar para el tratamiento de las pancreatitis agudas el algoritmo por etapas (*step-up approach*) juntamente con el uso de AMI. Aunque antes de la estandarización algunos pacientes habían sido tratados con AMI, no fue formando parte explícita del algoritmo por etapas.

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo y se compararon los resultados obtenidos en dos grupos de pacientes tratados consecutivamente tras el diagnóstico definitivo e inequívoco de las PAG según las recomendaciones de Atlanta modificadas de 2012. Los pacientes con pseudoquistes pancreáticos, aún y siendo tratados mediante AMI, se consideraron complicaciones tardías de la PA y no fueron incluidos en el estudio.

Se establecieron dos grupos separados tanto por protocolo de actuación como por temporalidad. En el Grupo A se incluyeron 24 pacientes tratados mediante cirugía convencional desde el 1 de enero de 2016 hasta el 30 de junio de 2010. En el Grupo B, también durante un período de 54 meses, desde el 1 de Julio de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2014 se incluyeron 20 pacientes intervenidos mediante el uso de AMI formando parte del algoritmo por etapas.

Todos los pacientes fueron atendidos por un equipo multidisciplinar especializado en PAG y en ambos períodos se utilizó el mismo protocolo interno hospitalario. La diferencia entre ambos grupos fue que la cirugía urgente en el Grupo A fue realizada mayoritariamente por cirujanos de urgencias según su criterio. Por el contrario, en el Grupo B, la indicación y los procedimientos quirúrgicos fueron realizados casi en su totalidad por cirujanos de la unidad de cirugía pancreática, casi siempre de forma semi-programada.

1.2. Variables analizadas

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, etiología de la PA, días previos a la cirugía, días de estancia en la UCI, días de estancia total, presencia o ausencia de infección de la necrosis, mortalidad o no a los 90 días y la necesidad o no de intervención quirúrgica. De las intervenciones se analizó tanto el tipo como el número de reintervenciones necesarias.

1.3. Técnicas quirúrgicas

Definidas en el apartado 3.3 de la Introducción.

1.4. Estudio estadístico

La recogida de datos y el análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el programa SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA). En el análisis estadístico descriptivo de los resultados los parámetros se expresaron como medias y desviaciones estándar, como números y porcentajes o como medianas y percentiles si los intervalos de confianza eran muy amplios. Las

variables cualitativas se compararon utilizando el test de Chi-cuadrado y las variables continuas con el test T de Student. Previamente se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución de las variables. En variables no paramétricas o con $n < 30$, el test utilizado fue Fisher y la U de Mann-Whitney en variables cualitativas o cuantitativas respectivamente. Las diferencias se aceptaron como estadísticamente significativas con un p valor inferior a 0,05.

1. RESULTADOS

Los dos grupos analizados (A y B) fueron comparables al no presentar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características generales analizadas (Tabla 1 del artículo). En el grupo A, el tiempo entre el ingreso y la primera intervención quirúrgica fue significativamente menor con una mediana de 9 días, aunque muchos de ellos fueron intervenidos en las primeras 48 horas. Por el contrario, en el Grupo B el tiempo entre el ingreso y la primera intervención fue de casi 20 días. Ninguno de los pacientes del Grupo B que se sometió a un procedimiento quirúrgico murió, por lo que la mortalidad en el Grupo B fue significativamente menor que en el Grupo A. En el Grupo A hubo una tasa de mortalidad significativamente superior en el subgrupo de PAG estériles donde la mortalidad en los pacientes intervenidos fue del 67% versus el 44% en el subgrupo de las PAG infectadas.

En el Grupo A hubo un uso más extenso de laparotomías, siendo el procedimiento de elección (Figura 22). En cambio, en el grupo B mayoritariamente fueron AMI, de los que el más utilizado fue el retroperitoneal o VARD, seguido del drenaje percutáneo [como único tratamiento (29%)] y finalmente el abordaje transperitoneal (Figura 23).

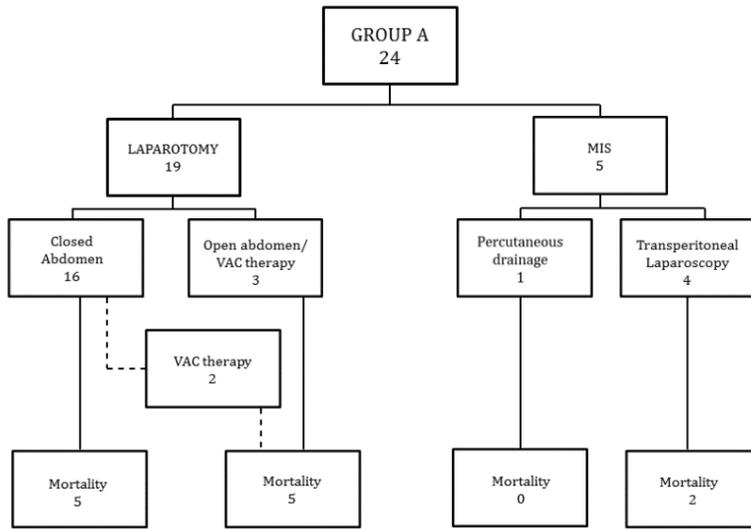


Figura 22: Procedimientos realizados en el Grupo A

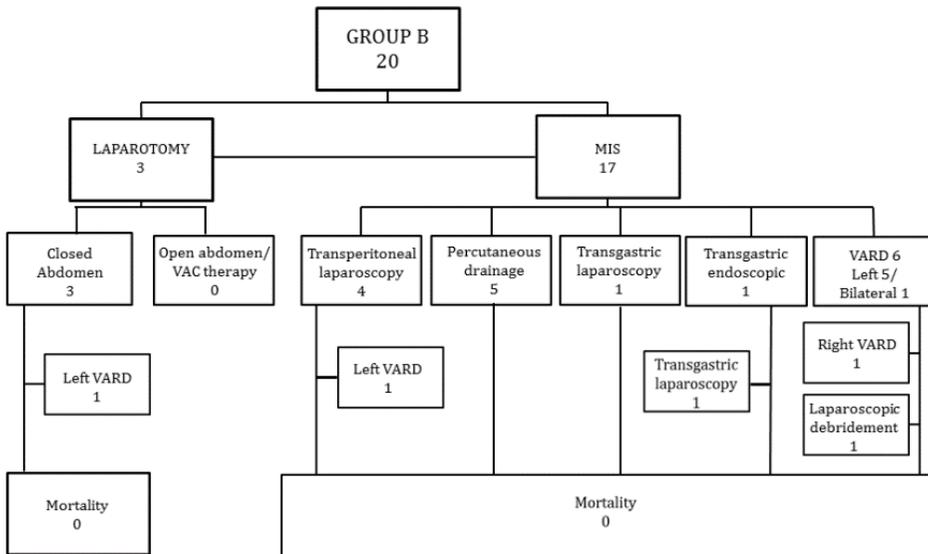


Figura 23: Procedimientos realizados en el Grupo B

Aunque en ambos grupos fue necesaria la realización de más de un procedimiento quirúrgico, en el Grupo A más de la mitad de los pacientes requirió una reintervención (52%) en comparación al 33% en el Grupo B. Las 3 laparotomías que se realizaron en el Grupo B fueron por isquemia y complicaciones intrabdominales concomitantes que requirieron de revisión y fueron cirugías multiorgánicas. Pese a ello estos 3 pacientes fueron tratados mediante el protocolo estandarizado del *step-up approach*.

A pesar de presentar claras diferencias en la mortalidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la estancia hospitalaria tanto en cómputo general como de forma específica durante su estancia en UCI.

2. CONCLUSIONES:

Los pacientes que desarrollan un cuadro de PAG deberían ser tratados de forma individualizada por un equipo multidisciplinar en especial dedicación a la cirugía pancreática. El algoritmo que utiliza la combinación de los AMI con el abordaje por etapas (*step-up approach*) es factible una vez contrastada una reducción drástica de la tasa de mortalidad y tendría que ser considerado hoy día el tratamiento estándar.



Original Research

Minimally invasive surgery in the era of step-up approach for treatment of severe acute pancreatitis



Olga Morató^{a,*}, Ignasi Poves^a, Lucas Ilzarbe^b, Aleksandar Radosevic^c, Antonia Vázquez-Sánchez^d, Juan Sánchez-Parrilla^c, Fernando Burdío^a, Luis Grande^a

^a Unit of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Autonomous University of Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^b Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^c Department of Radiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^d Intensive Care Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Minimally invasive surgery
Pancreatic necrosectomy
Pancreatic necrosis
Severe acute pancreatitis
Step-up approach pancreatitis

ABSTRACT

Objectives: To assess the minimally invasive surgery into the step-up approach procedures as a standard treatment for severe acute pancreatitis and comparing its results with those obtained by classical management.

Methods: Retrospective cohort study comparative with two groups treated over two consecutive, equal periods of time were defined: group A, classic management with open necrosectomy from January 2006 to June 2010; and group B, management with the step-up approach with minimally invasive surgery from July 2010 to December 2014.

Results: In group A, 83 patients with severe acute pancreatitis were treated, of whom 19 underwent at least one laparotomy, and in 5 any minimally invasive surgery. In group B, 81 patients were treated: minimally invasive surgery was necessary in 17 cases and laparotomy in 3. Among operated patients, the time from admission to first interventional procedures was significantly longer in group B (9 days vs. 18.5 days; $p = 0.042$). There were no significant differences in Intensive Care Unit stay or overall stay: 9.5 and 27 days (group A) vs. 8.5 and 21 days (group B). Mortality in operated patients and mortality overall were 50% and 18.1% in group A vs 0% and 6.2% in group B ($p < 0.001$ and $p = 0.030$).

Conclusions: The combination of the step-up approach and minimally invasive surgery algorithm is feasible and could be considered as the standard of treatment for severe acute pancreatitis. The mortality rate deliberately descends when it is used.

1. Introduction

Acute pancreatitis (AP) remains a serious public health problem in Western countries [1], with an incidence that has increased to 13–14 cases per 100,000 people per year [2–4]. Although most cases are mild and self-limiting [5], mortality in severe acute pancreatitis (SAP) remains high, exceeding 3000 deaths annually in the US [1]. Classically, infection of pancreatic necrosis was considered an absolute indication for urgent surgical debridement, even so mortality rates could reach up to 25–40% [6,7], a percentage that was reduced with medical treatment [8].

When organ failure (OF) and infected pancreatic necrosis are both present it indicates extremely severe disease or critical acute pancreatitis. The main risk factor for death is the infection of pancreatic

necrosis and the relative risk of mortality doubles when it includes OF [9,10]. Therefore, currently the main indication for surgical treatment in SAP remains the infection of pancreatic or peripancreatic necrosis, especially if associated with OF [11].

However, the diagnosis of infected necrosis alone is not an absolute indication for surgical treatment [12,13]. Conventional open necrosectomy (ON) is associated with a high rate of postoperative complications, reoperations and mortality, as well as a high rate of postoperative diabetes [14–17]. The earlier the surgery is performed during the evolution of the disease, the poorer the results [16,18] and, in fact, surgical treatment has proved insufficient for adequate control of the systemic inflammatory response in early stages of SAP [16,19,20]. Nevertheless, if surgical debridement is performed at a late stage, the reoperation rate is lower and the results are highly improved [9,18,21].

* Corresponding author. Department of Surgery, Autonomous University of Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.

E-mail addresses: 97896@parcdesalutmar.cat (O. Morató), 97015@parcdesalutmar.cat (I. Poves), 95998@parcdesalutmar.cat (L. Ilzarbe), CRC0710@parcdesalutmar.cat (A. Radosevic), 36293@parcdesalutmar.cat (A. Vázquez-Sánchez), 92266@parcdesalutmar.cat (J. Sánchez-Parrilla), 96999@parcdesalutmar.cat (F. Burdío), 94336@parcdesalutmar.cat (L. Grande).

<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.017>

Received 12 August 2017; Received in revised form 3 January 2018; Accepted 8 January 2018

Available online 01 February 2018

1743-9191/ © 2018 IJS Publishing Group Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

The step-up approach has shown that what matters is not the removal of the necrosis, but it is the control of the septic focus [22]. In cases of sterile SAP associated to persistent organ failure the results of surgery remain poor, so it is only considered in selected cases [11], basically when serious clinical deterioration is presented. The earlier and the more severe the onset of the OF, the worse the prognosis [14].

The various treatments in acute necrotising pancreatitis include the ON and minimally invasive surgery (MIS) have shown good results in both treatment strategies [23]. The use of the step-up approach with MIS in SAP is gaining popularity, and the procedure is currently an alternative to ON. Specialist groups routinely use it in over 90% of their patients, with good results [24,25], whereas when ON is managed by some selected expert groups it presents a mortality rate of only 12% [26,27].

The aim of our study is to evaluate the MIS into the step-up approach procedures as a standard method of managing SAP, comparing it with the classic conventional therapy and analysing the evolution of our results in the treatment of SAP.

2. Methods

In July 2010, we adopted the step-up approach/MIS treatment algorithm proposed by the Dutch Pancreatitis Study Group [22,28]. Since then we have attempted to apply this approach in all patients with SAP. Prior to July 2010 some selected patients had undergone MIS, but not as part of a formal treatment strategy.

We designed a retrospective comparative cohort study with two groups of consecutive patients treated with two different SAP management protocols:

- Group A (conventional therapy), from 1/1/2006 to 30/6/2010 (54 months): patients were treated in accordance with current recommendations for classic management of SAP [29,30].
- Group B (step-up approach-MIS), from 01/07/10 to 31/12/14 (54 months): patients were treated using MIS into the step-up approach strategy [22].

The work has been reported in line with the STROCSS criteria [31] and informed consent of treatment was obtained for every patient.

In both periods, the same recommendations were followed with regard to the use of prophylactic antibiotics, enteral nutrition, need for early ERCP and diagnosis by fine-needle aspiration puncture or blood cultures of the pancreatic/peripancreatic infection [13,32–34]. Although patients were managed by a specialist multidisciplinary team in both periods, in group A surgery was carried out as an emergency procedure by the surgeon on call, while in group B, as far as possible, surgery was performed on a semi-scheduled basis by a surgical team specialising in pancreatic surgery.

Only patients with definitive, unequivocal diagnosis of acute pancreatitis were enrolled in the study [32,33]. In addition, the disease had to be the primary or initial cause of admission to our centre, regardless of the etiology. Patients with clinical criteria (OF > 48 h. duration) and/or radiological criteria of severity according to the revised recommendations of Atlanta 2012 [35] were considered as SAP. Pancreatic pseudocyst was considered a late complication of the AP, so no cases were included in the study. We do not show the different scoring systems, although we use them routinely because the same initial clinical and radiological scores can develop a variety of clinical course of disease.

Variables analysed were: age, sex, etiology, days before surgery, Intensive Care Unit (ICU) stay, total stay, need for surgical intervention and type, number of reoperations, presence or absence of infected necrosis, and mortality.

3. Invasive procedures performed

In ON, the incision of choice was a bilateral subcostal laparotomy, and the technique of choice was necrosectomy and postoperative local lavage [29]. In some cases, in view of the intraoperative findings and at the discretion of the surgeon, the abdomen was left open with an ad vacuum therapy system. This system was especially used in re-operations, when the abdominal wall cannot be closed and to decompress and avoid compartment syndrome [36].

The MIS interventions were adapted to each patient. Five different types [37] were considered:

3.1. Percutaneous drainage (PD)

One or more percutaneous drains of at least 8 French are inserted under radiological guidance. The puncture site and route are previously agreed upon with the radiologist, taking into account the intended treatment strategy and bearing in mind the possibility of the need for surgery in the future.

3.2. Transperitoneal laparoscopic approach (TPLA)

A conventional laparoscopic approach is used to access the pancreatic sac via the gastric greater curvature. Debridement of the infected pancreatic/peripancreatic necrosis is performed if required and large caliber drains are then put in place.

3.3. Video-assisted retroperitoneal necrosectomy (VARD)

This procedure is performed as initially described by Horvath [38] and later popularized by van Santvoort [39]. At the end of the intervention, a large caliber drain is left in the debried area.

3.4. Laparoscopic transgastric drainage (TGLD)

Using a conventional laparoscopic approach, an anterior gastrostomy is performed, through which the area of retrogastric necrosis is located using laparoscopic ultrasounds. A posterior gastrostomy is performed for the evacuation of the infected necrosis into the stomach, and then the anterior gastrostomy is sutured.

3.5. Transgastric endoscopy drainage (TGED)

Through the stomach, two or more transgastric drains are inserted in the area of infected necrosis, which is located using endoscopic ultrasounds.

4. Statistical analysis

For the statistical analysis, SPSS 14.0 software was used. The results are presented as mean and standard deviations, as numbers and percentages or as median and percentiles when confidence intervals were too high. The qualitative variables were analysed with the chi-squared test and the continuous variables with the Student "t" test. For sample sizes below 30, Fisher's exact test and U the Mann-Whitney test were used. Differences with $p < 0.05$ were accepted as statistically significant.

5. Results

Of the 1322 patients admitted to our hospital for AP, 164 with SAP (12.4%) were enrolled in the study.

Table 1 shows patient characteristics and outcomes. No significant differences were found between the two groups regarding to patient features. Patients in group A who underwent surgery did so earlier than those in group B. Although the average intervention in group A was 9

Table 1
Clinical demographic characteristics of patients included in the study.

	Group A (83)	Group B (81)	P
Age (years) †	62 (17.9)	65 (19.1)	0.415
Sex (men) ‡	43 (51.8)	53 (65.4)	0.162
Etiology ‡			
- Biliary	50 (60.2)	53 (65.4)	0.785
- Alcohol	18 (21.7)	16 (19.8)	
- Others	15 (18.1)	12 (14.8)	
Interventional approach ‡	24 (28.9)	20 (24.7)	0.533
Mortality for interventional procedures ‡	12/24 (50)	0/20 (0)	< 0.001
Overall mortality ‡	15 (18.1)	5 (6.2)	0.030
Days from admission to first interventional procedures ‡	9 [1.5–17.75]	18.5 [8.25–46.75]	0.042
Surgery ‡	23 (27.7)	15 (18.5)	< 0.001
Need > 1 surgery ‡	12/23 (52.2)	5/15 (33.3)	0.123
Length of stay for ‡			
- Intensive care unit SAP	9.5 [5.75–20.25]	8.5 [3–22.25]	0.719
- Intensive care unit interventional procedures	17 [7.5–32.5]	21 [4–49]	0.105
- All SAP	27 [17–48]	21 [13.5–34.5]	0.090
- Interventional procedures	53 [27.25–78.25]	56.5 [31–112.25]	0.364
Infected/Operated ‡	18/24 (75)	17/20 (85)	0.477

† Mean (SD)

‡ n (%).

§ Median [P25–P75].

days, many of them were operated from the second week whereas others were operated the first 48 h trying to control de multiorgan failure. Mortality was significantly lower in group B especially among operated patients. However no significant differences were observed regarding lengths of stay for interventional procedures, overall and ICU stay.

Table 2 shows mortality rate regarding to pancreatic infection and therapeutic approach. The percentage of patients undergoing surgery for sterile and infected SAP separately, and their mortality in interventional procedures was significantly lower in group B. Sterile cases with SAP that required surgical intervention were basically when serious clinical deterioration was presented.

Fig. 1 and Fig. 2 displays the type of interventional approach used for groups A and B respectively. The surgical procedure of choice in group A was ON. None of the five patients treated with open abdomen survived. The procedure of choice in group B was MIS. The most frequently used MIS approach was VARD, in nine occasions (eight patients); as the initial technique in six, and as re-operation in three. In four of the 17 patients undergoing MIS, more than one technique was

Table 2
Flow chart in patients submitted to interventions in group A and B.

	Group A (83)	Group B (81)	P
STERILE	60	60	0.796
Interventional procedures †	6/60 (10)	3/60 (10)	0.012
Mortality sterile interventional patients †	4/6 (67)	0/3 (0)	< 0.001
‡			
No interventions †	54/60 (94)	57/60 (95)	0.298
Mortality No interventions †	2/54 (3.7)	4/57 (7)	0.373
Total Mortality sterile †	6 (10)	4 (6.7)	0.509
INFECTED	23	21	0.796
Interventional procedures †	18/23 (78.3)	17/21 (81)	0.477
Mortality infected interventional patients †	8/18 (44.4)	0/4 (0)	< 0.001
‡			
No interventions †	5/23 (21.7)	4/21 (19)	0.562
Mortality No interventions †	1/5 (20)	1/4 (25)	0.722
Total Mortality infected †	9/23 (39.1)	1/21 (4.8)	0.010

† n (%).

required, but none required laparotomy. In two cases a VARD of the right side had to be performed due to peripancreatic involvement of the head of the pancreas – one concomitantly with the left-sided VARD and the other subsequently. In the only patient initially treated with TGED, a definitive TGLD was required at a later date. Five patients were treated only with PD. In three patients in group B, a laparotomy was performed: one for a massive hemoperitoneum due to spontaneous rupture of the spleen, another for ischemic necrosis of the left colon requiring a left hemicolectomy; and another as a finding during an emergency exploratory laparotomy performed for acute abdomen. It is known the intestine is subject to ischemic injury in SAP. This injury is often subclinical but sometimes requires an intervention that contributes to improving the severity of pancreatitis. Makes evident the interaction of pancreas and intestine to drive the outcomes of AP [40,41]. The patient with the left hemicolectomy was later re-operated upon with VARD for infection of pancreatic necrosis, which had not presented at the time of colonic ischemia. None patients in group B, underwent interventional procedures died.

6. Discussion

The routine implementation of the step-up therapeutic algorithm is feasible in most patients with infected SAP associating MIS, in certain patients without previous percutaneous drainage. The main concept around the intervention for necrotising pancreatitis is that there is no optimal and unique treatment for all patients and hence it is necessary to individualise the cases according to their evolution. The step-up approach allows optimization of the patients critical condition, controls the septic focus and planning of the surgical procedures, mostly MIS, on semi-elective cases. Moreover, this procedure dramatically reduces the mortality and morbidity rates [42,43].

In 1998, Freeny et al. published promising results for the management of infected SAP with the use of PD alone, reporting a success rate of 47% [44]. Recently, other authors have obtained similar results, with success rates ranging from 18% to 79% [45]. Since the publication of the PANTER study [22], interest has been growing in the application of a step-up approach for SAP. It seems that the triad: control of the initial acute inflammatory process; control of sepsis; and delay of surgical treatment are the keys to successful management of these patients [18,46,47]. The later the necrosectomy is performed, the more defined and mature the necrosis will be, the more effective its removal, and the lower the likelihood of reoperations. Active measures for delaying possible early necrosectomy are the use of systemic antibiotics, the insertion of PD in infected collections and enhanced resuscitation and intensive care as a cornerstone. Therefore, a definitive operation can be carried out with a more controlled and localized infectious focus thanks to the significantly improved specialization of surgeons dedicated to pancreatic surgery. As far as possible, patients should not be operated in the early stages of the disease [11,16,19,48,49]. Our experience shows that the implementation of the step-up approach linked to MIS is feasible in most patients and allows surgery to be delayed by up to two weeks. This has reduced the rates of reoperation and mortality in operated patients and overall.

One of the surgical treatment most often used today remains ON [29,30], the technique used routinely in group A in our series. In fact, in a recent review of the Cochrane database, no evidence suggested that the minimally invasive step-up approach resulted in fewer adverse events, less organ failure to open necrosectomy [23].

In the second stage of our study, MIS techniques were introduced in conjunction with the implementation of the step-up approach, and laparotomy was only considered in the case of other intra-abdominal complications due to the SAP. These critical patients still have a high mortality rate regardless of the surgical technique used [50]. Although some recent studies report mortality rates below 12% in patients undergoing ON [26,27], in our series this figure was 50%, however in group A ON was not performed in conjunction with the step-up

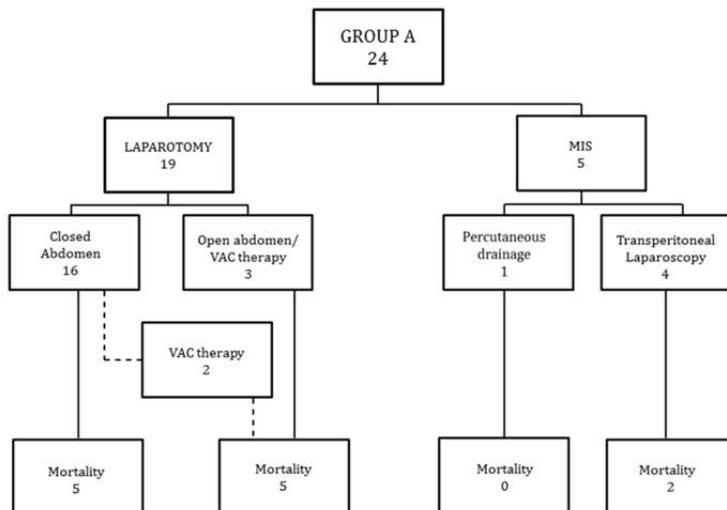


Fig. 1. Interventional procedures used in group A.

algorithm. To determine the real advantages of MIS it would be interesting to compare these patients with others undergoing ON in the context of a step-up algorithm. At present, however we do not consider, as published in the PANTER study [22] it is not appropriate to carry out

this kind of study given the obvious advantages of MIS and the good results obtained. It is well known with any retrospective and not randomized review, this study has several limitations.

A key point for success is the choice of the most appropriate MIS

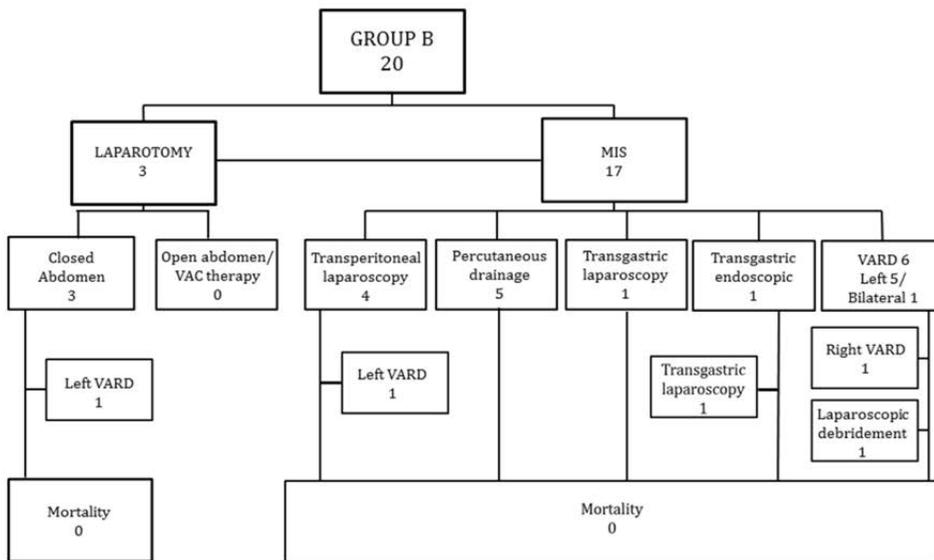


Fig. 2. Interventional procedures used in group B.

approach in each patient. Basically the decision is made according to the location of the necrosis. However it is difficult to standardize an algorithm because it each patient has to be treated individually, we usually follow our previously reported algorithm [37]. In our case, we opted for VARD when the necrosis predominantly affected the tail of the pancreas and the left renal space; transgastric drainage (TGLD/TGED) if it predominated in the lesser sac and bulged in the back of the stomach; and TPLA when it affected several peripancreatic areas or if the above procedures could not be performed. In the transgastric approach we prefer endoscopy if the collection is mainly liquid and laparoscopy if it is mainly solid. Another advantage of MIS approaches is that different procedures may be performed sequentially if necessary, without the first procedure compromising the later ones, and the percutaneous drainage has to be the first step; in contrast, reoperations after ON usually present additional morbidity because access is obtained via the laparotomy itself. In our series, there was no mortality in operated patients in group B, and the five deaths recorded were in older patients who we rejected any type of invasive treatment due to severe associated pre-existing chronic disease which was directly related to mortality. In our point of view, a decisive factor in the improvement in the results is the fact that with the step-up approach, surgical procedures are no longer performed as emergency by surgeons on call, but can be performed on a semi-elective basis by specialist pancreatic surgeons. We know that this fact could produce a bias in terms of management and decision making of the therapeutic attitude between the two groups.

7. Conclusion

Patients suffering from clinical severe acute pancreatitis should be individually treated in reference centers by multidisciplinary specialized teams. The combination of the step-up approach and minimally invasive surgery algorithm is feasible and could be considered as the standard of treatment for severe acute pancreatitis. The mortality rate deliberately descends when it is used.

Ethical approval

The ethical committee of the Hospital did not require an approval for this study. Without alteration in the accomplishment of the medical practice.

Funding

All authors have approved the manuscript and this submission to the International Journal of Surgery journal. All of them declare no financial interest, and all of them have been involved in the design, acquisition analysis, critically revising, final approval of the version to be published and all of us we are an agreement to be accountable for all aspects of the work.

Author contribution

All of the present author's, has been involved in the design, acquisition analysis, critically revising, final approval of the version to be published and all of us we are agreement to be accountable for all aspects of the work. We are all responsible for all aspects of the work.

- 1 Study conception and design, acquisition analysis or interpretation of data for the work: O.Morató, I.Poves, L.Illzarbe, A.Radosevic, A.Vázquez, J.Sánchez, F.Burdio, L.Grande
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content: O.Morató, I.Poves, L.Illzarbe, A.Radosevic, A.Vázquez, J.Sánchez, F.Burdio, L.Grande
- 3 Final approval of the version to be published: O.Morató, I.Poves, L.Illzarbe, A.Radosevic, A.Vázquez, J.Sánchez, F.Burdio, L.Grande

- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: O.Morató, I.Poves, L.Illzarbe, A.Radosevic, A.Vázquez, J.Sánchez, F.Burdio, L.Grande

Conflicts of interest

This manuscript describes original work and has not been published and is not under consideration by any other journal, demonstrating our will to be published in your prestigious journal. All authors; Olga Morató Redondo, Ignasi Poves Prim, Lucas Ilzarbe Sanchez, Aleksandar Radosevic, Antonia Vázquez Sánchez, Juan Sánchez Parrilla, Fernando Burdío Pinilla and Luis Grande Posa have approved the manuscript and this submission to **International Journal of Surgery**. All of them declare no financial and conflict of interest.

Research registration Unique Identifying Number (UIN)

OLGA MORATÓ REDONDO.
Research registry 2875.

Guarantor

Dr. Ignasi Poves.

References

- [1] A.F. Peery, E.S. Dellon, J. Lund, S.D. Crockett, C.E. McGowan, W.J. Bulsiewicz, et al., Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update, *Gastroenterology* (2012 Nov) [cited 2015 Feb 16];143(5):1179–1187.3 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3480553&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [2] P.J. Fagenholz, C.F. Castillo, N.S. Harris, A.J. Pelletier, C.A. Camargo, Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003, *Ann. Epidemiol.* 17 (7) (2007 Jul) 491–497 [cited 2015 Apr 26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448682>.
- [3] M. Yousaf, K. McCallion, T. Diamond, Management of severe acute pancreatitis, *Br. J. Surg.* 90 (4) (2003 Apr) 407–420 [cited 2015 Apr 26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673741>.
- [4] D. Yadav, A.B. Lowenfels, The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer, *Gastroenterology* 144 (6) (2013 Jun) 1252–1261 [cited 2014 Nov 18] <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3662544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [5] B.I. Babu, A.K. Sivarudena, Current status of minimally invasive necrosectomy for post-inflammatory pancreatic necrosis, *HPB* 11 (2) (2009) 96–102.
- [6] M.G.H. Besselink, H.C. van Santvoort, V.B. Nieuwenhuijs, M. a Boermeester, T.L. Bollen, E. Buskens, et al., Minimally invasive "step-up approach" versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868], *BMC Surg.* 6 (April) (2006) 6.
- [7] D.B. Allardyce, Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality, *Am. J. Surg.* 154 (3) (1987 Sep) 295–299 [cited 2015 Apr 26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3631408>.
- [8] W. Hartwig, J. Werner, W. Uhl, M.W. Buchler, Management of infection in acute pancreatitis, *J HepatobiliaryPancreat Surg* 9 (2002) 423–428.
- [9] B. Gloor, C.A. Müller, M. Wormi, M.E. Martignoni, W. Uhl, M.W. Buehler, Late mortality in patients with severe acute pancreatitis, *Br. J. Surg.* 88 (7) (2001 Jul) 975–979 [cited 2015 Jun 20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442530>.
- [10] M.S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty, A.R.J. Phillips, Windsor J a. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis, *Gastroenterology* 139 (3) (2010) 813–820 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.010>.
- [11] W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie, C. Bassi, C.J. McKay, P.G. Lankisch, et al., IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis, *Pancreatology* 3 (2) (2003 Jan) 565–573 [cited 2015 Apr 26] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390303800546>.
- [12] J.K. Lee, K.K. Kwak, J.K. Park, W.J. Yoon, S.H. Lee, J.K. Ryu, et al., The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis, *Pancreas* 34 (4) (2007 May) 399–404 [cited 2015 Jun 20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17446837>.
- [13] K. Wada, T. Takada, K. Hirata, T. Mayumi, M. Yoshida, M. Yokoe, et al., Treatment strategy for acute pancreatitis, *J HepatobiliaryPancreatSci.* 17 (1) (2010 Jan) 79–86 [cited 2015 Apr 26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012325>.
- [14] I. Poves, J. Fabregat, S. Biondo, R. Jorba, F.G. Borobia, L. Lladó, et al., Results of treatment in severe acute pancreatitis, *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 92 (9) (2000 Sep) 586–594 [cited 2015 Jun 20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11138240>.
- [15] D. Bausch, U. Wellner, S. Kahl, S. Kuesters, H.-J. Richter-Schrag, S. Utzolino, et al.,

- Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy, *Surgery* 3 (Suppl 1) (2012 Sep) S128–S134 [cited 2015 Jun 20];152 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22770962>.
- [16] J. Mier, E.L. León, A. Castillo, F. Robledo, R. Blanco, Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis, *Am. J. Surg.* 173 (2) (1997 Feb 2) 71–75 [cited 2015 Jun 20] <http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002961096004254/fulltext>.
- [17] M.G. Besselink, M.T. de Bruijn, J.P. Rutten, M.A. Boermeester, H.S. Hofker, H.G. Gooszen, Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis, *Br. J. Surg.* 93 (5) (2006 May) 593–599 [cited 2015 Jun 20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16521173>.
- [18] I. Poves Prim, J. FabregatPous, F.J. GarcíaBorobia, R. JorbaMartí, J. FiguerasFelip, E. Jaurrieta Mas, Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis, *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 96 (10) (2004) 705–709-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537377>.
- [19] M.G.H. Besselink, T.J. Verwer, E.J.P. Schoenmaeckers, E. Buskens, B.U. Ridwan, M.R. Visser, et al., Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis, *Arch. Surg.* 142 (12) (2007 Dec 1) 1194–1201 [cited 2015 Apr 26] <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=401131>.
- [20] W. Hartwig, Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis, *J. Gastrointest. Surg.* 6 (3) (2002 Jun) 481–487 [cited 2015 Apr 26] <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1091255X02000082>.
- [21] J. Busquets, N. Peláez, L. Secanella, M. Darriba, A. Bravo, E. Santafosta, et al., Evolution and results of the surgical management of 143 cases of severe acute pancreatitis in a referral centre, *Cirugía Española* 92 (9) (2014 Nov) 595–603 [cited 2015 Apr 26] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X14001791>.
- [22] H.C. van Santvoort, M.G. Besselink, O.J. Bakker, H.S. Hofker, M. A Boermeester, C.H. Dejong, et al., A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis, *N. Engl. J. Med.* 362 (16) (2010) 1491–1502.
- [23] K.S. Gurusamy, A.P. Belgaumkar, A. Haswell, S.P. Pereira, B.R. Davidson, Interventions for necrotizing pancreatitis, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 (4) (2016).
- [24] M.G.T. Raraty, C.M. Halloran, S. Dodd, P. Ghaneh, S. Connor, J. Evans, et al., Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach, *Ann. Surg.* 251 (5) (2010) 787–793.
- [25] C.R. Carter, C.J. McKay, C.W. Imrie, Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience, *Ann. Surg.* 232 (2) (2000 Aug) 175–180 [cited 2015 Apr 22] <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1421126&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [26] J.R. Rodríguez, A.O. Razo, J. Targarona, S.P. Thayer, D.W. Rattner, A.L. Warshaw, et al., Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients, *Ann. Surg.* 247 (2) (2008 Feb) 294–299 [cited 2015 Jun 3] <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3806106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [27] S.W. Ashley, A. Perez, E.A. Pierce, D.C. Brooks, F.D. Moore, E.E. Whang, et al., Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases, *Ann. Surg.* (2001 Oct) [cited 2015 Jun 20];234(4):572–579-80 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1422080&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [28] D.W. Da Costa, D. Boerma, H.C. Van Santvoort, K.D. Horvath, J. Werner, C.R. Carter, et al., Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis, *Br. J. Surg.* 101 (1) (2014) 65–79.
- [29] H.G. Beger, M. Büchler, R. Bittner, W. Ottinger, S. Block, T. Nevalainen, Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of a prospective clinical trial, *World J. Surg.* 12 (2) (1988 Apr) 255–261 [cited 2015 Apr 26] <http://link.springer.com/10.1007/BF01658069>.
- [30] L.W. Traverso, R.A. Kozarek, Pancreatic necrosectomy: definitions and technique, *J. Gastrointest. Surg.* 9 (3) (2005 Mar) 436–439 [cited 2015 Apr 26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749608>.
- [31] R.A. Agha, M.R. Borrelli, M. Vella-Baldacchino, R. Thavayogan, D.P. Orgill, D. Pagano, et al., The STROCSS statement: strengthening the reporting of cohort studies in surgery, *Int. J. Surg.* 46 (2017) 198–202.
- [32] S. Tenner, J. Bailly, J. DeWitt, S.S. Vege, American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis, *Am. J. Gastroenterol.* (2013 Sep) [cited 2014 Jul 11];108(9):1400–15; 1416 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896955>.
- [33] W. Group, I.A.P. Apa, A. Pancreatitis, IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, *Pancreatology* 13 (4Suppl 2) (2013) e1–15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054878>.
- [34] J. Boadas, J. Balsells, J. Busquets, A. Codina-B, A. Darnell, F. Garcia-Borobia, et al., Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees, *GastroenterolHepatol* 38 (2) (2015) 82–96 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570514002465>.
- [35] P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr, et al., Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, *Gut* 62 (1) (2012 Jan 1) 102–111 [cited 2016 Feb 22].
- [36] G. Gececi, B. Fahoum, S. Gardezi, M. Schein, Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? *Dig. Surg.* (2002 Jan) [cited 2015 Jun 20];19(5):402–404-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435913>.
- [37] I. Poves, F. Burdío, D. Dorcaratto, L. Grande, Minimally invasive techniques in the treatment of severe acute pancreatitis, *Cent. Eur. J. Med.* 9 (4) (2014 Jul 19) 580–587 [cited 2015 Apr 26] <http://link.springer.com/10.2478/s11536-013-0283-1>.
- [38] K.D. Horvath, L.S. Kao, K.L. Wherry, C.A. Pellegrini, M.N. Sinanan, A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess, *Surg. Endosc.* 15 (10) (2001 Oct) 1221–1225 [cited 2015 May 18] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11727105>.
- [39] H.C. van Santvoort, M.G.H. Besselink, K.D. Horvath, M.N. Sinanan, T.L. Bollen, B. van Ramshorst, et al., Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis, *HPB (Oxford)* 9 (2) (2007 Jan) 156–159 [cited 2015 Apr 22] <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=20207958&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [40] J.A. Windsor, A. Escott, L. Brown, A.R.J. Phillips, Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity, *J. Gastroenterol. Hepatol.* (Jul 2017) 1440–1449 <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13784>.
- [41] G. Conzo, C. Gambardella, E. Tartaglia, V. Sciascia, C. Mauriello, S. Napolitano, et al., Pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Evaluation of different surgical approaches in the management of pancreatic stump. *Literature review. Int J Surg* 21 (S1) (2015) S4–S9 <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.04.088>.
- [42] S. Rasch, V. Phillip, S. Reichel, B. Rau, C. Zapf, M. Mu, et al., Open Surgical Versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas — A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group, (2016), pp. 1–12 (June 2014).
- [43] E. Zerem, Treatment of severe acute pancreatitis and its complications, *World J. Gastroenterol.* 20 (2014) 13879–13892.
- [44] P.C. Freeny, E. Hauptmann, S.J. Althaus, L.W. Traverso, M. Sinanan, Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results, *AJR Am. J. Roentgenol.* 170 (4) (1998 Apr 17) 969–975 [cited 2015 Mar 18] <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.170.4.9530046>.
- [45] B. Bello, J.B. Matthews, Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis, *World J. Gastroenterol.* 18 (46) (2012 Dec 14) 6829–6835 [cited 2015 Mar 27] <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3520172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [46] H.C. Van Santvoort, O.J. Bakker, T.L. Bollen, M.G. Besselink, U. Ahmed Ali, M. Schrijver a, et al., A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome, *Gastroenterology* 141 (4) (2011) 1254–1263 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>.
- [47] S. Connor, M.G.T. Raraty, N. Howes, J. Evans, P. Ghaneh, R. Sutton, et al., Surgery in the treatment of acute pancreatitis—minimal access pancreatic necrosectomy, *Scand. J. Surg.* 94 (2) (2005) 135–142.
- [48] V.B. Nieuwenhuijs, M.G.H. Besselink, L.P. van Minnen, H.G. Gooszen, Surgical management of acute necrotizing pancreatitis: a 13-year experience and a systematic review, *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 239 (2003) 111–116.
- [49] M.W. Büchler, B. Gloor, C. Müller, H. Friess, C. Seiler, W. Uhl, Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection, *Ann. Surg.* 232 (5) (2000) 619–626.
- [50] I. Pascual, L. Sabater, R. Añón, J. Calvete, G. Pacheco, E. Muñoz, et al., Surgical versus nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis: more arguments to change the paradigm, *J. Gastrointest. Surg.* 17 (9) (2013 Sep) 1627–1633 [cited 2014 Oct 29] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820801>.

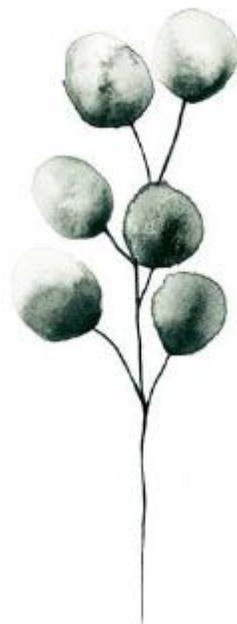
PARTE III – B

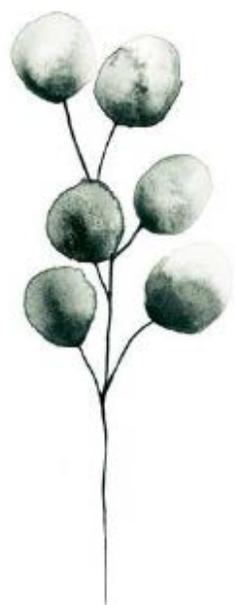
RESULTADOS

DUODENOPANCREATECTOMÍA

CEFÁLICA

LAPAROSCÓPICA





Artículo 2

**LAPAROSCOPIC-ADAPTED BLUMGART
PANCREATICO-JEJUNOSTOMY IN LAPAROSCOPIC
PANCREATICODUODENECTOMY.**

Ignasi Poves, Olga Morató, Fernando Burdío, Luís Grande.

Surgical Endoscopy, 2017;31(7):2837–45

IF: 3.7

ABSTRACT

Background: Laparoscopic pancreaticoduodenectomy (LPD) is a complex procedure that is becoming increasingly popular among surgeons. Postoperative pancreatic fistula (POPF) remains the most feared specific complication in reconstruction after pancreaticoduodenectomy (PD). The Blumgart anastomosis (BA) has been established as one of the safest anastomosis for pancreas remnant reconstruction, with low rates of POPF and postoperative complications. The procedure for performing this anastomosis by laparoscopic approach has not been reported to date.

Methods: We describe our technique of LPD with laparoscopic-adapted BA (Lap-BA) and present the results obtained. A case-matched analysis with open cases of BA is also reported.

Results: Since February 2013 to February 2016, thirteen patients were operated of Lap-BA. An equivalent cohort of open PD patients was obtained by matching sex, ASA, pancreas consistency and main pancreatic duct diameter. Severe complications (grades III–IV) and length of stay were significantly lesser in Lap-BA group. No differences in POPF, readmission, reoperation rate and mortality were detected.

Conclusions: The Lap-BA technique we propose can facilitate the pancreatic reconstruction after LPD. In this case matched study, LPD shows superior results than open PD in terms of less severe postoperative complications and shorter length of stay. Randomized control trials are required to confirm these results.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

1.1. Recogida de datos y diseño del estudio

Tras la consolidación de la técnica Blumgart como técnica de elección para la anastomosis PY en cirugía abierta para las DPCs, en febrero del 2013 se adoptó para ser realizada por vía laparoscópica. Desde entonces, se realizaron 61 DPC con reconstrucción tipo Blumgart: 41 abiertas, 13 laparoscópicas y 7 abiertas-convertidas. Aunque el estudio se realizó de forma retrospectiva comparando las anastomosis por vía abierta o por vía laparoscópica, la selección de los pacientes para el abordaje laparoscópico se realizó en el marco del ensayo PADULAP (CCT- NAPN-23575).

Dado que el análisis era sobre el resultado de la anastomosis pancreática, aquellos pacientes que se operaron por vía laparoscópica, pero requirieron de conversión a vía abierta para completar la anastomosis, se incluyeron en el grupo de cirugía abierta. Inicialmente se compararon los 48 pacientes operados por vía abierta con los 13 realizados por vía laparoscópica. Posteriormente se realizó un emparejamiento por; sexo, IMC, consistencia del páncreas y por tamaño del ducto pancreático, entre 13 de los pacientes operados mediante cirugía abierta con 13 de los laparoscópicos. La razón para realizar el estudio adicional de casos emparejados fue porque tras analizar las características del páncreas y del ducto pancreático se objetivó una gran diferencia entre grupos. Mientras el 77% de los pacientes en el grupo de la laparoscopia presentaban páncreas blando, únicamente un 35% lo eran en el grupo abierto. En nuestra experiencia, la probabilidad de conversión es mayor en pacientes con páncreas duro y ductos anchos, que

tienden a presentar más atrofia pancreática y por ello pancreatitis crónica asociada.

Todos los pacientes fueron operados por dos cirujanos del mismo equipo siguiendo los mismos criterios y utilizando la misma técnica en la anastomosis. La anastomosis, pero por abordaje laparoscópico únicamente fue realizada por un solo cirujano. El manejo postoperatorio fue el mismo en todos los pacientes que siguieron el protocolo interno del Hospital.

1.2. Variables analizadas

Las variables analizadas entre ambos tipos de anastomosis fueron: las complicaciones específicas de la cirugía pancreática definidas por el ISGPF (325)(326)(327) de las que destacan: la fistula pancreática (considerándose las de tipo B y C como clínicamente relevantes), el retraso del vaciamiento gástrico y la hemorragia postpancreatectomía. También se analizaron las complicaciones generales mediante la clasificación de De Oliveira Clavien-Dindo (328).

1.3. Técnica quirúrgica

La DPC laparoscópica se realiza con el paciente en decúbito supino, con las piernas separadas y en una posición ligeramente anti-Trendelenburg. El cirujano principal se coloca entre las piernas del paciente con un asistente a cada lado.



Figura 24: Distribución de los trócares abdominales para la realización de una DPC laparoscópica con anastomosis modificada tipo Blumgart.

Se utilizaron 5 trócares (Figura 24): tres de 12mm para poder introducir la cámara 3D *endo-eye* y grapadoras, y dos de 5 mm en los flancos derecho e izquierdo. Una vez finalizada la resección, se realiza una incisión transversal suprapúbica de 5 cm para la extracción de la pieza y el estudio intraoperatorio de los márgenes. La reconstrucción laparoscópica se realiza tal y como se ha definido en el PADULAP trial (artículo n.3) (Figura 25). La anastomosis PY mediante la técnica modificada de Blumgart requiere de un trocar adicional de 5mm colocado en el epigastrio, justo delante del sitio de la anastomosis planeada. Es a través de este trocar que se realizan los puntos transpancreáticos a lo ancho del páncreas. (La técnica quirúrgica se encuentra detalladamente definida en el artículo).

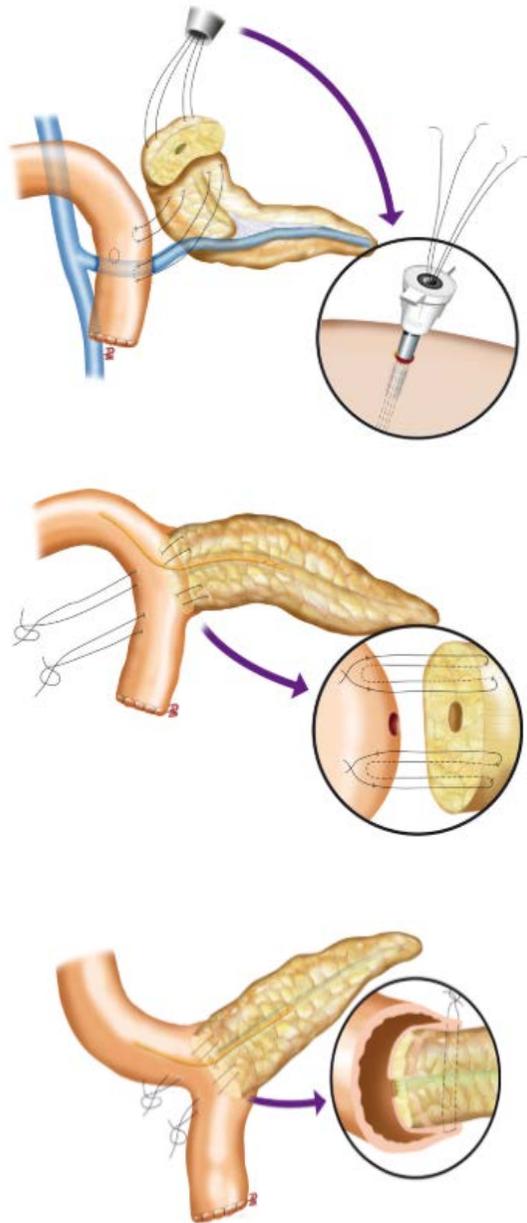


Figura 25: Ilustraciones de la técnica quirúrgica de la PY tipo Blumgart modificada

1.4. Estudio estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 17. Las variables cuantitativas y cualitativas no paramétricas fueron analizadas mediante el test de U Mann-Whitney y el test de Fisher respectivamente. Previamente se había evaluado la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

2. RESULTADOS

De las 88 DPCs, 20 fueron inicialmente por laparoscopia de las cuales 7 tuvieron que ser convertidas, la mayoría de ellas por una lenta progresión en la fase de resección, otra por dificultad técnica y dos por sospecha de invasión venosa. Una de las 7 conversiones fue de forma emergente por hemorragia no controlable mediante laparoscopia.

En el estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación con las características generales como: la edad, sexo, IMC, ASA, tamaño del ducto pancreático ni en la etiología maligna. Donde sí se encontraron diferencias entre grupos fue en las características del páncreas, con un aumento de páncreas blando en el grupo laparoscópico. Por el contrario, la tasa de FPP clínicamente relevante fue inferior en el grupo laparoscópico, con un 15,4% versus el 18,7% en el grupo abierto, pero sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas. Este resultado es particularmente interesante dado que la mayoría de los pacientes del grupo laparoscópico tenían un páncreas blando (77%) y conducto estrecho (69%), ambas características propensas a la FPP. Por el

contrario, en el grupo abierto la mayoría eran páncreas duros. Es por ello por lo que se realizó un estudio adicional de casos emparejados (*case match*).

Donde también hubo diferencias estadísticamente significativas fue en las complicaciones postoperatorias graves según la clasificación de De Oliveira-Clavien-Dindo grado \geq III a favor del grupo laparoscópico. La estancia hospitalaria postoperatoria fue significativamente menor en el grupo de la laparoscopia, con una reducción de una semana entre grupos. El resto de los ítems fueron similares, sin diferencias en cuanto a reintervenciones, readmisiones o mortalidad postoperatoria. (Tablas 1 y 2 del artículo).

3. CONCLUSIONES

La modificación técnica que se propone en este artículo, de la anastomosis PY tipo Blumgart para ser realizada mediante laparoscopia, nos ha facilitado la reconstrucción pancreática tras la realización de una DPC laparoscópica. Además, en el grupo laparoscópico se han demostrado menos complicaciones postoperatorias graves y una menor estancia hospitalaria respecto a la DPC abierta. El análisis de los resultados se realizó antes de finalizar el estudio aleatorizado en nuestro centro, el ensayo PADULAP.



Laparoscopic-adapted Blumgart pancreaticojejunostomy in laparoscopic pancreaticoduodenectomy

Ignasi Poves^{1,2} · Olga Morató¹ · Fernando Burdío^{1,2} · Luís Grande^{1,2}

Received: 13 July 2016 / Accepted: 13 October 2016
© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract

Background Laparoscopic pancreaticoduodenectomy (LPD) is a complex procedure that is becoming increasingly popular among surgeons. Postoperative pancreatic fistula (POPF) remains the most feared specific complication in reconstruction after PD. The Blumgart anastomosis (BA) has been established as one of the safest anastomosis for pancreas remnant reconstruction, with low rates of POPF and postoperative complications. The procedure for performing this anastomosis by laparoscopic approach has not been reported to date.

Methods We describe our technique of LPD with laparoscopic-adapted BA (LapBA) and present the results obtained. A case-matched analysis with open cases of BA is also reported.

Results Since February 2013 to February 2016, thirteen patients were operated of LapBA. An equivalent cohort of open PD patients was obtained by matching sex, ASA, pancreas consistency and main pancreatic duct diameter. Severe complications (grades III–IV) and length of stay were significantly lesser in LapBA group. No differences in POPF, readmission, reoperation rate and mortality were detected.

Conclusions The LapBA technique we propose can facilitate the pancreatic reconstruction after LPD. In this case-

matched study, LPD shows superior results than open PD in terms of less severe postoperative complications and shorter length of stay. Randomized control trials are required to confirm these results.

Keywords Laparoscopic pancreaticoduodenectomy · Pancreaticoduodenectomy · Blumgart pancreaticojejunostomy · Blumgart anastomosis · Pancreatic fistula

Abbreviations

PD	Pancreaticoduodenectomy
OPD	Open pancreaticoduodenectomy
LPD	Laparoscopic pancreaticoduodenectomy
OBA	Open Blumgart anastomosis
LBA	Laparoscopic-adapted Blumgart anastomosis
PG	Pancreaticogastrostomy
PJ	Pancreaticojejunostomy
POPF	Postoperative pancreatic fistula
DTM	Duct-to-mucosa

Although some controversy surrounds the real advantages of the laparoscopic approach in pancreaticoduodenectomy (PD) [1–5], laparoscopic PD (LPD) has become increasingly popular among surgeons in the last decade [6–9], with year-on-year increases in its use of around 50% in the USA [7]. Postoperative pancreatic fistula (POPF) remains the main concern related to PD, both in open and in laparoscopic surgery, with rates ranging from 10 to 50% [1, 10–15] and 3–8% related mortality [4, 6, 7], depending on the series. What is the best technique for performing the pancreatic anastomosis after PD is still a matter of debate [14, 16–18]. Although some meta-analyses suggest that pancreaticogastrostomy (PG) has lower rates of clinically

✉ Ignasi Poves
ipoves@parcdesalutmar.cat

¹ Unit of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Department of General and Digestive Surgery, Hospital del Mar, Autonomous University of Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain

² IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

relevant POPF than pancreaticojejunostomy (PJ) (10, 19), the latter remains the most frequently performed anastomosis after PD at most high-volume centers worldwide [13, 20–22].

A new duct-to-mucosa PJ was described by Blumgart et al. [23] (Blumgart Anastomosis–BA) and proposed as an alternative to the classical Cattell–Warren technique. Subsequent studies by other authors have confirmed that BA and its variants reduce the rate and severity of POPF [24–27].

The aim of our study is to describe our adaptation of the BA to the LPD and to compare the results obtained with this technique and those obtained with open surgery by a case-matched analysis.

Methods

Patients

In February 2010, we adopted the BA to our current practice and consider it as the technique of choice for pancreatic reconstruction after PD. After consolidating the BA in open PD (OBA) with 25 cases, in February 2013, we adapted this technique to the laparoscopic approach and made our first reconstruction with a laparoscopic-adapted Blumgart anastomosis (LBA). Since then, we have performed 61 PD undergoing reconstruction with BA: 41 open, 13 laparoscopic and 7 open-converted. Selection of the patients for laparoscopic approach was done in the setting of an ongoing randomized controlled trial comparing open versus laparoscopic PD (*PADULAP* trial, CCT-NAPN-23575). We consider conversion from laparoscopic to open surgery as the use of any incision made to perform the pancreatic anastomosis, regardless of the length of the incision, and even if the resection was performed entirely by laparoscopy. Because the study is focused only in the pancreatic anastomosis, for the analysis of the results, patients treated by laparotomy or assisted incision were classified into the open surgery group. Informed consent was obtained from all patients. For the definition of postoperative complications (POPF, delayed gastric emptying, post-pancreatectomy hemorrhage), the ISGPF classification was applied [28–30], considering POPF grades B and C as clinically relevant. For the grading postoperative complications, the De Oliveira–Clavien classification was used [31]. All patients were operated by two surgeons from the same team following the same criteria and using the same anastomosis technique, although all laparoscopic procedures were performed by a single surgeon. The choice of pancreatic anastomosis performed (PG, PJ or sealing the stump) was decided after resection at the discretion of the main surgeon. The pancreatic duct was considered narrow

if it measured ≤ 3 mm. As regards consistency, the pancreas was considered either firm/hard or normal/soft.

Surgical technique

LPD is performed with the patient in supine, with the legs apart and in a slight anti-Trendelenburg position. The surgeon stands between the patient's legs with an assistant on either side. The scrub nurse stands to the right of the surgeon. Five trocars are used to perform the resection (Fig. 1): three 12-mm trocars (umbilical, right and left upper quadrants) to introduce a 30° telescope (0° endo-eye 3D Olympus, in the last five cases) and staplers and two 5-mm trocars in the right and left flanks. Once the resection is complete, a transverse suprapubic 5-cm incision is made for removal of the specimen and intraoperative study of the margins. Once this incision is closed, the digestive tract is reconstructed laparoscopically in a single-loop Child manner. For PJ, the jejunal loop is ascended through behind the mesentery.

To perform a LBA, an additional 5-mm trocar is inserted in the epigastrium, just in front of the planned PJ (Fig. 1). Through this trocar, the 2-needle polypropylene 2–0 MH 36 mm 1/2 c 90 cm transpancreatic stitches are externalized (Fig. 2). Two transpancreatic stitches are performed, one on either side of the pancreatic duct, taking minimum 1 cm in width of the pancreas. If the pancreas remnant is wide or if the pancreatic duct is not centered, additional stitches may be needed on one or both sides. The pancreatic stump is mobilized at least 3 cm from the section margin of the pancreas. First, a double-needle stitch is passed through the jejunal loop and is then crossed over the pancreas, at a distance of at least 1 cm from the section margin of the neck of the pancreas without crossing the



Fig. 1 Placement of the trocars for LPD. An additional epigastric 5-mm trocar is used for performing the LBA and to externalize the transpancreatic stitches

Fig. 2 Two 2-needle transpancreatic stitches, one on either side of the pancreatic duct, are externalized through the trocar inserted in the epigastrium

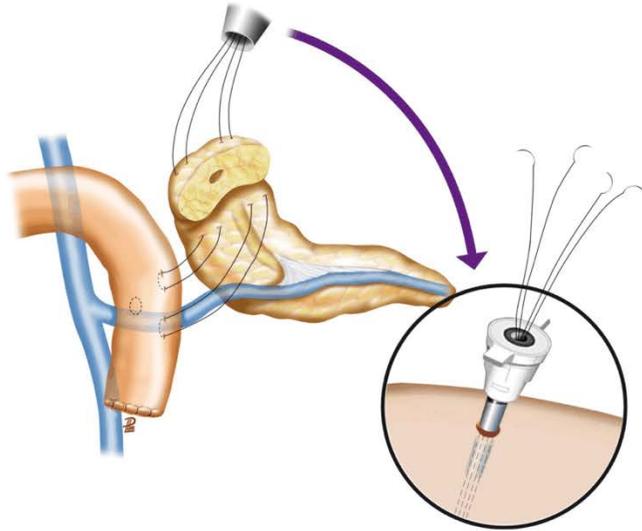
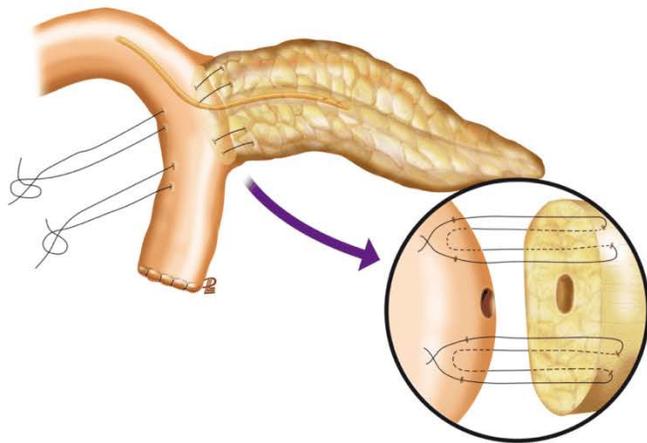


Fig. 3 Once the duct-to-mucosa anastomosis is completed and the externalized threads reintroduced in the abdominal cavity, the jejunum is again crossed on its anterior face by the 2-needle stitches



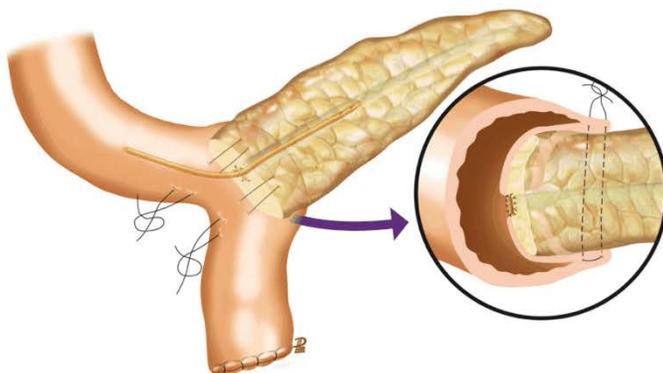
pancreatic duct (in case of doubt, a stent can be inserted). Once the pancreas is crossed, the thread is externalized with its needle (uncut) via the trocar placed in the epigastrium (Fig. 2). The same maneuver is performed with the other side of the double-needle stitch, once again first crossing the jejunal loop (at a distance of at least 1 cm from the previous stitch) and then the pancreas, parallel to the anterior, so that both ends are externalized together

through the trocar (Figs. 2, 3). Same maneuver is repeated with the subsequent transpancreatic stitches, starting at the lower border of the pancreas and moving toward the upper border. Once these stitches are made, traction is applied on all of them from the outside to allow the jejunal loop to fit in behind the posterior face of the pancreas (Fig. 5A). When the pancreatic stump is attached to the jejunal loop, the orifice in the jejunum for the duct-to-mucosa (DTM) is

made just in front of the pancreatic duct. After creating this orifice, the traction on the externalized sutures is relaxed so that the jejunum and pancreas separate once more (Fig. 5B). This maneuver has the advantage over the classical technique that the jejunum and pancreas are not yet sutured by their posterior face; this facilitates the creation of the posterior face of the DTM. The DTM anastomosis is made with 5–0 polyglactin TF Plus 13 mm $\frac{1}{2}$ c (coated violet Vicryl, Ethicon). Interrupted stitches of the posterior face are made and tied after all have been passed (Fig. 5B). The traction of the externalized transpancreatic stitches allows the reinsertion of the jejunal loop in the posterior face of the pancreas, and the stitches of the posterior face of the DTM are then tied without tension (Fig. 5C). A lost stent is usually placed into the pancreatic duct. Latter, the stitches of the anterior face of the DTM are performed in the same manner. The cranial stitch of the DTM, which often presents technical difficulties because of its location, can be performed straightforwardly by introducing the needle holder through the epigastric trocar via which the transpancreatic threads are externalized. Once the DTM anastomosis is completed (Fig. 5D), the externalized threads are reintroduced one by one, and the jejunum is again crossed on its anterior face (Fig. 5E). When all the needles have been passed and cut, the stitches are tied on the jejunum, leaving the neck of the pancreas sandwiched into the jejunum (Figs. 3, 4, 5F).

After completing the PJ, the biliary and duodenal (or gastric) reconstructions are sequentially performed. Systematically, two low-pressure closed-suction drains are inserted, one on the right that serves the anterior face of the hepatico-jejunostomy and the upper border of the PJ, which is externalized via the 5-mm trocar in the right flank, and the other on the left in the posterior face of the pancreatic anastomosis and in front of the porto-mesenteric vessels, which is externalized through the 5-mm trocar in the left flank.

Fig. 4 When all the needles have been passed and cut, the stitches are tied on the jejunum, leaving the neck of the pancreas sandwiched into the jejunum



Postoperative management

Antibiotic prophylaxis comprises intravenous administration of 2 g amoxicillin–clavulanic at the time of anesthesia induction, with a 1-g booster 4 h after the skin incision. Patients carrying a biliary stent receive imipenem (1 g/8 h/iv) for 5 days. The only setting in which somatostatin analogs are used is for treatment of POPF with an output of more than 100 cc/day, not as a prophylaxis. The nasogastric tube is removed in the first 48 h after PD if possible. If on postoperative day 3 it has not been possible to remove the tube, or if it needs to be reintroduced, total parenteral nutrition is initiated. The drains are kept in place for at least 3 days and are removed when they are not productive. If they remain productive after day 3, amylases of the drain are determined for diagnosis of POPF.

Study design

Comparison between all 48 patients operated by OBA and 13 LBA has been initially made. Posteriorly, a case-matched analysis was performed between 13 LBA and 13 correlative OBA. OBA patients were matched according to sex, BMI, pancreas consistency and size of the pancreatic duct. For statistical analysis was used the SPSS 17 software package. Nonparametric Mann–Whitney *U* and Fisher's exact tests were used for analyzing quantitative and qualitative variables.

Results

Between February 2010 and February 2016, we performed a total of 88 PD with different types of pancreatic anastomosis: 61 BA PJ, 6 Cattell-Warren PJ, 14 PG, 6 sealing of the remnant and 1 dunking PJ. At present, outside

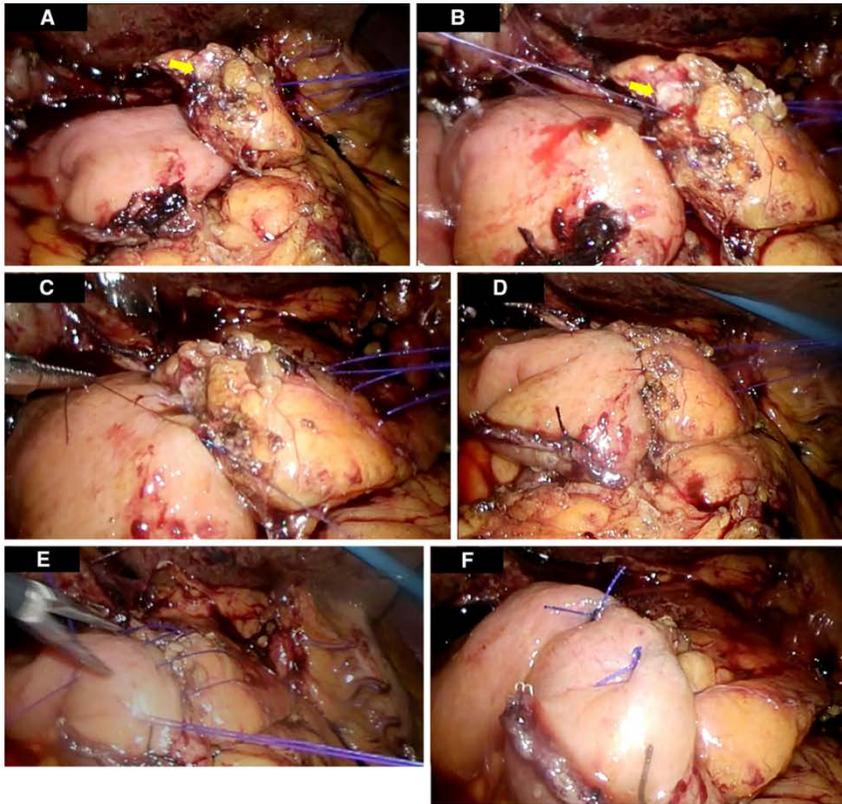


Fig. 5 Main pancreatic duct (yellow arrow). Consecutive steps of the LBA (A–D). Stitches reinserted into the abdominal cavity and crossing the anterior face of the jejunal limb (E). Final result of the LBA (F) (Color figure online)

controlled studies, we no longer perform sealing of the stump due to its high rate of clinically relevant POPF (66%, one grade B and three grade C) and one procedure-related death. Although the results with PG have been satisfactory regarding a low rate of clinically relevant POPF of 14% (two grade A), we had three cases of post-pancreatectomy hemorrhage (grade C) with one procedure-related death. As a result, we do not currently consider PG as the anastomosis of choice.

In 80% of all cases, the diagnosis was a malignant tumor. Twenty operations were initiated by laparoscopy, seven of which were converted. The reasons for conversion were three due to slow progression/technical difficulty, two due to control bleeding (one emergent conversion) and two due to suspected venous invasion.

Details of patient characteristics and results obtained in patients undergoing PJ performed by open approach (OBA)

or by laparoscopy (LBA) are shown in Table 1. The OBA sample is broken down further into those initially receiving open surgery and those who were converted.

Table 2 shows the results of the case-matched study between BA and Lap-BA. As expected, no differences between groups were found according to age, sex, BMI, consistency of the pancreas and diameter of the pancreatic duct. Statistical differences were found in favor of lap-BA group in severe postoperative complications (Clavien III–IV) and length of stay.

Discussion

Determining the best anastomosis for pancreatic reconstruction after PD remains a controversial issue today. Meta-analyses of recent prospective randomized studies

Table 1 Clinical demographic characteristics and results of all patients included in the study

	OBA			LBA	P
	Open	Converted	Total	Total	
N	41	7	48	13	
Age (years) ^a	66 (12.6)	65 (12.4)	66 (12.4)	65 (11.8)	0.806
Sex (man) ^b	27 (65.8)	5 (71.4)	32 (66.7)	7 (53.8)	0.393
BMI ^a	26.2 (5.3)	25.7 (3.8)	26.1 (5)	25.7 (4.6)	0.618
ASA I–II ^b	19 (46.3)	4 (57.1)	23 (47.9)	8 (61.5)	0.384
Soft/normal pancreas ^b	16 (39)	1 (14.3)	17 (35.4)	10 (76.9)	0.008
Thin Wirsung ≤3 mm ^b	19 (46.3)	3 (42.8)	22 (45.8)	9 (69.2)	0.134
PDAC ^b	34 (82.9)	5 (71.4)	39 (81.2)	9 (69.2)	0.628
Complications ^b	27 (65.8)	4 (57.1)	31 (64.6)	9 (69.2)	
Clavien I–II	15 (55.5)	3 (75)	18 (58)	9 (69.2)	
Clavien III–IV	10 (37)	1 (100)	11 (35.5)	0	0.004
Clavien V	2 (7.5)	0	2 (6.5)	0	
Total POPF ^b	12 (29.3)	2 (28.6)	14 (29.2)	6 (46.2)	0.321
	(3A, 6B, 3C)	(2A)		(4A, 2B, 0C)	
POPF B–C ^b	9 (21.9)	0 (0)	9 (18.7)	2 (15.4)	1
DGE ^b	10 (24.4)	3 (42.8)	13 (27.1)	1 (7.7)	0.264
	(2A, 3B, 5C)	(3B)		(1C)	
PPH ^b	4 (9.8)	0	4 (8.3)	1 (7.7)	1
	(2B, 2C)			(1B)	
Length of stay (days) ^c	16 [8–22.5]	10 [8–21]	15.5 [8–21.75]	14 [7.5–15.5]	0.358
Readmission ^b	3 (7.3)	0	3 (6.2)	2 (15.4)	0.287
Resurgical intervention ^b	3 (7.3)	0	3 (6.2)	0	1
Mortality 30 days ^b	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1
Mortality 60 days ^b	0	0	0	0	1
Mortality 90 days ^b	1 (2.4)	0	1 (2.1)	0	1

Statistically significant values are given in bold

Data are presented according to: ^a mean (SD); ^b n (%); ^c median [p25–p75]

OBA open Blumgart anastomosis, LBA laparoscopic Blumgart anastomosis, BMI body mass index, PDAC pancreatic ductal adenocarcinoma, POPF postoperative pancreatic fistula, DGE delayed gastric emptying, PPH post-pancreatotomy hemorrhage

suggest that PG anastomosis achieves a lower rate of POPF [10, 19], although the risk of postoperative hemorrhage is higher [14]. PJ remains the most frequently performed pancreatic anastomosis worldwide. Among the different types of PJ, the most common are the Cattell-Warren and Blumgart reconstructions. A prospective randomized study comparing these two methods (the PANasa trial) is currently underway [16].

It is well known that the risk of POPF depends less on the surgical technique used than on specific patient characteristics such as pancreas consistency, duct size, obesity and diabetes [11, 24, 32, 33]. Some studies recommend adjusting the type of reconstruction to the characteristics of the pancreas/patient and also favor the use of POPF risk scores [13, 18, 33].

In a multicenter study compiling the results of 187 consecutive patients undergoing BA, Grobmyer et al. [24] obtained an overall rate of POPF of 20.3%, with clinically

relevant POPF (grades B and C) in 6.9% and postoperative bleeding (none related to the fistula) in 3.2%; reoperation was 10%, in-hospital mortality was 1.6%, and the mean length of stay was 10 days. This was a retrospective study, but these results improved on those obtained previously by other groups with regard to clinically relevant POPF (10–15%) [34, 35]. Recently, a single high-volume center reported overall and clinically relevant POPF rates of 23.6% and 19.8%, respectively, in 808 patients with classical PJ [13].

One of the main factors that has limited the spread of LPD is the difficulty in reconstructing the digestive tract, especially the creation of the pancreatic anastomosis, which is the main cause of serious postoperative complications. Selected series have published excellent results [36, 37], but they could not be reproduced at other centers. Vast experience in pancreatic and laparoscopic surgery is needed, and the learning curve is too long and risky for

Table 2 Clinical demographic characteristics and results in matched case control study in terms of sex, ASA, kind of pancreas and size of the Wirsung

	OBA Control	LBA Case	<i>P</i>
<i>N</i>	13	13	
Age (years) ^a	67 (10.5)	65 (11.8)	0.797
Sex (men) ^b	7 (53.8)	7 (53.8)	
BMI ^a	27.7 (3.6)	25.3 (4.6)	0.118
ASA I–II ^b	8 (61.5)	8 (61.5)	
Soft/normal pancreas ^b	10 (76.9)	10 (76.9)	
Thin Wirsung ≤3 mm ^b	9 (69.2)	9 (69.2)	
PDAC ^b	13 (100)	9 (69.2)	0.096
Complications ^b			
Clavien I–II	5 (38.5)	9 (69.2)	
Clavien III–IV	6 (46.2)	0	0.032
Clavien V	0	0	
Total POPF ^b	5 (38.5)	6 (46.2)	0.691
POPF B–C ^b	4 (30.8)	2 (15.4)	0.645
DGE ^b	5 (38.5)	1 (7.7)	0.160
PPH ^b	2 (15.4)	1 (7.7)	1
Length of stay (days) ^c	21 [13.5–42.5]	14 [7.5–15.5]	0.017
Readmission ^b	0	2 (15.4)	0.480
Reoperation ^b	1 (7.7)	0	1
Mortality <90 days ^b	0	0	1

Statistically significant values are given in bold

Data are presented according to: ^a mean (SD); ^b *n* (%); ^c median [p25–p75]

OBA open Blumgart anastomosis, LBA laparoscopic Blumgart anastomosis, BMI body mass index, PDAC pancreatic ductal adenocarcinoma, POPF postoperative pancreatic fistula, DGE delayed gastric emptying, PPH post-pancreatectomy hemorrhage

most surgeons to contemplate [38]. Although several variants of PJ have been described [15], OBA is now becoming consolidated as one of the most popular and has obtained satisfactory results when applied by different groups [24, 26, 27]. Recently, new variants have even been proposed for its implementation by laparoscopy [39]. In our experience, the laparoscopic approach to classical PJ has two main drawbacks: the need to leave multiple small sutures untied and the difficulty in creating the posterior face of the DTM anastomosis when the capsular stitches on the posterior face have previously been tied. With our proposed modification, the external traction performed with the transpancreatic stitches externalized through the trocar makes the jejunal loop fit into the posterior face of the pancreatic remnant, and the DTM is performed with the pancreatic duct and the jejunal orifice properly aligned.

Although our series is small, so far we have only had two relevant POPF (16.6%), both grade B and Clavien II, without related postoperative bleeding. There was no need

for reoperation, and mortality was zero. These results are particularly interesting given that most patients in the LBA group had a high-risk pancreas for POPF (normal/soft pancreas 77%, narrow duct 69%). In contrast, in the OBA group most patients had a low risk of POPF (normal/soft pancreas 35%, narrow duct 46%). This was the reason for doing a case-matched additional study. In our experience, the probability of conversion is higher in patients with firm/hard pancreas and wide ducts, who tend to present more pancreatic atrophy and associated chronic pancreatitis, as in the case of pancreatic ductal adenocarcinoma. However, conversion was not associated with a higher rate of POPF, postoperative complications or even hospital stay, which was actually shorter than in patients who initially underwent open surgery. The mean postoperative length of stay was significantly shorter in patients operated laparoscopically (Table 2).

The adoption of LBA appears to improve on the results presented in other studies [1, 5, 7]. The comparison of results between centers is difficult; although some high-volume centers have apparently shorter postoperative length of stay of only 7 days, readmission rates can reach up to 23% in the first month. Most of these readmissions are attributable to procedure-related infections and usually occur within a week of discharge [40].

One of the main shortcomings of the study is that all patients in LBA group (including converted patients) were operated by a single surgeon, while in OBA, another surgeon participated. Although both surgeons had the same expertise in open pancreatic surgery and operate together side-by-side both open and laparoscopic cases, personal skills in advanced laparoscopic were different from each one.

Conclusions

The laparoscopic-adapted technique we propose for performing the LBA simplifies and facilitates the creation of the PJ in LPD. The rates of clinically relevant POPF are comparable with those obtained by open surgery, while severe postoperative complications (Clavien III–V) and length of stay are reduced in the LPD. As a result, the use of LBA may contribute to a significant reduction in the mean postoperative hospital stay and severe postoperative complications in LPD. Randomized controlled trials are needed to assess the true value of the laparoscopic approach in PD.

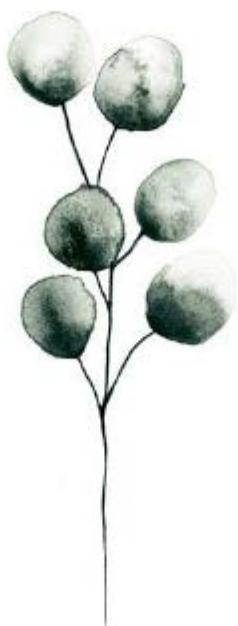
Compliance with ethical standards

Disclosures Poves I and Morató O performed research and wrote the paper; Poves I and Burdío F contributed to study conception and design; and Burdío F and Grande L contributed to critical revision of the manuscript for important intellectual content.

References

- Dokmak S, Fréliche FS, Aussilhou B, Bensafra Y, Lévy P, Ruszniewski P et al (2015) Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J Am Coll Surg* 220:831–838
- Paniccia A, Schulick RD, Edil BH (2015) Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a single-institutional experience. *Ann Surg Oncol* 22:4380–4381
- Corcione F, Pirozzi F, Cucurullo D, Piccolboni D, Caracino V, Galante F et al (2013) Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: experience of 22 cases. *Surg Endosc* 27:2131–2136
- Asbun HJ, Stauffer JA (2012) Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surg* 215:810–819
- Liang S, Jayaraman S (2015) Getting started with minimally invasive pancreaticoduodenectomy: is it worth it? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 25:712–719
- Tran TB, Dua MM, Worhunsky DJ, Poultsides GA, Norton JA, Visser BC (2016) The first decade of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in the United States: costs and outcomes using the nationwide inpatient sample. *Surg Endosc* 30:1778–1783
- Adam MA, Choudhury K, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Blazer DG 3rd et al (2015) Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer: practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg* 262:372–377
- Doula C, Kostakis ID, Damaskos C, Machairas N, Vardakostas DV, Feretis T et al (2016) Comparison between minimally invasive and open pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 26:6–16
- Sharpe SM, Talamonti MS, Wang CE, Prinz RA, Roggin KK, Bentrem DJ et al (2015) Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: a comparison of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy from the national cancer data base. *J Am Coll Surg* 221:175–184
- Liu FB, Chen JM, Geng W, Xie SX, Zhao YJ, Yu LQ et al (2015) Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *HPB (Oxford)* 17:123–130
- House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M et al (2008) Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg* 12:270–278
- Liao CH, Wu YT, Liu YY, Wang SY, Kang SC, Yeh CN et al (2016) Systemic review of the feasibility and advantage of minimally invasive pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 40:1218–1225
- Shubert CR, Wagie AE, Farnell MB, Nagorney DM, Que FG, Reid Lombardo KM et al (2015) Clinical risk score to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: independent external validation for open and laparoscopic approaches. *J Am Coll Surg* 221:689–698
- Figueras J, Sabater L, Planellas P, Muñoz-Fornier E, Lopez-Ben S, Falgueras L et al (2013) Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 100:1597–1605
- Chen Y, Zhu X, Huang J, Zhu Y (2015) End-to-side penetrating suture pancreaticojejunostomy: a novel anastomosis technique. *J Am Coll Surg* 221:e81–e86
- Halloran CM, Platt K, Gerard A, Polydoros F, O'Reilly DA, Gomez D et al (2016) PANasta Trial: Cattell Warren versus Blumgart techniques of pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 17:30
- Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z (2015) Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 19:1900–1909
- Schoellhammer HF, Fong Y, Gagandeep S (2014) Techniques for prevention of pancreatic leak after pancreatotomy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 3:276–287
- Hallet J, Zih FS, Deobald RG, Scheer AS, Law CH, Coburn NG et al (2015) The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)* 17:113–122
- Sahora K, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Warshaw AL, Lillmoe KD et al (2015) The effect of antecolic versus retrocolic reconstruction on delayed gastric emptying after classic non-pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 209:1028–1035
- Klaiber U, Probst P, Knebel P, Contin P, Diener MK, Büchler MW et al (2015) Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 102:331–340
- Araujo RL, Karkar AM, Allen PJ, Gönen M, Chou JF, Brennan MF et al (2014) Timing of elective surgery as a perioperative outcome variable: analysis of pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 16:250–262
- Blumgart LH, Fong Y (2000) *Surgery of the liver and biliary tract*, 3rd edn. Saunders Co Ltd, New York
- Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN (2010) Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *J Am Coll Surg* 210:54–59
- Ahmad SA, Lowy AM, McIntyre BC, Matthews JB (2005) Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 9:138–143
- Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW, Bruns CJ (2009) Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *Br J Surg* 96:741–750
- Fujii T, Sugimoto H, Yamada S, Kanda M, Suenaga M, Takami H et al (2014) Modified Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy: technical improvement in matched historical control study. *J Gastrointest Surg* 18:1108–1115
- Bassi C, Devernis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J et al (2005) Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF). *Surgery* 138:8–13
- Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR et al (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142:761–768
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, Devernis C, Fingerhut A, Gouma DJ et al (2007) Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142:20–25
- De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ et al (2006) Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 244:931–939
- Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V et al (2010) Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 148:15–23
- Addeo P, Delperio JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A et al (2014) Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with

- morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)* 16:46–55
34. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F et al (2009) Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Surg* 197:702–709
 35. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C et al (2007) Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the pancreatic anastomotic leak study group. *J Gastrointest Surg* 11:1451–1458 (**discussion 1459**)
 36. Senthilnathan P, Srivatsan Gurumurthy S, Gul SI, Sabnis S, Natesan AV, Palanisamy NV et al (2015) Long-term results of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic and periampullary cancer—experience of 130 cases from a tertiary-care center in South India. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 25:295–300
 37. Tee MC, Kendrick ML, Farnell MB (2015) Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: is it an effective procedure for pancreatic ductal adenocarcinoma? *Adv Surg* 49:143–156
 38. Fong ZV, Chang DC, Ferrone CR, Lillemo KD, Fernandez Del Castillo C (2016) Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: is this really a short learning curve? *J Am Coll Surg* 222:209
 39. Kim EY, Hong TH (2016) Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy using a new technique of pancreaticojejunostomy with two transpancreatic sutures with buttresses. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 26:133–139
 40. Sadot E, Brennan MF, Lee SY, Allen PJ, Gönen M, Groeger JS et al (2014) Readmission after pancreatic resection: causes and causality pattern. *Ann Surg Oncol* 21:4342–4350



Artículo 3

**COMPARISON OF PERIOPERATIVE OUTCOMES
BETWEEN LAPAROSCOPIC AND OPEN APPROACH FOR
PANCREATODUODENECTOMY. THE PADULAP TRIAL**

Ignasi Poves, Fernando Burdío, Olga Morató, Mar Iglesias, Aleksander Radosevic, Lucas Ilzarbe, Laura Visa, Luís Grande.

Annals of Surgery, 2018;268(5):731–9

IF: 9,2

ABSTRACT

Objective: To compare perioperative outcomes of pancreatoduodenectomy (PD) performed through the laparoscopic route or by open surgery.

Summary Background Data: Laparoscopic PD is being progressively performed in selected patients.

Methods: An open-label single-center RCT was conducted between February 2013 and September 2017. The primary endpoint was the length of hospital stay (LOS). Secondary endpoints were operative time, transfusion requirements, specific pancreatic complications (pancreatic or biliary fistula, pancreatic hemorrhage, and delayed gastric emptying), Clavien–Dindo grade ≥ 3 complications, comprehensive complication index (CCI) score, poor quality outcome (PQO), and the quality of pathologic resection. Analyses were performed on an intention to treat basis.

Results: Of 86 patients assessed for PD, 66 were randomized (34 laparoscopic approach, 32 open surgery). Conversion to an open procedure was needed in 8 (23.5%) patients. Laparoscopic versus open PD was associated with a significantly shorter LOS (median 13.5 vs. 17 d; $P= 0.024$) and longer median operative time (486 vs. 365 min; $P= 0.0001$). The laparoscopic approach was associated with significantly better outcomes regarding Clavien–Dindo grade ≥ 3 complications (5 vs. 11 patients; $P= 0.04$), CCI score (20.6 vs. 29.6; $P= 0.038$), and PQO (10 vs. 14 patients; $P= 0.041$). No significant differences in transfusion requirements, pancreas-specific complications, number of lymph nodes retrieved, and resection margins between the two approaches were found.

Conclusions: Laparoscopic PD versus open surgery is associated with a shorter LOS and a more favorable postoperative course while maintaining oncological standards of a curative-intent surgical resection. Trial registry: ISRCTN93168938.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Recogida de datos y diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado en grupos paralelos entre la DPC laparoscópica y la DPC abierta que se realizó en la Unidad de Cirugía HBP del Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital del Mar. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados postoperatorios a corto plazo entre ambas técnicas quirúrgicas. El estudio fue registrado oficialmente bajo el nombre de PADULAP [PANcreatecto DUodenectomía LAParoscópica (ISRCTN93168938)].

Entre febrero de 2013 y septiembre de 2017, se introdujeron en el estudio todos los pacientes que requirieron una DPC por cualquier motivo de forma consecutiva a excepción de aquellos pacientes que presentaban alguno de los criterios de exclusión. Una vez indicada la DPC, los pacientes se asignaban a un grupo u otro mediante aleatorización estadística. Para evitar sesgos debidos a la curva de aprendizaje en la DPC laparoscópica, todos los procedimientos laparoscópicos fueron realizados por un único cirujano. Este cirujano experto en cirugía laparoscópica avanzada y pancreática también participó en aproximadamente la mitad de los casos de DPC abierta como cirujano principal, mientras que otro cirujano experto en cirugía pancreática participó únicamente como primer cirujano en la DPC abierta y como primer asistente laparoscópico en las DPC laparoscópica.

4.2. Variables analizadas

La variable principal fue la estancia hospitalaria postoperatoria, desde el día de la cirugía hasta el día del alta hospitalaria. Las variables secundarias analizadas fueron: el tiempo operatorio, la necesidad de transfusiones sanguíneas, las complicaciones postoperatorias específicas de la cirugía pancreática (definidas por el ISGPS). También se analizaron de forma secundaria las complicaciones generales mediante la clasificación internacional postoperatoria de Clavien-Dindo y según el *Comprehensive Complication Index (CCI)*, el *Poor Quality Outcomes (PQO)* así como la calidad de la resección oncológica. Todas las complicaciones relacionadas con el procedimiento se registraron a 90 días. La calidad de la resección oncológica para los tumores malignos fue evaluada mediante el análisis del número de ganglios linfáticos, el número de ganglios positivos y la invasión del margen anatómico de la pieza. La cirugía se consideró R0 cuando la distancia entre el tumor y el margen de resección fue ≥ 1 mm, R1 cuando era < 1 mm, y R2 cuando estaba en contacto directo. Los tumores se estadiaron de acuerdo con la 7ª edición del TNM de la AJCC.

4.3. Técnica quirúrgica

La DPC laparoscópica se realiza con el paciente en posición supina, con las piernas separadas y en una posición ligeramente anti-Trendelenburg. El cirujano se coloca entre las piernas del paciente con un asistente a cada lado. La enfermera de quirófano se para a la derecha del cirujano. Se utilizan cinco trócares para la resección: tres de 12 mm y dos de 5 mm en los flancos derecho e izquierdo. Una vez finalizada la resección, se realiza una incisión suprapúbica transversal de 5 cm para extraer la muestra e inspeccionar los

márgenes. Una vez cerrada la incisión de asistencia se procede a la realización de la reconstrucción laparoscópica.

La DPC abierta por el contrario se inicia con una laparotomía subcostal derecha ampliada. El cirujano de forma habitual en la derecha del paciente y el 1º ayudante a la izquierda del paciente. El 2º ayudante siempre en la parte izquierda del cirujano principal. Se empieza por la colecistectomía. Se referencian las estructuras. Se liga la arteria gastroduodenal y secciona. Sección antro gástrico. Maniobra de Kocher. Identificación VMS y posterior tunelización retro-pancreática por el cuello y tracción. Liberación proceso uncinado. Sección vía biliar. Posteriormente se realiza la reconstrucción en un asa tipo Child, retromesentérica y PY tipo Blumgart. GY antecólica. Siempre dos drenajes en ambas técnicas quirúrgicas.

En ambos grupos se planificó una DPC con o sin preservación pilórica y linfadenectomía estándar (251), priorizando la preservación pilórica con reconstrucción tipo Child (única asa) y la anastomosis PY tipo Blumgart o Blumgart-modificada para los casos laparoscópicos. La anastomosis entérica se realizó en todos los casos de forma antecólica. Se realizó la anastomosis PG sólo como alternativa en casos muy seleccionados con un conducto pancreático principal no visible o no anastomosable.

El manejo postoperatorio fue igual en ambos grupos, marcado por el protocolo interno del Hospital.

4.4. Estudio estadístico y cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó según la variable principal que fue la estancia hospitalaria postoperatoria. Se calculó sobre la base de la media histórica para la DPC abierta en nuestro centro (19 días), con la intención de reducirla un 50% en el grupo laparoscópico. Para lograr una potencia del 80% en la detección de diferencias entre grupos y un error de tipo I de 0,05, se requirieron un total de 66 pacientes.

El análisis fue por intención de tratamiento. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución normal de los datos y la prueba de Levene para determinar la igualdad de las varianzas. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar cuando la distribución se consideraba normal, y por el resto se utilizó la mediana, el intervalo intercuartil y el rango. Las variables categóricas se expresaron en números y porcentajes absolutos. La prueba T de Student o la prueba de U de Mann – Whitney se utilizó para la comparación de variables continuas y la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, dependiendo de la normalidad de la distribución. Cuando se analizaban los días de estancia hospitalaria postoperatoria y los valores extremos sesgaban los datos, se utilizaron muestras sólidas que excluían los valores atípicos. La significación estadística se fijó en un p valor $\leq 0,05$. La descripción de las variables y el análisis estadístico se realizaron utilizando el programa SPSS 20. (IBM, Armonk, NY).

5. RESULTADOS

Entre febrero de 2013 y septiembre de 2017 se reclutaron 86 pacientes para ser incluidos en el estudio, pero 20 (23,2%) fueron excluidos antes de la asignación al azar. Los 66 restantes fueron asignados al azar mediante la ecuación calculada previamente, finalizando 34 en el grupo laparoscópico y 32 en el grupo abierto. De los pacientes intervenidos mediante laparoscopia, 8 requirieron conversión a cirugía abierta.

Los grupos fueron comparables en relación con las variables preoperatorias a excepción del sexo, donde se objetivó un aumento significativo del sexo masculino en el grupo de la laparoscopia. En relación con las características intraoperatorias se observó un tiempo operatorio medio significativamente mayor en los pacientes operados por laparoscopia (486 *versus* 365 min, $p < 0,0001$). Diez pacientes en cada grupo de estudio requirieron transfusión de sangre sin diferencias en el número de pacientes transfundidos dentro de las primeras 24 horas después de la cirugía.

La variable principal de estudio mostró una disminución significativa en los días de estancia hospitalaria postoperatoria (13,5 días *versus* 17 días, $p=0,024$). Se obtuvieron resultados similares cuando la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria incluía los días de los reingresos (14 días *versus* 18 días, $p=0,024$). Los hallazgos de la anatomía patológica postoperatorios fueron similares, así como el tamaño tumoral, el grado de diferenciación histológica, la invasión perineural y linfovascular, el número de ganglios linfáticos totales y los márgenes afectos.

En relación a las complicaciones postoperatorias, en el grupo de la DPC laparoscópica se observó una disminución de las complicaciones graves, un mejor PQO así como un menor CCI en comparación a la cirugía abierta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con relación a las complicaciones postoperatorias específicas clínicamente relevantes. En la tasa de reingresos y de reintervenciones no hubo diferencias significativas, y aunque hubo dos éxitos en el grupo de la cirugía abierta y ninguno en la laparoscópica, no llegaron a ser estadísticamente significativos.

6. CONCLUSIONES

En este estudio randomizado vemos como en el grupo de la DPC laparoscópica se ha podido reducir significativamente la estancia hospitalaria postoperatoria, así como la tasa de complicaciones generales sin objetivar grandes diferencias en las complicaciones específicas pancreáticas ni en los resultados oncológicos cuando la DPC laparoscópica es realizada por un cirujano altamente experimentado tanto en cirugía pancreática abierta como en cirugía laparoscópica avanzada. La DPC laparoscópica es un procedimiento técnicamente exigente asociado a un tiempo quirúrgico prolongado y una tasa de conversión del 23,5% en este estudio. En nuestra opinión, la DPC laparoscópica está ganando aceptación para convertirse en el *gold standard* para el tratamiento quirúrgico de pacientes candidatos a una DPC, siempre que la operación se realice en centros de alto volumen y por cirujanos altamente cualificados para realizar el procedimiento.

ESA-RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy

The PADULAP Randomized Controlled Trial

Ignasi Poves, MD, PhD,*† Fernando Burdío, MD, PhD,*‡ Olga Morató, MD,* Mar Iglesias, MD,§ Aleksander Radosevic, MD,¶ Lucas Itzarbe, MD,|| Laura Visa, MD,** and Luís Grande, MD, PhD*†

Objective: To compare perioperative outcomes of pancreatoduodenectomy (PD) performed through the laparoscopic route or by open surgery.

Summary Background Data: Laparoscopic PD is being progressively performed in selected patients.

Methods: An open-label single-center RCT was conducted between February 2013 and September 2017. The primary endpoint was the length of hospital stay (LOS). Secondary endpoints were operative time, transfusion requirements, specific pancreatic complications (pancreatic or biliary fistula, pancreatic hemorrhage, and delayed gastric emptying), Clavien–Dindo grade ≥ 3 complications, comprehensive complication index (CCI) score, poor quality outcome (PQO), and the quality of pathologic resection. Analyses were performed on an intention to treat basis.

Results: Of 86 patients assessed for PD, 66 were randomized (34 laparoscopic approach, 32 open surgery). Conversion to an open procedure was needed in 8 (23.5%) patients. Laparoscopic versus open PD was associated with a significantly shorter LOS (median 13.5 vs. 17 d; $P = 0.024$) and longer median operative time (486 vs. 365 min; $P = 0.0001$). The laparoscopic approach was associated with significantly better outcomes regarding Clavien–Dindo grade ≥ 3 complications (5 vs. 11 patients; $P = 0.04$), CCI score (20.6 vs. 29.6; $P = 0.038$), and PQO (10 vs. 14 patients; $P = 0.041$). No significant differences in transfusion requirements, pancreas-specific complications, the number of lymph nodes retrieved, and resection margins between the two approaches were found.

Conclusions: Laparoscopic PD versus open surgery is associated with a shorter LOS and a more favorable postoperative course while maintaining oncological standards of a curative-intent surgical resection.

Trial registry: ISRCTN93168938.

Keywords: laparoscopic pancreatoduodenectomy, pancreatic carcinoma, pancreatic fistula, pancreaticojejunostomy, pancreatoduodenectomy, postoperative complications

(*Ann Surg* 2018;xx:xxx–xxx)

Despite advances in preoperative strategies, surgical techniques, and postoperative care, pancreatoduodenectomy (PD) is still associated with severe morbidity and mortality^{1–7} as well as prolonged length of stay (LOS).^{2,3,8,9} Every effort to improve these outcomes should be explored.

Interest in the laparoscopic approach as an alternative to laparotomy in pancreatic surgery began in the last decade. The first steps were made for distal pancreatectomy in nonmalignant tumors,^{10–12} but multicenter retrospective studies have shown that the laparoscopic route was also a safe option for malignant tumors.^{13,14} The good results obtained in the clinical series of Palavinelu et al¹⁵ and Kendrick et al¹⁶ for laparoscopic PD increased the interest for this procedure. Moreover, these initial data were confirmed by retrospective series comparing open and laparoscopic PD in selected patients.^{17,18} However, there is still concern regarding high rate of severe postoperative complications associated with the totally laparoscopic approach.^{19,20} A recent randomized controlled trial (RCT) comparing laparoscopic versus open PD for periampullary tumors²¹ favored the laparoscopic technique in terms of reduction of length of stay (LOS).

However, further evaluations of the role of laparoscopic PD as a routine procedure in daily practice are needed. A RCT was designed to compare perioperative outcomes between PD carried out laparoscopically or as an open procedure.

METHODS

Design

A prospective, randomized, parallel-group, and open-label clinical trial (PADULAP study, for PancreatoDUodenectomy LAParoscopy) was conducted at the Service of Surgery of a tertiary care hospital in Barcelona, Spain. The aim of this study was to compare laparoscopic and open PD for short-term outcomes in a RCT. The study protocol was approved by the Clinical Research and Ethics Committee of Hospital del Mar (Barcelona, Spain) and all patients gave written informed consent before operation. The study was conducted in accordance with principles of the Declaration of Helsinki and guidelines for Good Clinical Practice. The study was officially registered under ISRCTN93168938 on <https://www.isrctn.com/> providing additional study information.

Patients

Between February 2013 and September 2017, all consecutive patients scheduled for elective PD to treat benign, premalignant, or

From the *Department of Surgery, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain; †Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ‡Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; §Department of Pathology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ¶Department of Radiology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ||Department of Digestive Diseases, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and **Department of Medical Oncology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

I.P., O.M., M.L., A.R., L.L., and L.V. contributed to data collection, and critical revision of the manuscript. I.P. and L.G. wrote the manuscript. I.P., F.B., and L.G. contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, and critical review of the manuscript for intellectual content. All authors approved the final manuscript.

This study was accepted for presentation at the 25th Meeting of the European Surgical Association (ESA), Trieste, Italy, May 11–12, 2018.

The authors reports no conflicts of interest.

Reprints: Ignasi Poves, MD, PhD, Department of Surgery, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, E-08003 Barcelona, Spain.

E-mail: ipoves@parcadesalutmar.cat.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0003-4932/16/XXXX-0001

DOI: 10.1097/SLA.0000000000002893

malignant conditions, aged over 18 years were included in the study provided that the informed consent was obtained. Exclusion criteria were as follows: metastatic disease; locally advanced tumor requiring preplanned major vascular resection; rescue surgery after neoadjuvant treatment; Eastern Cooperative Oncology group (ECOG)²² score > 2; severe chronic hepatic, renal, pulmonary, or cardiac disease; clearly hostile abdomen for laparoscopic approach; pregnancy; and patient's refusal.

Study Protocol

Patients who accepted to participate in the study were assigned to the laparoscopic group or the open surgery group immediately after confirmation of eligibility for PD by the multidisciplinary committee of pancreatic tumors of the hospital. Randomization (1:1) was performed using a computer-generated table of random numbers by an independent statistician.

A PD with or without distal gastrectomy and standard lymphadenectomy²³ was planned in both groups. Technical preferences in both approaches included: 1) pylorus-preserving technique; 2) single-loop Child's type reconstruction with the jejunal loop ascending behind the mesentery for biliopancreatic anastomosis and antecolic for enteric anastomosis, and 3) Blumgart pancreato-jejunojejunostomy anastomosis.^{24,25} Pancreatogastrostomy anastomosis²⁶ was considered an alternative option in highly selected cases with a nonvisible or nonanastomosable main pancreatic duct. Two low pressure suction drains were routinely inserted. Postoperatively, somatostatin analogs were not used for preventing postoperative pancreatic fistula. The abdominal drains were kept in place for at least 4 days and removed if they were not productive and/or the presence of a pancreatic fistula was excluded. Amylase determination of the drains was measured on the third postoperative day or when a fistula was suspected. Patients were discharged home when completely recovered.

Laparoscopic PD was intended to be done totally laparoscopically. A laparoscopic-assisted procedure was considered when resection was done by laparoscopy and any of the anastomosis was performed by any type of assisted incision. A conversion was defined when the resection phase needed to be completed by any type of laparotomy. To avoid bias due to the learning curve in laparoscopic PD, all laparoscopic procedures were done by a single expert surgeon in both laparoscopic and pancreatic surgery, who also participated in approximately half of the cases of open PD as a main surgeon, while another expert surgeon in pancreatic surgery participated in the open PD group. Nevertheless, both surgeons actively participated as the first assistant to the other in the vast majority of the cases.

Outcomes and Definitions

The primary endpoint of the study was the postoperative LOS calculated as the number of nights spent in the hospital from the end of the surgical procedure until discharge or death. Secondary endpoints were the following: operative time; blood transfusion requirements; specific pancreatic complications (pancreatic or biliary fistula, hemorrhage and delayed gastric emptying) defined according to the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS);^{27–29} general postoperative complications;³⁰ the Poor Quality Outcomes (PQO); and quality of pathological resection.

As recommended by the ISGPS, postoperative pancreatic fistula grades B and C were classified as clinically relevant.³¹ Clavien-Dindo grades ≥ 3 were classified as severe complications. The Comprehensive Complication Index (CCI)³² was used for comparing cumulative severity complications between groups. As described for distal pancreatectomy, the PQO was defined as a categorical variable for patients presenting a severe (Clavien-Dindo grade ≥ 3) or minor complication (Clavien-Dindo grade < 3)

requiring a LOS of more than 15 days, and/or patients readmitted within first 30 days after surgery.³³ All procedure-related complications were recorded at 90 days. The quality of pathological resection for malignant tumors was evaluated by the number of lymph nodes retrieved and margin invasion. Resection margins were categorized according to the Royal College of Pathologist and posterior updates.³⁴ Margin status was considered R0 when the distance from the tumor to any resection margin was ≥ 1 mm, R1 when it was < 1 mm, and R2 when it was microscopically in direct contact.^{35–37} Tumors were staged according to the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor/node/metastasis (TNM) classification system manual.³⁸

Sample Size and Statistical Analysis

The sample size was calculated with LOS as the main variable. Based on the historic mean LOS of 19 days for open PD in our center, a 50% reduction for laparoscopic PD was estimated based on our previous laparoscopic experience and currently published evidence.^{15,16} To achieve a power of 80% to detect differences with a 2-sided test and a type I error of 0.05, a total of 66 patients would be required.

Analysis was performed in the intention to treat population, that is, all patients who received the allocated intervention. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normal distribution of data and the Levene test for equality of variances. Continuous variables are expressed as mean and standard deviation (SD) when the distribution was considered normal, and otherwise using the median, interquartile interval, and range. Categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages. The Student *t* test or the Mann–Whitney *U* test was used for the comparison of continuous variables and the chi-square (χ^2) test or the Fisher exact test for categorical variables, depending on the conditions of application. For analyzing LOS when extreme values skewed the data, robust samples excluding outliers were used. Statistical significance was set at a *P* value below 0.05. The description of the variables and the statistical analysis were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program (IBM, Armonk, NY) version 20.

RESULTS

Between February 2013 and September 2017, 86 patients were recruited for the trial but 20 (23.2%) were excluded before randomization due to failure to meet the inclusion criteria or patient's refusal to participate. The remaining 66 patients were allocated at random to the laparoscopic PD (*n* = 34) arm or to the open PD (*n* = 32) arm. Eight patients undergoing laparoscopy were converted to open surgery because of suspicion of vascular involvement in 4, technical difficulties due to the presence of biliary stenting in 2, and uncontrolled bleeding in 2. The flow chart of the study population is shown in Figure 1.

As shown in Table 1, there were no statistically significant differences in the distribution of preoperative and operative variables between patients assigned to the 2 study groups, except for a higher percentage of men in the open PD group and a significantly longer median operative time among patients in the laparoscopy PD group (486 vs. 365 min, *P* < 0.0001). Ten patients in each study group required blood transfusion (*P* = 0.42) without differences in the number patients transfused within the first 24 hours after surgery or after 24 hours. Also, patients in both study groups showed similar pathologic findings, including histologic characteristics, tumor size, grade of differentiation, perineural and lymphovascular invasion, number of lymph nodes retrieved, and margin status (Table 2).

Postoperative outcomes are shown in Table 3. Regarding the primary endpoint of the study, the mean LOS was significantly

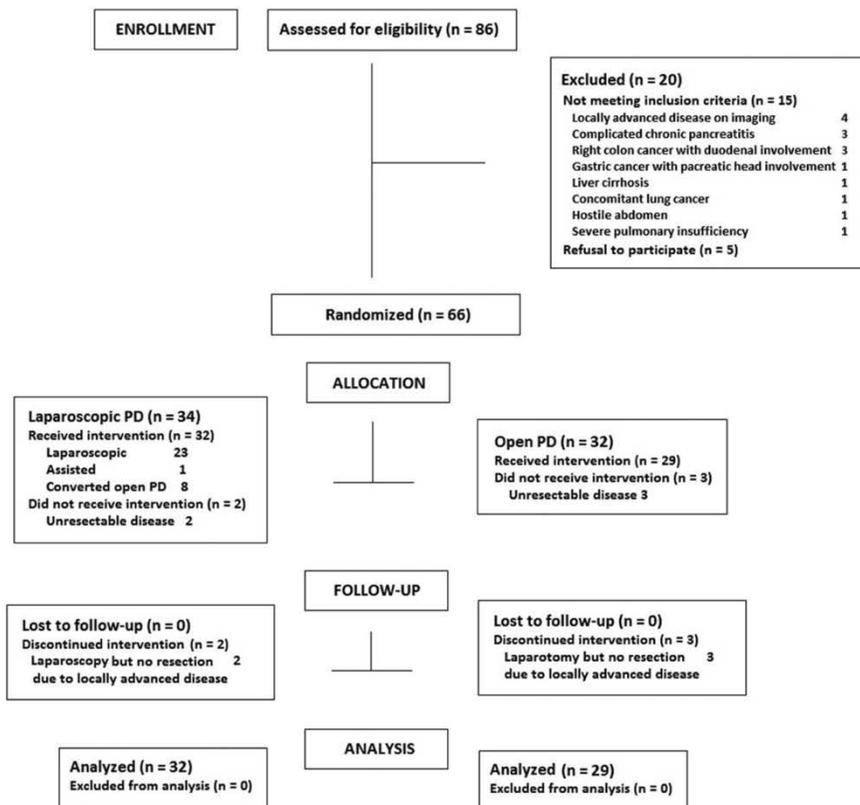


FIGURE 1. Flow chart of the study participants.

shorter in patients undergoing PD through the laparoscopic approach as compared with open surgery (13.5 vs. 17 d, $P = 0.024$). Similar findings were obtained when length of stay included readmission (14 vs. 18 d, $P = 0.024$). Moreover, patients in the laparoscopy PD group presented significantly less severe postoperative complications, better PQO, and lower CCI compared with the open surgery PD group. No differences were found in specific clinically relevant postoperative complications between groups. Six patients (9.8%), 1 (3.1%) in the laparoscopy PD group, and 5 (17.2%) in the open PD group ($P = 0.06$) required reoperation within 90 days after surgery. There were no differences in the readmission rate between patients in the 2 study groups. At 90 days after operation, there were 2 deaths in the open PD group and none in the laparoscopy PD group ($P = 0.2$).

In a separate analysis of the laparoscopy PD group excluding the 8 patients converted to open surgery versus the open PD group, all statistically significant differences remained. When the converted

group was compared with the open PD group, only significant differences in operative time remained (Table 4).

DISCUSSION

This trial shows that laparoscopic PD is feasible but a technically demanding procedure associated with a significantly reduction of postoperative LOS and general complications, with no differences in specific clinically relevant postoperative complications as compared with open PD.

Although in 1997 Gagner et al³⁹ published a series of 10 cases discouraging the use of laparoscopic PD because of the high complication rate, long operative time and absence of clinical benefits for the patient, the percentage of patients operated by laparoscopy grows exponentially, doubling in number each year,⁴⁰ particularly after the publication of Kendrick et al⁴¹ reporting a series of 11 cases of laparoscopic PD with major vascular resection. However, some

TABLE 1. Preoperative and Operative Variables of Patients in the Two Study Groups

Variables	Laparoscopic PD (n = 32)	Open PD (n = 29)	Statistical Significance (P)
Age, years, mean (range)	69 (34–86)	70 (36–83)	0.58
Men	13 (40.6)	20 (69.0)	0.04
Body mass index, kg/m ² , mean (range)	24 (16–33)	26 (17–43)	0.71
Charlson comorbidity index, mean (range)	5 (0–8)	5 (1–10)	0.72
ECOG performance status			0.68
0	20 (62.5)	15 (51.7)	
1	9 (28.1)	11 (37.9)	
2	3 (9.4)	3 (10.3)	
ASA classification score			0.66
1	1 (3.1)	1 (3.4)	
2	18 (56.2)	13 (44.8)	
3	13 (40.6)	15 (51.7)	
Type of pancreatic resection			0.94
Pancreatoduodenectomy	31 (96.9)	28 (96.6)	
Total pancreatoduodenectomy	1 (3.1)	1 (3.4)	
Type of pancreatoduodenectomy			0.24
Classical	6 (18.7)	11 (37.9)	
Pylorus-preserving	25 (78.1)	18 (62.0)	
Vascular resection	4 (12.5)	4 (13.8)	0.98
Complete	1 (3.1)	1 (3.4)	
Partial	3 (9.4)	3 (10.3)	
Pancreas consistency			0.07
Soft/normal	21 (65.6)	12 (41.4)	
Firm/hard	11 (34.4)	17 (58.6)	
Wirsung diameter, mm			0.11
< 3	21 (65.6)	13 (44.8)	
≥ 3	11 (34.4)	16 (55.2)	
Pancreatic reconstruction			0.57
Pancreatojejunostomy	26 (81.2)	25 (86.2)	
Pancreatogastrostomy	4 (12.5)	1 (3.4)	
Duct occlusion	1 (3.1)	2 (6.9)	
Total pancreatectomy	1 (3.1)	1 (3.4)	
Operative time, min, median (range)	486 (337–767)	365 (240–510)	< 0.0001

Data as absolute numbers and percentages in parenthesis unless otherwise stated. ASA indicates American Society of Anesthesiologists; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD, pancreatoduodenectomy.

studies failed to reproduce these encouraging results, and some authors remained concerned about the high rate of postoperative complications^{19,20} and conversion rate.^{42,43} Moreover, there are also concerns regarding the long learning curve needed for the technique.⁴⁴ A recent meta-analysis in which the outcomes in 1064 laparoscopic PD and 2338 open PD were assessed, showed that the laparoscopic technique was associated with less blood loss, lower transfusion rate, and shorter LOS.⁴³ Also, Palanivelu et al²¹ reported the first RCT comparing laparoscopy and laparotomy for PD in patients with periampullary tumours and showed benefits for the laparoscopic approach in terms of a shorter hospital stay. The design and the results of our RCT confirm this finding and further add a significant reduction in overall complications, with no differences in specific clinically relevant postoperative complications. The main limitation of both RCTs is that they are single-center studies with a limited number of patients, and the results obtained are difficult to be extrapolated to a multicenter scenario. Interesting data will be provided by an ongoing multicenter study in the Netherlands (LEOP-ARD-2 trial, NTR5689).

Probably, the main disadvantage and the Aquilles' heel to the spread of laparoscopic PD is the learning curve and the long operative time.^{17,43} Our first laparoscopic PD was performed in 2006. Since then, we have been implementing slowly and progressively the technique, considering the learning curve completed after first 20 patients when similar results, even better, to the open approach had been obtained. Other studies indicate

the figure of 30 to 40 cases as necessary to complete the learning curve of this technique.^{45,46} To avoid bias, as some authors have recommended,⁴⁷ operations of patients undergoing laparoscopic PD were performed by the same surgeon while a second surgeon, with extensive experience in pancreatic surgery, acted as assistant. The 2 surgeons were involved in the vast majority of interventions. Even in this scenario, operative time was practically 2 hours longer in the laparoscopy group than in the open surgery group, which is consistent with data reported by others.¹⁷ Usually, in the laparoscopic PD our team takes a 30-minute break between the resection and reconstructive phases, which has been accounted for in the final results. Moreover, other evidence of the technical difficulty of the procedure is the high number of conversions. In almost 25% of our patients it was not possible to complete the operation laparoscopically.

However, this demanding procedure results in a significantly lower overall complication rate, measured by Clavien-Dindo classification, CCI³² or PQQ.³³ Moreover, the reoperation rate was lower in the laparoscopic PD group but differences versus open PD were not statistically significant, probably due to the small number of patients included in the study. Just 1 patient was reoperated for hemorrhage caused by a clinically relevant postoperative pancreatic fistula in an extended PD for vascular involvement with small remnant and sealed pancreatic duct. These data could explain the significant reduction (3.5 d) in postoperative LOS, a similar figure reported in a recent meta-analysis.⁴³ It is well known that the overall

TABLE 2. Pathological Findings of Patients in the Two Study Groups

Variables	Laparoscopic PD (n = 32)	Open PD (n = 29)	Statistical Significance (P)
Malignant tumor	29 (90.6)	25 (86.2)	0.58
Histologic findings			0.88
Carcinoma	24 (75.0)	25 (86.2)	
Ampullary	5	2	
Pancreatic	15	21	
Biliary	4	2	
Neuroendocrine tumor	2 (6.2)	0	
Intrapapillary mucinous neoplasia	1 (3.1)	1 (3.4)	
Adenoma	1 (3.1)	1 (3.4)	
Cystic mucinous neoplasia	0	1 (3.4)	
Chronic pancreatitis	1 (3.1)	1 (3.4)	
Solid papillary tumor	1 (3.1)	0	
Metastatic disease (breast cancer)	1 (3.1)	0	
Tumor size, mm, median (range)*	24 (9–70)	29 (12–75)	0.33
Differentiation grade			0.59
Well differentiated	3 (11.1)	4 (16.0)	
Moderately differentiated	11 (40.7)	11 (44.0)	
Poorly differentiated	13 (48.1)	10 (40.0)	
Lymph nodes retrieved, median (range)*	15 (7–32)	21 (6–58)	0.17
Lymph node ratio*	0.16	0.12	0.22
Perineural invasion*	20	15	0.55
Lymphovascular invasion*	19	14	0.36
Margin status			0.61
R0	19 (59.4)	15 (51.7)	
R1 (< 1 mm)	12 (37.5)	12 (41.4)	
R2 (microscopically)	1 (3.1)	2 (6.9)	

Data as absolute numbers and percentages in parenthesis unless otherwise stated.
*For carcinomas only.

LOS varies for the same procedure, even with the same rate of postoperative complications, depending on the countries due to sociocultural aspects and health care policies.⁴⁸ In countries such as Japan, Spain, or Italy, LOS usually is longer for the same procedure than in other countries with similar socioeconomic levels.

Of note that the mean age of patients included in the present study was 70 years (33% over 75 yrs), 12 years older than patients included in the RCT of Palanivelu et al.²¹ This advanced age together with the Spanish public free health care system could probably influence upon LOS. However, the median LOS in the laparoscopic group was less

TABLE 3. Early Postoperative Outcomes in the Study Patients

Postoperative Variables	Laparoscopic PD (n = 32)	Open PD (n = 29)	Statistical Significance (P)
Pancreatic fistula	10 (31.2)	9 (31.0)	1
Clinically relevant pancreatic fistula	4 (12.5)	8 (27.6)	0.14
Biliary fistula	1 (3.1)	3 (10.3)	0.13
Clinically relevant pancreatic hemorrhage	3 (9.3)	6 (20.7)	0.21
Clinically relevant delayed gastric emptying	3 (9.3)	7 (24.1)	0.23
Gastric/duodenal leakage	0	0	1
Clavien–Dindo grades ^c			0.04
No	10 (31.2)	8 (27.5)	
1–2	17 (53.1)	10 (34.5)	
3a	4 (12.5)	2 (6.9)	
3b	0	0	
4a	1 (3.1)	5 (17.2)	
4b	0	2 (6.9)	
5	0	2 (6.9)	
Grades 3–5*	5 (15.6)	11 (37.9)	0.048
CCI score, median (range)	20.9 (0–62.6)	29.6 (0–100)	0.032
Poor quality outcomes	10 (31.2)	14 (48.3)	0.041
Hospital readmission*	7 (21.8)	4 (13.8)	0.5
Reoperation*	1 (3.1)	5 (17.2)	0.06
Length of stay, days, median (range)	13.5 (5–54)	17 (6–150)	0.024
Extended length of stay, days, median (range)	14 (5–54)	18 (6–150)	0.024
90-d mortality	0	2 (6.9)	0.2

Extended length of stay includes readmissions. Data as absolute numbers and percentages in parenthesis unless otherwise stated.
*Within 90 days.

TABLE 4. Early Postoperative Outcomes in the Laparoscopically-completed, Converted, and Open PD Groups

Postoperative Variables	Laparoscopically-completed PD (n = 24)	Open PD (n = 29)	P Values	Converted to Open PD (n = 8)	Open PD (n = 29)	P Values
Operative time, minutes, median (range)	460 (337–676)	365 (240–510)	0.000	515 (480–767)	365 (240–510)	0.004
Clavien–Dindo grades 3–5*	3 (12.5)	11 (37.9)	0.036	2 (25)	11 (37.9)	0.4
CCI score, median (range)	20.9 (0–51.8)	29.6 (0–100)	0.029	25.3 (0–62.6)	29.6 (0–100)	0.79
Poor quality outcomes	7 (29.1)	14 (48.3)	0.03	3 (37.5)	14 (48.3)	0.25
Hospital readmission*	6 (25)	4 (13.8)	0.24	1 (12.5)	4 (13.8)	0.70
Reoperation*	0	5 (17.2)	0.04	1 (12.5)	5 (17.2)	0.61
Length of stay, days, median (range)	12.5 (5–54)	17 (6–150)	0.012	13.5 (7–22)	17 (6–150)	0.09
Extended LOS, days, median (range)	14 (5–54)	18 (6–119)	0.02	14.5 (7–35)	18 (6–119)	0.59
90-d mortality, no. (%)	0	2 (6.9)	0.29	0	2 (6.9)	0.6

*Within 90 days.

CCI indicates comprehensive complication index; LOS, length of hospital stay; Extended LOS includes readmissions.

than 15 days reported by the Dutch Pancreatic Cancer Group⁴⁷ for laparoscopic PD.

Regarding specific postoperative pancreatic complications (pancreatic or biliary fistula, hemorrhage, and delayed gastric emptying), rates were consistently lower in the laparoscopic PD, although differences were not significant versus open PD. However, the rates observed in this study were even lower than those reported by high-volume centres in the Netherlands.⁴⁷ In our opinion, this finding could be attributed to the standardization of the pancreaticojejunal anastomosis²⁵ as the key point for explaining the low 12.5% rate of clinically relevant pancreatic fistula. Regarding the implications of major vascular resection, patients with complete occlusion of the vein were excluded from the study and neoadjuvant therapy was indicated. However, in the presence of limited contact or less than 90°, the operation can be performed without vascular resection in some cases. According to this criterion these cases were considered resectable with the possibility of no-vein resection and were included in the study. Probably for this reason, 4 patients in each group needed a formal major vascular resection.

The quality of pathologic results is another aspect of laparoscopic PD that deserves a comment. In this study, with a high percentage of carcinomas included, no differences in tumor size, number of lymph nodes retrieved, and R0 resections were found. The median number of lymph nodes retrieved in the laparoscopic group was 15 adjusted to the standard quality resection.²³ Similar results were observed in a recent report from the Mayo Clinic⁴⁹ comparing 108 laparoscopic and 214 open PD. R1 status is more a factor depending on the patient than for the surgeon, so it has been proved that using the R1 of < 1 mm criteria, above 50% of patients operated due to pancreatic cancer will have a R1 status.^{37,50} In our cases of carcinoma histology (ampullary, pancreatic, or biliary), R1 resection rate was around 50% in both laparoscopic and open surgery PD groups.

Limitations of the study are that results in laparoscopic PD are still surgeon-dependent and it has to be proved that are reproducible. Moreover, secondary outcomes should be interpreted with caution because possible lack of power as the sample size was calculated for LOS as the primary endpoint of the study. Also, economic aspects of longer operative time associated with the laparoscopy technique versus longer postoperative stay of the open procedure merit further evaluation. In laparoscopic surgery for curable colorectal cancer, long-term oncologic outcome (overall survival, disease-free survival) seems to be worse compared to patients in whom resection was successfully completed by laparoscopy,⁵¹ although it is still difficult to draw proper conclusions due to heterogeneity of outcomes as well as the inclusion of both colon and rectal cancer patients in most of the

studies.⁵² The potential effect of conversion on oncologic outcomes in patients undergoing laparoscopy PD remains to be established.

CONCLUSIONS

This RCT show that PD through the laparoscopic approach significantly reduces the postoperative LOS and overall complication rate with similar postoperative pancreas-related complications and pathological outcomes, when performed by a surgeon highly experienced in both open and laparoscopic pancreaticoduodenectomy. Laparoscopic PD is a technically demanding procedure associated with a prolonged operative time and a conversion rate of 23.5% in this study. In our opinion, laparoscopic PD is gaining acceptance for becoming the gold standard for surgical treatment of candidate patients for PD, provided that operation is performed in centers with highly qualified surgeons to do the procedure.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors warmly thank the patients who participated in this study and trust in their surgeons, some of them have not survived their disease and will not see definitive published results. Also, the authors thank Marta Pulido, M.D., for editing the manuscript and editorial assistance and Xavier Duran for statistical support.

REFERENCES

- Wiltberger G, Muhl B, Benzing C, et al. Preoperative risk stratification for mayor complications following pancreaticoduodenectomy: identification of high-risk patients. *Int J Surg*. 2016;31:33–39.
- Hata T, Motoi F, Ishida M, et al. Effect of hospital volumen on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2016;263:664–672.
- Ansorge C, Nordin JZ, Lundell L, et al. Diagnostic value of abdominal drainage in individual risk assessment of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2014;101:100–108.
- Coe TM, Fong ZV, Wilson SE, et al. Outcomes improvement is not continuous along the learning curve for pancreaticoduodenectomy at the hospital level. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:2132–2137.
- Kleive D, Sahakyan MA, Berstad AE, et al. Trends in indications, complications and outcomes for venous resection during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2017;104:1558–1567.
- Keck T, Wellner UF, Bahra M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECO-PANC, DRKS 00000767): perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016;236:440–449.
- Farges O, Bendersky N, Truant S, et al. The theory and practice of pancreatic surgery in France. *Ann Surg*. 2017;266:797–804.
- Topal B, Van de Sande S, Fieuws S, et al. Effect of centralization of pancreaticoduodenectomy on nationwide hospital mortality and length of stay. *Br J Surg*. 2017;94:1377–1381.

9. Figueras J, Sabater L, Planellas P, et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2013;100:1597–1605.
10. Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, et al. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. *Surgery*. 2015;157:45–55.
11. Cesaretti M, Bifulco L, Costi R, et al. Pancreatic resection in the era of laparoscopy: state of Art. A systematic review. *Int J Surg*. 2017;44:309–316.
12. Hua Y, Javed AA, Burkhardt RA, et al. Preoperative risk factors for conversion and learning curve of minimally invasive distal pancreatectomy. *Surgery*. 2017;162:1040–1047.
13. Tran Cao HS, Lopez N, Chang DC, et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. *JAMA Surg*. 2014;149:237–243.
14. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma (DIPLOMA): a pan-European propensity score matched study. *Ann Surg*. 2017 [Epub ahead of print].
15. Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007;205:222–230.
16. Kendrick ML, Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience. *Arch Surg*. 2010;145:19–23.
17. Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surg*. 2012;215:810–819.
18. Hakeem AR, Verbeke CS, Cairns A, et al. A matched-pair analysis of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes using Leeds Pathology Protocol. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13:435–441.
19. Dokmak S, Férliche FS, Aussilhou B, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J Am Coll Surg*. 2015;220:831–838.
20. Adam MA, Choudhury K, Dinan MA, et al. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer: practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg*. 2015;262:372–377.
21. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors. *Br J Surg*. 2017;104:1443–1450.
22. Oken MM, Creech RH, Toney DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann J Clin Oncol*. 1982;5:649–655.
23. Yeo CJ, Cameron JL, Lillmoec KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002;236:355–366.
24. Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, et al. Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *J Am Coll Surg*. 2010;210:54–59.
25. Poves I, Morató O, Burdío F, et al. Laparoscopic-adapted Blumgart pancreaticojejunostomy in laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc*. 2017;31:2837–2845.
26. Delcore R, Thomas JH, Pierce GE, et al. Pancreatogastrostomy: a safe drainage procedure after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1990;108:641–645.
27. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138:8–13.
28. Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142:20–25.
29. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761–768.
30. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244:931–937.
31. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and gradin of postoperative pancreatic fistula. *Surgery*. 2017;16:584–591.
32. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, et al. The Comprehensive Complication Index. A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258:1–7.
33. Baker MS, Sherman KL, Stocker S, et al. Defining quality for distal pancreatectomy: does the laparoscopic approach protect patients from poor quality outcomes? *J Gastrointest Surg*. 2013;17:273–280.
34. Campbell FA, Verbeke CS. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. Available at: <http://trcpath.org>. Accessed May 25, 2015.
35. Verbeke CS, Letch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1232–1237.
36. Esposito I, Kleef J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1651–1660.
37. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg*. 2012;99:1036–1049.
38. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edn, New York: Springer; 2010.
39. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg*. 1997;1:20–25.
40. Tran TB, Dua MM, Worhunsky DJ, et al. The first decade of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in the United States: costs and outcomes using the nationwide inpatient sample. *Surg Endosc*. 2016;30:1778–1783.
41. Kendrick ML, Scabas GM. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2011;13:454–458.
42. Fong ZV, Chang DC, Ferrone CR, et al. Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: is this really a short learning curve? *J Am Coll Surg*. 2016;222:209.
43. Chen K, Pan Y, Liu XL, et al. Minimally invasive pancreaticoduodenectomy for periampullary disease: a comprehensive review of literature and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:120.
44. Liang S, Jayaraman S. Getting started with minimally invasive pancreaticoduodenectomy: is it worth it? *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2015;25:712–719.
45. Lu C, Jin W, Mou YP, et al. Analysis of learning curve for laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *J Visc Surg*. 2016;2:145.
46. Wang M, Meng L, Cai Y, et al. Learning curve for laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a CUSUM analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:924–935.
47. de Rooij T, van Hilst J, Topar B, et al. Outcomes of a multicenter training program in laparoscopic pancreaticoduodenectomy (LAELAPS-2). *Ann Surg*. 2017 [Epub ahead of print].
48. Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, et al. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg Endosc*. 2010;24:1646–1657.
49. Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Ann Surg*. 2014;260:633–640.
50. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 curable specimens. *HPB (Oxford)*. 2014;16:20–33.
51. White I, Greenberg R, Itah R, et al. Impact of conversion on short and long-term outcome in laparoscopic resection of curable colorectal cancer. *JSLs*. 2011;15:182–187.
52. Allaix ME, Furnée EJ, Mistrangelo M, et al. Conversion of laparoscopic colorectal resection for cancer: what is the impact on short-term outcomes and survival? *World J Gastroenterol*. 2016;22:8304–8313.

DISCUSSANTS

Masaru Miyazaki (Tokyo, Japan):

I would like to congratulate Professor Poves for the completion of this timely randomized controlled study, which compares perioperative outcomes with laparoscopic and open pancreaticoduodenectomies (PDs). I have several questions concerning the value of this study.

First, the main difference between laparoscopic and open PD in this study was the length of hospital stay and the clinically relevant postoperative complications rate. In the analysis of LOS and complication rate, it could be considered meaningful and valuable that the data of readmission of 7 patients in laparoscopic PD and 4 in open PD were included. However, LOS might be strongly affected by the kind

of morbidity that occurred in each group. Could you please clarify the reason for the readmission of the 11 patients in both groups?

Second, most surgeons commonly recognize that LOS could also be strongly influenced by postoperative deaths. In this study, 2 patients died after open PD. These 2 postoperative deaths seemed to make LOS longer in the open PD group. Could you please clarify the detailed causes of these 2 deaths in the open PD group?

Third, in order to avoid bias, the authors stated that a single expert surgeon, who also participated in approximately half of the cases of the open PDs as a main surgeon, performed all of the laparoscopic PDs, while another expert surgeon participated in the open PD. They also stated that both surgeons actively acted as each other's first assistant in the vast majority of the cases. It has been demonstrated that the surgical outcome of pancreatic surgery, especially PD, is strongly affected by a surgeon's bias and volume effect. Therefore, in this study, you should clarify the surgical experience of the main surgeons, when it comes to performing PD, in both the laparoscopic and open PD groups. This point of view is very important, in order to evaluate how the results of this study were affected by a surgeon's bias.

Response From Ignasi Poves (Barcelona, Spain):

Thank you for your questions. First, 11 patients were readmitted, of which 7 were in the laparoscopic group and 4 were in the open group. Four of the patients in the laparoscopic group were readmitted because of a postoperative infection (1 patient had ascending cholangitis; 1 patient had a recurrent urinary infection, due to a multiresistant pathogen; and 2 patients had a phlegmonous intra-abdominal collection). These were all considered to be Clavien-Dindo grade 2 complications. In addition, we had a patient, who needed a percutaneous drain for an infected collection (grade 3a); a patient with pleural effusion, secondary to chylous ascites, who required the placement of a thoracic tube (grade 3a); and finally, the last patient required urgent reoperation, due to acute bleeding caused by the rupture of a splenic pseudoaneurysm (grade 4b). In relation to the 4 patients, who required readmission in the open surgery group, the first one had an infectious colitis; the second had severe diarrhea, requiring parenteral nutrition; the third had an intra-abdominal abscess, requiring percutaneous drainage; and lastly, the fourth patient was reoperated because of a postoperative pancreatic fistula. While more patients were readmitted in the laparoscopic group, the median length of stay for the readmission period was markedly shorter (6.5 d) than in the open surgery group (21 d).

In relation to your second question on mortality, the cause of death in both of those patients was a grade C postpancreatectomy hemorrhage, due to a grade C postoperative pancreatic fistula that required reoperation. One patient died on postoperative day 15, and the other on postoperative day 22. However, the impact on the length of stay was negligible in the final results.

Regarding your third question about the effect of a surgeon's bias, it is worth clarifying that both surgeons involved in the study possessed at least 12 years of experience in pancreatic surgery at our institution, and regularly assist each other in all procedures. Collective experience between both surgeons consists of about 200 procedures in the last 10 years. However, since 2006, only one of them progressively introduced the laparoscopic approach. It was only after this specific surgeon completed more than 20 laparoscopic procedures, in 2012, and demonstrated that the results were equal to the ones obtained with the open approach, that we believed to be in the position to perform the current randomized control trial. Moreover, due to the fact that only one surgeon fulfilled the proposed learning curve, and in order to avoid bias caused by the introduction of the learning curve for the second surgeon, all laparoscopic procedures were performed by the same surgeon.

Pierre-Alain Clavien (Zurich, Switzerland):

Congratulations for this very interesting paper. Everyone knows how difficult it is to complete randomized trials in pancreatic surgery. I just have 1 point and a question, regarding your evaluation of the quality of the surgery. I am not sure that we can conclude that the quality of the surgery was the same in both groups. For example, when it comes to the data concerning the lymph nodes (LN), I noted that in average you retrieved much more LN ($n = 21$) in the open procedures than in the laparoscopic approaches ($n = 15$). The number of LN in the specimen is a relevant marker of quality, when examined by the same and cautious pathologists. Could you please comment on this? Also, do you have any other evidence, such as margin positivity, which demonstrates that the quality of the surgery in patients with cancer was similar? Quality of surgery is a must when we compare minimally invasive versus open approaches for major procedures.

Response From Ignasi Poves (Barcelona, Spain):

We appreciate your comments. Certainly, finishing a randomized trial like this is very difficult. In the previous randomized control trial of Palanivelu C and colleagues, the primary outcome was postoperative complications. At an interim analysis during the study, we changed the outcome endpoint to the length of hospital stay, given the insufficient sample size. When planning a study like this, which focuses on the quality of pathological resection, the sample size should be powered with a very large number of cases. We should analyze all of the data in more detail. It was surprising that there were more pylorus preserving resections in the laparoscopic group, compared to more classical Whipple procedures in the open group. Classical Whipple resection is associated with a greater retrieval of lymph nodes. So, this could explain the slight difference between the groups. Conversely, in the laparoscopic groups there were more R0 resections than in the open group. Nevertheless, 15 lymph nodes are accepted as an adequate number for oncological purposes. Our sample size is not large enough to answer these questions.

Mickaël Lesurtel (Lyon, France):

Thank you for this nice study. I would like to comment on your primary endpoint. You mentioned that you had to switch from complications to length of stay. In many countries, we know that length of stay is a problem because it's difficult to discharge the patient, either at home or at a rehabilitation hospital. What the situation in Spain regarding this? Do you think that it can be biased by this fact, or did you define the length of stay as the moment when the patient was ready to be discharged?

Response From Ignasi Poves (Barcelona, Spain):

Thank you for your comment. We considered the length of hospital stay as the primary endpoint from the moment we designed the study, and no change was introduced regarding this key variable. In our setting, this was the only feasible and most useful variable, if we wanted to complete the study in a reasonable period of time. Patients were operated on in the framework of the free Spanish universal healthcare system, in which the date of discharge is frequently consensuated with the patient. This may prolong the length of stay. However, in most cases, the time of discharge was not delayed for social reasons. Nevertheless, laparoscopic and open surgery groups were performed under the same conditions. So, it is unlikely that this influenced the results.

Claudio Bassi (Verona, Italy):

I'd like to return to one of your first sentences: "In order to avoid training problems, we chose one surgeon to conduct the lap approach." My interpretation of this sentence is that the lap approach

is not feasible in high volume centers with a laparoscopy and Whipple procedure, for the simple reason that we have to train 5–7 surgeons. Did you experience the robotic approach? Do you feel that a robotic setting would be able to avoid, at least in part, the problem of the lengthy training time?

Response From Ignasi Poves (Barcelona, Spain):

Thank you for your questions. In the near future, we have to discuss how we are going to train our residents and how we can overcome the lack of advanced laparoscopic skills of some staff surgeons, in order to decide who would be best equipped to perform this procedure safely within a short period of time. Some surgeons probably do not have enough laparoscopic skills, and it would take them too much time to acquire these. There will be patients suitable for laparoscopic and open procedures, and we can select the best approach depending on the case. Preferably, the laparoscopic approach should be performed in high-volume centers, which have a sufficient number of good cases to be selected for the laparoscopic approach. I think that one of the advantages of the laparoscopic route for training and learning is the fact that all the steps of the procedure can be seen and followed as the main surgeon performs the surgery, which is not the case with the open procedures.

We do not have experience with robotic surgery. Everyone who does robotic surgery says that this is better, especially for pancreatic reconstructions. However, in our opinion, pancreatic reconstruction does not pose a problem for the laparoscopic approach. The main problem is the completion of the resection phase and the achievement of adequate oncological margins. Recently, some experienced and very skilled surgeons in robotic surgery have failed to demonstrate that robotic reconstruction obtains better results than laparoscopic or open surgery. Boggi U and associates from Pisa, Italy, have recently published a report on this.

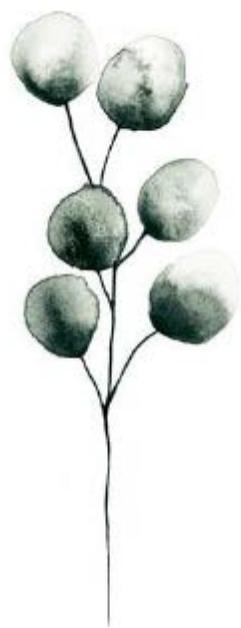
Probably, robotic surgery could shorten the learning curve; however, the current evidence remains inconclusive.

Marc Besselink (Amsterdam, The Netherlands):

Thank you for your data and collaboration in the European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). We also saw your data in our recent E-MIPS paper and they are excellent. I think that it is important for the audience to know who you are. What is your training in laparoscopic surgery? As Claudio said, we can do this very well laparoscopically. However, the recent Dutch multicenter LEOPARD-2 trial also showed us that it is not only surgical training but also volume that is important. I think that we need to stress this point. In your opinion, what is the minimum amount of laparoscopic training needed?

Response From Ignasi Poves (Barcelona, Spain):

Thank you, Marc. I agree with you. Residents are now focusing on hepato-biliary-pancreatic surgery or other complex esophageal procedures too early. I think that they need to combine and acquire laparoscopic skills to be able to complete these procedures laparoscopically. We can mix laparoscopic and specialized training in some different gastrointestinal procedures. In 2006, when I started to do laparoscopic Whipple procedures, I had performed more than 250 laparoscopic gastric bypass surgeries, all with hand-sewn anastomosis, as a main surgeon. It would have been impossible for me to perform a laparoscopic Whipple without this previous training. Even if you are a highly experienced surgeon in pancreatic surgery, you cannot operate a laparoscopic Whipple, if you do not have enough laparoscopic skills, such as in intracorporeal suturing. We need to decide on how we are going to combine these requirements when training our residents and young surgeons.



Artículo 4

**EVALUATION OF THE LEARNING CURVE FOR
LAPAROSCOPIC PANCREATODUODENECTOMY
BY CUSUM ANALYSES.**

Olga Morató, Ignasi Poves, Fernando Burdío, Patricia Sánchez-Velázquez, Xavier Duran,
Luís Grande

Submitted at HPB Journal

ABSTRACT

Introduction: Laparoscopic pancreatoduodenectomy (LPD) remains an extremely challenging and technically demanding surgery. The purpose of this study is to describe the learning curve required for its safe implementation.

Methods: Fifty out of 147 interventions on patients who underwent PD by the laparoscopic approach between October 2006 and December 2017 were retrospectively reviewed. The LPD learning curve was clustered into 4 groups: A, B and C as an initial phase (10 patients each) and D (consolidation phase, n=20). The Cumulative Sum (CUSUM) analysis was used to assess the learning curve according to operative time, conversion rate and severe postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification.

Results: No significant differences were observed among groups A, B and C, and between the initial and the consolidation phase concerning specific and general postoperative complications, oncological outcomes or mortality. The conversion rate dropped from 90% in Group A to 35% in Group C, although no differences were found between the initial and consolidation phases. Operative time was longer in the consolidation phase (median of 506 vs 437 minutes, $p<0.01$). Conversely, hospital stays were shorter during the consolidation phase (8 vs 15 days, ($p<0.01$)). The CUSUM analysis identified 20-25 cases as being sufficient to complete the learning curve if operative time and serious complications are analyzed, while 40 cases would be needed by considering the conversion rate.

Conclusions: Despite the difficulties involved in LDP, the learning curve can be completed after 20-25 procedures. This information will help us to design programs to introduce new surgeons to this technique

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Recogida de datos y diseño del estudio

Entre 2006 y 2017 se llevó a cabo una revisión de los pacientes que se habían sometido a una DPC laparoscópica en el Hospital del Mar. Durante este período, de un total de 147 pacientes, 50 (34%) fueron operados por vía laparoscópica y analizados por intención de tratamiento. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, es decir, dos cirujanos laparoscópicos pancreáticos y un cirujano residente capacitado, pero solo uno de los dos cirujanos realizó las cirugías laparoscópicas como primer cirujano. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que se establecieron posteriormente en el estudio PADULAP (ver apartado 4.1).

Previo inicio del primer caso de DPC laparoscópica, se elaboró un protocolo inicial para desarrollar una DPC laparoscópica con objetivos técnicos específicos divididos en dos fases claramente diferenciadas.

Fase inicial (n=30): Durante la fase de implementación en 2006, se requirió una monitorización estricta para garantizar la seguridad del paciente dado que fue un período de tiempo con poca evidencia científica y poca literatura al respecto. Los pacientes se dividieron en tres grupos de 10, cada uno con objetivos técnicos específicos. El objetivo principal del Grupo A fue iniciar e intentar la realización de la resección por abordaje laparoscópico. Fue la fase pionera de la implementación quirúrgica. El protocolo diseñado requería de conversión a cirugía abierta durante la fase resectiva si se superaban las 5 horas de procedimiento. El objetivo del Grupo B era completar la resección laparoscópicamente sin límite de tiempo en la fase

resectiva y comenzar la fase reconstructiva. En el Grupo C no hubo límite de tiempo ni para la fase resectiva ni para la parte reconstructiva, reuniendo todo el esfuerzo para completar la anastomosis y estandarizar la técnica quirúrgica.

Fase consolidativa (n=20): Esta fase (Grupo D) se estableció después de los primeros 30 casos. La gran mayoría de estos pacientes formaban parte del estudio randomizado que se encontraba realizándose en nuestro centro, el ensayo PADULAP (304).

7.2. Variables analizadas

Las características iniciales analizadas fueron los datos demográficos (sexo y edad), puntuación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), portador o no de *stent* biliar preoperatorio, necesidad de resección vascular, tamaño del tumor, características del páncreas y diámetro del Wirsung. El análisis de los resultados postoperatorios fue: el tiempo operatorio, la tasa de conversión (incluida la cirugía híbrida), los resultados oncológicos anátomo-patológicos, la presencia o no de reintervención quirúrgica, los reingresos, la mortalidad a 90 días y finalmente la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria. Todas estas características fueron evaluadas individualmente entre los tres grupos de la fase inicial y entre la fase inicial y la consolidativa. Las complicaciones pancreáticas específicas se definieron según el ISGPS (265)(326)(327) y las complicaciones postoperatorias generales se analizaron utilizando la clasificación de Clavien-Dindo (328). Según lo recomendado por el ISGPS, los grados B y C de la fístula pancreática postoperatoria se clasificaron como clínicamente

relevantes. El grado de Clavien-Dindo ≥ 3 fue clasificado como complicaciones graves.

7.3. Técnica quirúrgica

Ver apartado 4.3 en el artículo n.3 sobre el ensayo PADULAP.

7.4. Estudio estadístico

El análisis CUSUM se utilizó para evaluar de forma retrospectivamente y cuantitativa la curva de aprendizaje. Los criterios de análisis utilizados para la evaluación de la curva de aprendizaje de la DPC laparoscópica mediante el CUSUM fueron: el tiempo operatorio, la conversión a laparotomía y las complicaciones clínicamente relevantes (clasificación Clavien-Dindo grado \geq III). Las curvas CUSUM se realizaron comparando los valores de los resultados observados y esperados y se definieron como $S_n = \sum(X_o - X_n)$, donde X_o es la diferencia total acumulada entre cada punto de datos y X_n es la media de todos los puntos de datos para una métrica en particular. En otras palabras, un cambio en la media establecida como estándar de un valor mayor o menor producirá una línea inclinada, positiva o negativa respectivamente, cuya pendiente dependerá de la diferencia con el valor de referencia (329)(330). Esta línea trazada es lo que nos permite establecer una superación de la curva de aprendizaje de la nueva técnica aplicada. La curva mediante el análisis de CUSUM fue desarrollada para monitorizar las diferentes medias de las variables continuas, como es el caso del tiempo operatorio. En el caso de variables no cuantitativas como la tasa de conversión o las complicaciones, el CUSUM analiza las variables como

fracasos. Si la tendencia de la línea disminuye, se están acumulando fracasos. Si está aumentando, los éxitos se acumulan. Una vez alcanzada la curva de aprendizaje, el proceso continúa siendo monitoreado con un CUSUM estándar para evaluar la curva de retención y asegurar que se mantiene el nivel conseguido.

Las variables continuas fueron representadas por la media +/- desviación estándar y las variables categóricas a través de frecuencias y porcentajes. Para comparar las variables continuas entre los tres grupos y entre las dos fases se utilizó la prueba T o la prueba U de Mann Whitney (dependiendo de la normalidad de la variable). El Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según correspondiera) se utilizaron para comparar variables categóricas entre grupos y fases. Un valor de p de $\leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El estudio estadístico se llevó a cabo en la versión 15,1 de STATA (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.).

8. RESULTADOS

Las características demográficas se muestran en la Tabla 1 del artículo. A excepción del tamaño tumoral entre la fase inicial y la consolidativa donde sí hubo diferencias con un aumento del tamaño en la fase consolidativa, en todas las otras características no hubo diferencias estadísticamente significativas ni entre los tres grupos de la fase inicial ni entre las dos fases.

Los resultados postoperatorios se describen en la Tabla 2 del artículo. Hay que destacar que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados postoperatorios entre los Grupos A, B y C de la fase inicial ni tampoco entre la fase inicial y la consolidativa. Tampoco los hubo respecto

los resultados oncológicos, a excepción del número de ganglios linfáticos positivos que sí fue estadísticamente significativo mayor en el Grupo D. En el Grupo D se observó un aumento del tiempo quirúrgico y hubo una reducción estadísticamente significativa durante todo el estudio en relación con la duración de la estancia hospitalaria.

Las curvas CUSUM para la curva de aprendizaje según el tiempo operatorio, la tasa de conversión y las complicaciones se pueden ver en la Figura 1 del artículo.

Curva de aprendizaje según el TIEMPO OPERATORIO:

En nuestro estudio el tiempo operatorio en la fase de consolidación (Grupo D) fue estadísticamente más largo que en la fase inicial (Grupos A, B y C) donde no solo hubo menos tasa de conversión, sino que los criterios de selección de los pacientes fue más amplia. Este resultado es inversamente proporcional a la tasa de conversión. La curva presenta entre los casos 20-25 un cambio, concluyendo que el valor límite se encuentra en torno al caso 21.

Curva de aprendizaje según CONVERSIÓN

Cincuenta pacientes se sometieron al abordaje laparoscópico: 28 (66%) fueron totalmente laparoscópicos y 22 (44%) requirieron conversión para la cirugía abierta. Nueve pacientes del Grupo A fueron convertidos a cirugía abierta, uno se debió a una emergencia por hemorragia incontrolable de una lesión dudosa de la arteria hepática derecha, no confirmada hasta después de la conversión. De los ocho restantes (89%): 2 se debieron a dificultades técnicas, 3 a una larga fase de resección (>5 horas) y 3 a la imposibilidad de

asegurar márgenes libres, aunque en ninguno de los tres casos se confirmó la infiltración. En el Grupo B, sólo se necesitó convertir a dos pacientes debido a dificultades técnicas para poder completar la fase reconstructiva, y los 8 restantes se pudieron completar laparoscópicamente. De los 10 pacientes del Grupo C, 4 requirieron conversiones de forma planificada, la mayoría debido a dificultades técnicas o ante la duda sobre posible infiltración vascular. Las tasas de conversión mejoraron significativamente con el tiempo en los grupos de la fase inicial, oscilando entre el 90% en el Grupo A y el 40% en el Grupo C (A: 90% vs B: 20% vs C: 40%, $p=0,01$) sin diferencias significativas entre las dos fases (50% vs 35%, $p=0,29$).

En la fase consolidativa, 7 pacientes requirieron conversión a vía abierta: en 6 por dudas sobre la infiltración vascular de los cuales, 2 terminaron requiriendo resección vascular. El último paciente se convirtió a cirugía abierta por dificultad técnica debido a un episodio previo de pancreatitis aguda necrotizante tras colocación de prótesis biliar por CPRE. Más de la mitad de los pacientes en la fase de consolidación (13 pacientes: 65%) fueron completados por vía laparoscópica.

El CUSUM ajustado para la tasa de conversión adopta una curva cuadrática. El gráfico muestra desde el caso 9-10 hasta el 25-28 una mejora en la tasa de conversión, lo que significa que se pueden terminar más pacientes por vía laparoscópica. Sin embargo, alrededor del caso 28 hay de nuevo un aumento de las conversiones, probablemente a la flexibilidad en las indicaciones de los pacientes. Después del caso 40 aproximadamente, la tendencia vuelve a disminuir nuevamente. Esto significa que la curva de aprendizaje de acuerdo con la tasa de conversión se estandariza después de los 40 casos aproximadamente.

Curva de aprendizaje según COMPLICACIONES GRAVES

A lo largo del estudio no se detectaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las complicaciones graves según la clasificación Clavien-Dindo ni entre los Grupos de la fase inicial ni entre las dos fases (ver Tabla 2 del artículo).

La curva de las complicaciones siguió una tendencia similar a la curva de tiempo operatorio, con un valor límite en el número 25. Es una curva más recta y la tendencia muestra un repentino ascenso entre los casos 25-30 con un valor opuesto en la fase inicial. Después del caso 25, la tendencia es gradualmente estable, mostrando una creciente competencia del cirujano hasta el final de la serie de casos.

9. CONCLUSIONES

A pesar de las dificultades técnicas que implica la realización de una DPC laparoscópica, la curva de aprendizaje puede ser completada tras la realización de 20-25 procedimientos, siempre y cuando el cirujano tenga la experiencia previa en cirugía pancreática abierta y en cirugía laparoscópica avanzada. Es poco probable que se pueda llevar a cabo una DPC laparoscópica de forma exitosa sin estos atributos. El conocimiento de estas cifras, así como del análisis interno de cada centro por parte de cada cirujano nos debe permitir diseñar programas para introducir nuevos cirujanos a este procedimiento.

EVALUATION OF THE LEARNING CURVE FOR LAPAROSCOPIC
PANCREATODUODENECTOMY BY CUSUM ANALYSES

Morató O ^a, Poves I ^a, Burdío F ^a, Sánchez-Velázquez P ^a, Duran X ^b, Grande L ^a.

^a: Department of Surgery, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain.

^b: Department of Statistics. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain.

Hospital del Mar: Passeig marítim de la Barceloneta 25-29. 08003 Barcelona, Spain.

Phone: 932 48 30 00

IMIM: c/ Dr. Aiguader – 88. 08003 Barcelona, Spain.

Phone: 933 16 04 00

• Authors:

Olga Morató (**corresponding autor**): 97896@parcdesalutmar.cat

Ignasi Poves: IPoves@parcdesalutmar.cat

Fernando Burdío: 96999@parcdesalutmar.cat

Patricia Sánchez-Velázquez: 99976@parcdesalutmar.cat

Xavier Duran: xduran@imim.es

Luis Grande: LGrande@parcdesalutmar.cat

ABSTRACT

Introduction: Laparoscopic pancreatoduodenectomy (LPD) remains an extremely demanding surgery. The purpose of this study was to describe the learning curve required for its safe implementation.

Methods: Fifty consecutive patients underwent LPD were retrospectively reviewed. The learning curve was clustered into 4 groups: A, B and C (initial phase, n=10 each) and D (consolidation phase, n=20). The Cumulative Sum (CUSUM) analysis was applied to operative time, conversion rate and severe postoperative complications.

Results: No significant differences were observed among groups and phases concerning specific and general postoperative complications, oncological outcomes or mortality. The conversion rate dropped significantly from 90% (9) in Group A to 40% (4) in Group C ($p<0.01$). Operative time was longer in the consolidation phase (median of 506 vs 437 minutes, $p<0.01$). Conversely, hospital stays were shorter during the consolidation phase (8 vs 15 days, $p<0.01$). The CUSUM analysis identified 20-25 cases as being sufficient to complete the learning curve if operative time and severe complications are analyzed, while 40 cases would be needed by considering the conversion rate.

Conclusions: The learning curve in LPD can be completed after 20-25 procedures. This information will help us to design programs to introduce new surgeons to this technique.

INTRODUCTION:

Despite its ever increasing adoption worldwide, pancreatoduodenectomy (PD) is still the least performed minimally invasive surgery. Indeed, at the first international state-of-the-art conference on minimally invasive pancreatic resections (MIPR) in 2016, the number of publications on the subject had increased by 160% between 1991 and 2016 (1)(2). The number of worldwide publications on pancreatic resection by the laparoscopic approach gradually rose from 10 in 2006 to 220 in 2013 (3), while in the United States NIS (Nationwide Inpatient Sample) database laparoscopic procedures increased by 50% between 2000 and 2010 (4), although the proportion of pancreatic resections did not exceed 5% (5) of all laparoscopic procedures.

Laparoscopic pancreatoduodenectomy (LPD) is one of the most technically demanding operations in general surgery and probably requires a steeper learning curve than other minimally invasive surgeries. As in other laparoscopic procedures, after the learning curve, postoperative complications, mortality (4)(6), and oncological outcomes (7)(8)(9) level out. Although LPD's major drawback is known to be operating time, in some leading centers with a high volume of interventions, no statistical differences were found between LPD (10)(11)(12) and open surgery. Recent studies show conversions of only 4.8% (13)(14), especially in patients with non-visceral fat (15) after completing the learning curve.

Our primary aim was to define the number of patients needed to complete the LPD learning curve according to operative time, conversion rate and the rate of complications based on the Clavien-Dindo classification in our hospital experience.

METHODS

Patient selection

A review of patients who had undergone LPD was conducted at a single center between 2006 and 2017. All the procedures were performed by the same surgical team, i.e. two laparoscopic pancreatic surgeons and one trained resident surgeon, just as all the LPD cases were performed by a single lead surgeon. Each case was discussed by the multidisciplinary pancreatic tumor committee. The inclusion criteria included any diagnosis that required PD. The exclusion criteria for laparoscopic approach were: locally advanced tumor requiring preplanned major vascular resection, rescue after neoadjuvant treatment, metastatic disease, Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) score > 2, severe chronic hepatic, renal, pulmonary or cardiac disease, clearly hostile abdomen for laparoscopic approach, pregnancy and patient's refusal.

Cluster evaluation

An introductory LPD protocol was drawn up with specific technical objectives divided into two clearly differentiated phases.

INITIAL PHASE (n=30): During the implementation phase in 2006, and in a period of time with few publications on surgical technique, strict monitoring was required to ensure patient safety. Patients were subsequently divided into three groups of 10, each with specific technical aims. The primary objective of Group A, which represents the pioneering surgical technique, was laparoscopic resection. The protocol required a conversion to open surgery after 5 hours in the resective LPD phase. The aim in Group B was to complete the laparoscopic resection with no time limit to the resective phase and to begin the reconstruction phase. Group C had no time limit for resection or reconstruction, with the focus on completing the anastomosis and standardizing the surgical technique.

CONSOLIDATION PHASE (n=20): This phase (Group D) was established after the first 30 cases. The majority of these patients were part of the randomized PADULAP trial (16).

Variables and definitions

The patients's baseline characteristics included: demographic data, the American Society of Anesthesiology score, preoperative biliary stent, vascular resection requirement, tumor size, pancreas stiffness, and diameter of the biliary duct. Analyses of the postoperative specific and general outcomes: operative time, conversion rate (including hybrid surgery), oncological results, re-intervention, re-admission, mortality within the first 90 days and length of stay were performed as in the initial phase, divided into 3 groups: A, B and C, plus a consolidation phase, or Group D. Specific pancreatic complications were defined according to the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) (17) and general postoperative complications were analyzed using the Clavien-Dindo classification (18). As recommended by the ISGPS, postoperative pancreatic fistula grades B and C were classified as clinically relevant. Clavien-Dindo Grade ≥ 3 was classified as severe complications.

Surgical Technique

LPD is performed with the patient in the supine position, legs apart and in a slightly anti-Trendelenburg position. The surgeon stands between the patient's legs with an assistant on each side. The scrub nurse stands on the surgeon's right. Five trocars are used for resection: 3 of 12 mm and 2 of 5 mm on the right and left flanks. Once the resection is complete, a transverse 5cm suprapubic incision is made to extract the specimen and inspect the margins. Once this incision is closed, the digestive tract is reconstructed laparoscopically into a single loop by the Child technique. The pancreaticojejunostomy is performed according to a modified Blumgart for the laparoscopic technique (19) in a jejunal loop passing through the mesocolon.

In accordance with our in-hospital practice post-operative management was identical for all patients undergoing LPD.

Statistical Analysis

The CUSUM analysis was used to quantitatively assess the learning curve retrospectively. The endpoints used for the evaluation the LPD learning curves by CUSUM were: operative time, conversion to laparotomy and severe complications (Clavien-Dindo classification Grade \geq III) (18). CUSUM curves were plotted by comparing the observed and expected outcome values and was defined as $S_n = \sum(X_o - X_n)$, where X_o is the accumulated total difference between each data point and X_n is the

mean of all data points for a particular metric. In other words, a change in the count to a constant higher or lower value will produce a sloping line, positive or negative respectively, whose slope depends on the difference from the reference value (20)(21). The CUSUM curve runs randomly at or above a horizontal line, which means overcoming the learning curve of the new skill. CUSUM was developed for monitoring the mean of continuous variables such as operative time. In the case of non-quantitative variables such as conversion rate or complications, the CUSUM analyzes the variables as failures. If the trend of the line decreases, failures are being accumulate, while if it is increasing, successes are accumulated. Once the learning curve has been reached, the process continues to be monitored by a standard CUSUM to assess the retention curve and to ensure the level of performance is maintained.

Continuous variables were represented by mean +/- standard deviation or median +/- P25-P75 (depending on the normality of the variable) and categorical variables through frequencies and percentages. The T-student or Mann Whitney U test was used to compare continuous variables between groups and between phases. The Chi-square or Fisher's exact test (as appropriate) was used to compare categorical variables between groups and phases. A p value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. The statistical study was carried out on STATA version 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

Demographics and Perioperative outcomes

Fifty out of 147 patients underwent PD by the laparoscopic approach between October 2006 and December 2017. The baseline characteristics are depicted in Table 1. Except for tumor size between phases, there were no statistically significant differences in other variable among groups in the initial phase or between the initial and consolidation phases (Group D).

Postoperative outcomes are described in Table 2. There were no statistically significant differences in postoperative specific pancreatic and severe outcomes among the A, B and C groups or between the initial and consolidation phases. Nor were there statistically significant differences in oncological outcomes between Groups A, B and C, although the number of positive lymph nodes was significantly higher in Group D. Also in Group D, operative times were longer and a statistically significant reduction in length of stay was observed throughout the study.

CUSUM curves for operative time, conversion rate and complications are shown in Figure 1.

Learning curve analyses according to OPERATION TIME

Operative time in the consolidation phase (Group D) was significantly longer than in the initial phase (Groups A, B and C), with 506 min vs. 437 min respectively. This result is inversely proportional to the conversion rate (Table 1).

The reference value selection as an approximate mean of operative time was 456.5 minutes (range 190-329 min). $CUSUM_{time} = -375.8457 - 62.03423 * \text{case number} + 1.505997 * \text{case number}^2$ ($R = 0.7844$). A changeover was seen between cases 20-25 and it was concluded that the limit value occurred around Case 21.

Learning curve analyses according to CONVERSION RATE

Fifty patients were subjected the laparoscopic approach, 28 (66%) of which were totally laparoscopic and 22 (44%) required conversion to open surgery. Nine patients in Group A, one of whom was due to an emergency for uncontrollable bleeding of a doubtful lesion in the right hepatic duct, not confirmed after conversion. Of the remaining eight

(89%): 2 were due to technical difficulties, 3 to a lengthy resective phase (>5 hours) and 3 to free margins not being assured. In none of the 3 cases the infiltration was confirmed after conversion. In Group B, only 2 needed to convert to complete the reconstructive phase due to technical difficulties, and 8 procedures were completed by laparoscopy. Of the 10 patients in Group C, 4 required open planned conversions most due to technical difficulties or doubtful vascular infiltration with no emergencies. Conversion rates improved significantly with time in the initial phase groups, ranging from 90% in Group A to 40% in Group C (A: 90% vs B:20% vs C:40%, $p=0.01$) without significant differences between phases (50% vs 35%, $p=0.29$).

In the consolidation phase, 7 patients required conversion: 6 with doubts on vascular infiltration, 2 of whom needed vascular resection. The last patient was converted to open surgery because of technical complexity due to a previous episode of acute necrotizing pancreatitis after biliary drainage by ERCP. More than half of the patients in the consolidation phase (13 patients: 65%) were completed by the laparoscopic approach.

The CUSUM adjusted for conversion rate adapts a quadratic curve. Figure 1 shows from improved conversion rate between Cases 9-10 and 25-28, which means more patients could be completed laparoscopically. However, there was another rise in the conversion rate around Case 28, probably due to flexible patient selection. About Case 40, the conversion rate tended to drop again, showing that the conversion rate-learning curve flattened after 40 cases.

Learning curve analyses according to SEVERE COMPLICATIONS

Throughout the study, no statistically significant differences were detected in any of the study periods analysed with regard to severe complications, defined as those of grades \geq III in the Clavien-Dindo Classification (Table 2)

The complications curve followed a similar trend to that of operative time, with a cut-off value at number 25, being flatter with a sudden rise between Cases 25-30 and an opposite value to the initial phase. After Case 25, the tendency gradually stabilizes, showing improved surgical competence, up to the end of the case series.

DISCUSSION

LPD is becoming increasingly accepted for several reasons, including a desire for surgical innovation in minimally invasive pancreatic resection, better knowledge of the oncological targets and improved patient recovery. This study shows that despite the complexity of LDP, an appropriate learning curve can be obtained after 20-25 cases and that a standard training plan can be adopted for new surgeons.

As in other procedures, there is evidence that LPD morbimortality is related to the number of procedures undertaken by the surgeon, team or centre, but there is no agreement on the cut-off point between high and low volume centres (2)(22)(23)(24). While the present authors agree with this view, we consider that excellent results can be obtained with a reasonable number of procedures performed by a specialised pancreatic surgery team with wide experience in other procedures and/or digestive anastomosis.

CUSUM analysis is an excellent statistical metric to quantitatively assess the learning curve (25), while the CUSUM chart is a precise representation of the temporal relationship between the chronological number of cases performed and a surgeon's ability in a specific surgical task. In the present study, we used the CUSUM technique to determine the learning curve in terms of operating time, severe general complications and conversion rates. Although some differences were found between the three charts, we can conclude that between 20-25 procedures may be enough for a surgeon with prior experience in HBP and laparoscopic surgery. The surgical time index and the conversion rate indices have a noteworthy bias due to our program design, which forced us to reconvert if inadequate progress had been made after 5 hours. Even in this scenario, there is a clear break point between Cases 20-25, as in the CUSUM curves obtained from the severe complications perspective (Clavien-Dindo \geq grade III), which seems to confirm this number as the most appropriate for planning training programs.

The quadratic curve obtained from the conversion rate learning curve can also be explained by the program we adopted. The number of conversions was influenced by the requirement to convert after 5 hours if progress was inadequate, while around Case 25, in the consolidation phase, the inclusion criteria were extended. This led to a worsening of the curve, a situation that was not reversed until Case 40.

The minimum number of cases needed to complete the learning curve according to operative time, conversion rate or degree of postoperative complications varies widely between 10 and 40 cases, according to the published studies (6)(15)(26)(24). However, the LDP learning curve can be reduced when the surgeon's experience includes other complex laparoscopic procedures (27). Ensuring correct surgical performance allows subsequent vascular resection and laparoscopic reconstruction (28).

Junior HPB surgeons should be given a step-by-step LPD training program (Figure 2). Standardized steps allow clinical improvements, which become evident in oncological refinements with reduced postoperative complications and mortality (29). The number of procedures thought necessary to become skilful in a particular procedure varies widely (30) and some trainees will never be skilled enough to perform certain procedures (31). A clear understanding of pancreatic resection learning curve would facilitate the development and evaluation of future laparoscopic HPB fellowships and would help to establish accredited laparoscopic pancreatic surgery training programs.

Even though the CUSUM technique is certainly useful, it does have certain limitations, as the individual patient's level of preoperative risk is not considered (adjusted). One of the reasons why Delitto et al. show more R0 resections in the laparoscopic approach than in open surgery (32) could be due to their careful selection of LPD patients, although this could be merely a significant but necessary early stage selection bias. Patients' safety must be guaranteed during the application of new surgical approaches while acquiring essential skills (33). As quality-of-life and patient safety arise when applying an innovative surgical technique, digital operating room training is rapidly becoming a primary tool for surgical development (34).

CONCLUSIONS

Despite the difficulties involved in LDP, the learning curve can be completed after 20-25 procedures as long as the surgeon has previous experience in open pancreatic surgery and/or other laparoscopic upper gastrointestinal procedures. It is unlikely, if not impossible, that an LPD can be carried out without this background. Knowledge of these figures allows us to design programs to introduce novel surgeons to this procedure.

Table 1: Baseline characteristics of patients operated by laparoscopic clustered by groups and phases

	INITIAL PHASE				p	INITIAL PHASE	CONSOLIDATION PHASE	p
	A	B	C	A+B+C		D		
Cases, n	10	10	10			30	20	
Age (years), median [P25-P75]	58 [54-75]	70 [61-78]	63 [53-72]	0.19		64 [57-73]	69 [63-75]	0.25
Sex (men) n (%)	6 (60)	3 (30)	6 (60)	0.30		15 (50)	10 (50)	0.61
BMI (kg/m ²), median [P25-P75]	23 [22-24]	25 [24-28]	25.5 [22-31]	0.28		24 [22-28]	24 [22-28]	0.77
ASA classification, n (%)								
I	0	0	0	0.55		0	1 (5)	0.46
II	8 (80)	6 (60)	6 (60)			20 (66.6)	13 (65)	
III	2 (20)	4 (40)	4 (40)			10 (33.4)	6 (30)	
Vascular resection, n (%)	1 (10)	0	0	0.35		1 (3.4)	2 (20)	0.14
Preoperative biliary stent, n (%)	2 (20)	6 (60)	4 (40)	0.19		12 (40)	6 (30)	0.47
Soft pancreas, n (%)	5 (50)	6 (60)	6 (60)	0.87		17 (56.5)	12 (60)	0.81
Biliary duct diameter < 3mm, n (%)	8 (80)	7 (70)	7 (70)	0.84		22 (73.3)	12 (60)	0.32
Tumor size (mm), median [P25-P75]	23.5 [15-35]	20 [16-29]	16.5 [15-25]	0.47		19.5[16-29]	29 [20-42.5]	0.03

Table 2: Breakdown of standard outcomes by groups and phases

	INITIAL PHASE				p	INITIAL PHASE	CONSOLIDATION PHASE	p
	A	B	C	A + B + C		D		
Cases, n	10	10	10			30	20	
POPF* grades B+C, n (%)	0	3(30)	0	0.21		3(10)	1(5)	0.82
Clavien-Dindo complications ≥ grade III, n (%)	4 (40)	3 (30)	0	0.09		7 (23.33)	4 (20)	0.78
Operative time (min), median [P25-P75]	405 [240-477]	420 [407-463]	480 [445-520]	0.09		437 [380-480]	506 [426-576]	<0.01
Conversion rate, n (%)	9 (90)	2 (20)	4 (40)	0.01		15 (50)	7 (35)	0.29
Harvested lymph nodes (n), median [P25-P75]	8 [7-15]	13 [12-17]	15 [10-20]	0.42		13 [8-19]	12 [10-19]	0.89
Positive lymph nodes (n), mean (SD)	1.3 (1.88)	1.3 (1.33)	0.4 (0.84)	0.29		1 (1.4)	3.2 (5.18)	0.04
Mortality (n)	0	0	0	<1		0	0	<1
Length of stay (days), median [P25-P75]	18 [11-22]	15 [10-20]	14 [9-16]	0.30		15 [10-21]	8 [7-14]	<0.01
Re admission, n (%)	2 (20)	1 (10)	0	0.33		3 (10)	5 (25)	0.16
Re intervention, n (%)	2 (20)	1 (10)	0	0.33		3 (10)	1 (5)	0.52

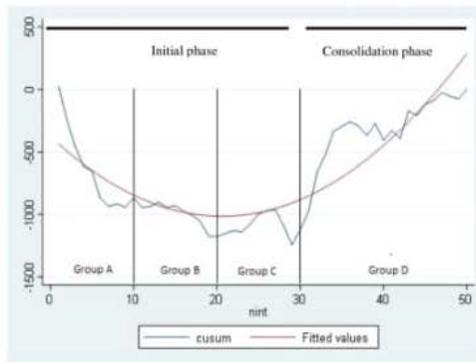
- POPF: pancreatic postoperative fistula according to the International Study Group of Postoperative Fistula (ISGPF)

FIGURE LEGENDS

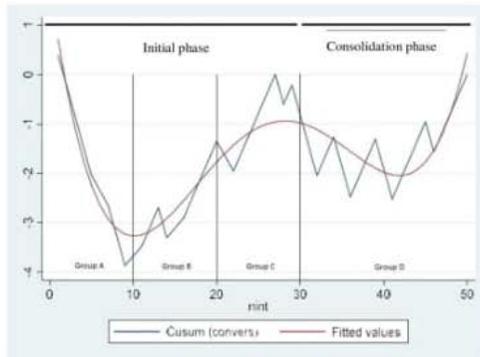
Figure 1: Learning curves of laparoscopic pancreatoduodenectomy assessed by the Cumulative Sum curve (CUSUM) according to: (a) operating time [CUSUM_{time} = -375.8457 -62.03423*case number + 1.505997*case number² (R = 0.7844)], (b) conversion rate [CUSUM_{conversion} = 2.62 x10⁻⁵ x nint⁴ - 2.8 x 10⁻³ x nint³ + 9.9 x 10⁻²x nint² - 1.25 x nint + 1.87] and (c) Clavien-Dindo severe complications [CUSUM_{complications} = 2.94 + 0.06 x nint⁴].

Figure 2: Step-by-step standardisation laparoscopic pancreatoduodenectomy

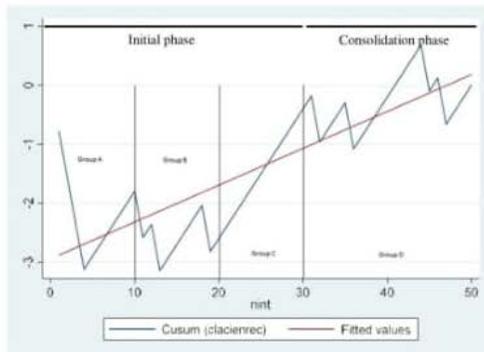
(a) Operative time

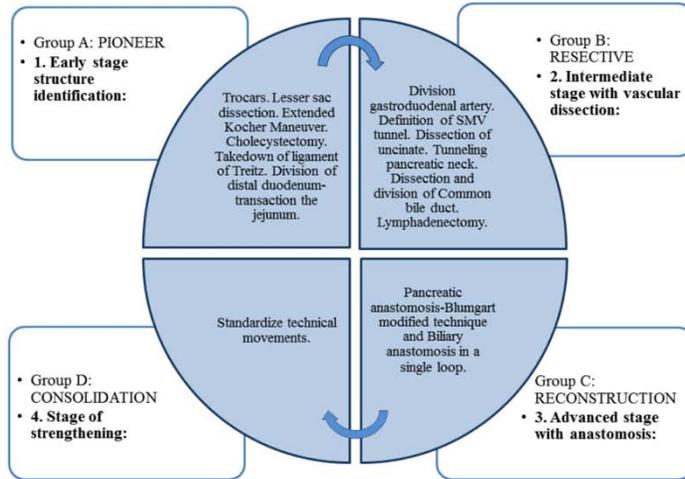


(b) Conversion rate



(c) Clavien-Dindo severe complications





Step-by-step standardisation laparoscopic pancreatoduodenectomy

REFERENCES

1. Montagnini AL, Rösok BI, Asbun HJ, Barkun J, Besselink MG, Boggi U, et al. Standardizing terminology for minimally invasive pancreatic resection. *Hpb*. 2017;19(3):182–9.
2. Vollmer CM, Asbun HJ, Barkun J, Besselink MG, Boggi U, Conlon KCP, et al. Proceedings of the first international state-of-the-art conference on minimally-invasive pancreatic resection (MIPR). *Hpb*. 2017;19(3):171–7.
3. Boggi U, Amorese G, Vistoli F, Caniglia F, De Lio N, Perrone V, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: A systematic literature review. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2015;29(1):9–23.
4. Tran TB, Dua MM, Worhunsky DJ, Poultides GA, Norton JA, Visser BC. The First Decade of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy in the United States: Costs and Outcomes Using the Nationwide Inpatient Sample. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2016;30(5):1778–83.
5. Ejaz A, Sachs TE, Spolverato G, Ahuja N, Makary MA, Wolfgang CL, et al. A Comparison of Open and Minimally Invasive Surgery for Hepatic & Pancreatic Resections Using the Nationwide Inpatient Sample (NIS). *J Surg Res*. 2014;186(2):641–2.
6. Speicher PJ, Nussbaum DP, White RR, Zani S, Mosca PJ, Blazer DG, et al. Defining the Learning Curve for Team-Based Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):4014–9.
7. Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, Fisher S, Viñuela EF, Kingham TP, et al. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2014;218(1):129–39.
8. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo Km, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2014;260(4):633–40.
9. Justin V, Fingerhut A, Khatkov I, Uranues S. Laparoscopic pancreatic resection-a review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(8):36.
10. Doula C, Kostakis ID, Damaskos C, Machairas N, Vardakostas D V., Feretis T, et al. Comparison Between Minimally Invasive and Open Pancreaticoduodenectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016;26(1):6–16.

11. Fox AM, Pitzul K, Bhojani F, Kaplan M, Moulton CA, Wei AC, et al. Comparison of outcomes and costs between laparoscopic distal pancreatectomy and open resection at a single center. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2012;26(5):1220–30.
12. de Rooij T, Besselink MG, Shamali A, Butturini G, Busch OR, Edwin B, et al. Pan-European survey on the implementation of minimally invasive pancreatic surgery with emphasis on cancer. *Hpb*. 2016;18(2):170–6.
13. Kim SC, Song KB, Jung YS, Kim YH, Park DH, Lee SS, et al. Short-term clinical outcomes for 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: Improvement with surgical experience. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2013;27(1):95–103.
14. K??per MA, Eisner F, K??nigsrainer A, Glatzle J. Laparoscopic surgery for benign and malign diseases of the digestive system: Indications, limitations, and evidence. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4883–91.
15. Dokmak S, Ft?riche FS, Aussilhou B, L?vy P, Ruszniewski P, Cros J, et al. The Largest European Single-Center Experience: 300 Laparoscopic Pancreatic Resections. *Journal of the American College of Surgeons*. Elsevier Ltd; 2017. 30.
16. Poves I, Burd?o F, Morat? O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;268(5):731–9.
17. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surg (United States)*. 2017;161(3):584–91.
18. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–96.
19. Poves I, Morat? O, Burd?o F, Grande L. Laparoscopic-adapted Blumgart pancreaticojejunostomy in laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2017;31(7):2837–45.
20. van der Poel MJ, Besselink MG, Cipriani F, Armstrong T, Takhar AS, van Dieren S, et al. Outcome and Learning Curve in 159 Consecutive Patients Undergoing Total Laparoscopic Hemihepatectomy. *JAMA Surg*.

- 2016;151(10):923–8.
21. Boone BA, Zenati M, Hogg ME, Steve J, Moser AJ, Bartlett DL, et al. Assessment of quality outcomes for robotic pancreaticoduodenectomy: identification of the learning curve. *JAMA Surg.* 2015;150(5):416–22.
 22. Nagakawa Y, Nakamura Y, Honda G, Gotoh Y, Ohtsuka T, Ban D, et al. Learning curve and surgical factors influencing the surgical outcomes during the initial experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;
 23. van Hilst J, De Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, Van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(3):199–207.
 24. Wang M, Meng L, Cai Y, Li Y, Wang X, Zhang Z, et al. Learning Curve for Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: a CUSUM Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(5):924–35.
 25. Hu Y, Jolissaint JS, Ramirez A, Gordon R, Yang Z, Sawyer RG. training. 2015;192(1):62–7.
 26. Kuroki T, Kitasato A, Adachi T, Tanaka T, Hirabaru M, Matsushima H, et al. Learning Curve for Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: A Single Surgeon's Experience with Consecutive Patients. *Hepatogastroenterology.* 2014 May [cited 2018 Aug 30];61(131):838–41.
 27. Hua Y, Javed AA, Burkhart RA, Makary MA, Weiss MJ, Wolfgang CL, et al. Preoperative risk factors for conversion and learning curve of minimally invasive distal pancreatectomy. *Surg (United States).* 2017;162(5):1040–7.
 28. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Pancreaticoduodenectomy with Major Vascular Resection: a Comparison of Laparoscopic Versus Open Approaches. *J Gastrointest Surg.* 2014;19(1):189–94.
 29. Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, Fisher SB, Maithel SK, Sarmiento JM, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: Trends and lessons learned through an 11-year experience. *J Am Coll Surg.* 2012;215(2):167–76.
 30. Biau DJ, Williams SM, Schlup MM, Nizard RS, Porcher R. Quantitative and individualized assessment of the learning curve using LC-CUSUM. *Br J Surg.*

- 2008;95(7):925–9.
31. van Rij AM, McDonald JR, Pettigrew RA, Putterill MJ, Reddy CK, Wright JJ. Cusum as an aid to early assessment of the surgical trainee. *Br J Surg*. 1995;82(11):1500–3.
 32. Delitto D, Luckhurst CM, Black BS, Beck JL, George TJ, Sarosi GA, et al. Oncologic and Perioperative Outcomes Following Selective Application of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Periapillary Malignancies. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(7):1343–9.
 33. Zeh HJ, Zureikat AH, Secrest A, Dauoudi M, Bartlett D, Moser a J. Outcomes After Robot-Assisted Pancreaticoduodenectomy for Periapillary Lesions. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):864–70.
 34. de Rooij T, van Hilst J, Vogel JA, van Santvoort HC, de Boer MT, Boerma D, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):1–10.



PARTE IV

DISCUSIÓN Y FUTURAS PERSPECTIVAS





DISCUSIÓN

En la presente tesis, ‘Evolución y ventajas en la utilización de los abordajes mínimamente invasivos en la patología pancreática’ nos hemos centrado en dos entidades muy concretas: la PAG y la patología tumoral localizada en la cabeza pancreática y/o en el confluente bilio-digestivo que hayan requerido de una resección de la cabeza pancreática. En ambas situaciones se han podido demostrar efectos beneficiosos tras aplicar técnicas mínimamente invasivas.

En el primer estudio se han corroborado los resultados prometedores que un grupo holandés publicó en 2010 sobre el tratamiento de las PAG mediante AMI juntamente con el abordaje por etapas (*step-up-approach*), en su estudio llamado PANTER (127). En el análisis retrospectivo de nuestros resultados obtuvimos una mejora tanto en la evolución de los pacientes intervenidos con AMI como en la tasa de mortalidad. El concepto principal en torno a la PAG necrotizante es que no hay un solo tratamiento generalizable para todos los pacientes y, por lo tanto, es necesario individualizar los casos según su evolución. Parece que la tríada: control inicial del proceso inflamatorio agudo, control de la sepsis y retraso en la cirugía, son claves para obtener buenos resultados en estos pacientes (79)(90). Los conceptos aprendidos con la demarcación de la necrosis y su maduración permiten una exéresis de la necrosis más efectiva y reducir así la tasa de complicaciones desencadenadas de tal procedimiento. Por ello, en la medida de lo posible, y siempre exceptuando aquellos pacientes con dudas diagnósticas de isquemia intestinal o perforación de víscera hueca asociada, entre otros, los pacientes no deben ser operados en la primera etapa de la enfermedad, entendida como las primeras 4 semanas (99)(113)(132). Otro de los puntos clave para una buena evolución de los pacientes es la elección de forma individualizada no solo del momento sino también del

procedimiento mínimamente invasivo más adecuado. La decisión se toma acorde a la ubicación de la necrosis. Otra ventaja de los AMI es que se pueden realizar, si es necesario, diferentes procedimientos de forma simultánea o secuencial (331), sin que el primer procedimiento comprometa el desarrollo de los posteriores. Aunque en el estudio PANTER se especificaba la necesidad de colocar un drenaje percutáneo como primer escalón en el abordaje por etapas y en algunos casos el drenaje endoscópico transgástrico, en nuestro estudio no fue un criterio absoluto, no solo por la imposibilidad de disponer del drenaje endoscópico transgástrico las 24 horas, sino porque algunos pacientes pudieron ser tratados directamente mediante otros AMI, sin el uso previo del drenaje percutáneo, y obteniendo buenos resultados (108). Hay que destacar que en los pacientes del grupo B no hubo mortalidad en los pacientes intervenidos siguiendo las directrices del *step-up-approach*, y las cinco muertes registradas fueron en pacientes con edad avanzada, con múltiples comorbilidades y en los que se rechazó cualquier tratamiento agresivo desde el momento inicial de ingreso en el hospital.

Desde nuestro punto de vista, otro de los factores decisivos que han permitido una mejoría de los resultados es que tanto la decisión del tratamiento quirúrgico como las intervenciones en el Grupo B no fueron realizadas de forma emergente por los cirujanos de guardia, sino que eran manejados en su mayoría por el equipo de cirujanos con especial dedicación a la cirugía pancreática, siendo las intervenciones y las actitudes terapéuticas tomadas de forma semi-programada y englobadas dentro de una decisión multidisciplinar, hecho claramente imprescindible para el tratamiento correcto de las PAG.

En la segunda parte de la presente tesis se evaluaron diferentes aspectos en la realización y estandarización de la DPC laparoscópica. La DPC

laparoscópica está cada vez más aceptada por varias razones: el deseo del cirujano de innovar en las resecciones pancreáticas mínimamente invasivas, un mejor conocimiento de la viabilidad de las resecciones oncológicas y una mejor recuperación del paciente tras ser operado por abordaje laparoscópico. Aunque los resultados en nuestro centro fueron claramente beneficiosos para los pacientes, estos resultados deben leerse con precaución por ser la DPC laparoscópica una técnica muy compleja que requiere no solo de habilidades laparoscópicas avanzadas sino de una infraestructura terciaria no presente en todos los centros con cirugía pancreática.

En nuestras hipótesis quisimos, evaluar en primer lugar, la posibilidad de modificar la anastomosis pancreática por vía laparoscópica sin alterar los resultados. Posteriormente y de forma concomitante clarificar los beneficios reales de la laparoscopia en la DPC mediante un estudio aleatorizado con la cirugía abierta y finalmente conocer la curva de aprendizaje para la realización de una DPC laparoscópica de forma segura con el uso del análisis estadístico CUSUM.

En 2006, y con una mínima evidencia publicada sobre los beneficios reales de la DPC laparoscópica y escasa literatura descriptiva sobre la técnica quirúrgica (36) el grupo liderado por Ignasi Poves inició de forma escalonada y estandarizada la realización de una DPC laparoscópica. Previamente el grupo habían conseguido los conocimientos técnicos laparoscópicos avanzados indispensables para realizar de forma segura la cirugía.

Un aspecto clave de todo el proceso era determinar la anastomosis más adecuada para la reconstrucción pancreática tras una DPC. La fístula pancreática en el postoperatorio sigue siendo hoy día el talón de Aquiles de las complicaciones tras una DPC y por ello es importante su control. Aunque

son muchos los metaanálisis publicados en la literatura que han ido comparando los diferentes tipos de anastomosis pancreáticas (266)(273)(274)(276)(285), sorprendentemente sigue sin haber un consenso general. Es probable que las características de la glándula pancreática y de los pacientes, en base a los criterios actuales, sean más relevantes para la toma de decisión del tipo de anastomosis pancreática (259)(260). Una de las formas más objetivas para evaluar de forma preoperatoria el riesgo de FPP es mediante *scores*, herramienta que sin duda puede ser de gran ayuda para adecuar el tipo de reconstrucción (261)(263)(264).

En términos globales la PY es la anastomosis pancreática mundialmente más aceptada (39)(264). De los diferentes tipos de PY, las más utilizadas son la tipo Cattell Warren y la tipo Blumgart (284)(287). El estudio PANasta, aleatorizado doble ciego y multicéntrico ha querido analizar estas dos técnicas (288). El estudio finalizó en 2018 y probablemente dentro de poco podamos conocer los resultados y puede que aporten algo más de claridad a tanta incertidumbre. En otro estudio multicéntrico se analizaron 187 DPCs utilizando la anastomosis tipo Blumgart (24) obteniendo una tasa de fístula pancreática global del 20,3% con una mejoría significativa en las clínicamente relevantes: grados B y C. Esta reducción en las fistulas grado C ya se había objetivado en dos estudios previos (262)(270).

En nuestra experiencia, el abordaje laparoscópico de la PY tipo Blumgart clásica tiene dos inconvenientes principales: la necesidad de dejar sin anudar múltiples suturas de pequeño calibre y la dificultad de crear la cara posterior de la anastomosis ducto-mucosa cuando las suturas de la cara posterior pancreática han sido previamente anudadas. Con nuestra propuesta de modificación, la tracción externa se realiza con los puntos transpancreáticos externalizados a través del trocar accesorio epigástrico, haciendo que el asa yeyunal encaje en la cara posterior del remanente pancreático, y la

anastomosis ducto-mucosa se realice con el conducto pancreático y el yeyuno correctamente alineados. Aunque la serie fue pequeña, únicamente en dos pacientes se observaron FPP clínicamente relevantes (16,6%), en ambos casos grado B y Clavien-Dindo grado II, sin hemorragia postoperatoria relacionada. En esta serie inicial no hubo que reintervenir a ningún paciente y la mortalidad fue del 0%.

Estos resultados fueron particularmente interesantes porque en el grupo laparoscópico se incluyeron más pacientes con páncreas blando y ducto fino, dos de los criterios más consensuados como factores de riesgo de fístula pancreática. Este fue el motivo por el cual se decidió completar el estudio con un estudio caso control aparejado adicional. En nuestra experiencia, la probabilidad de conversión es mayor en pacientes con páncreas duro y ductos anchos, que tienden a presentar más atrofia pancreática y pancreatitis crónica asociada, como en el caso del ADP.

Tras los buenos resultados evidenciados en las primeras DPCs intervenidas por abordaje laparoscópico, en 2013 y ante la inexistencia de estudios randomizados entre DPC abierta y laparoscópica, se diseñó un ensayo clínico para comparar los resultados entre ambos procedimientos. Dadas las características de nuestro centro, la inclusión de casos fue más lenta de lo esperado, y en el ínterin apareció un estudio de un grupo indio, el estudio PLOT, con unos criterios de inclusión más restrictivos que el nuestro (332). Hace pocos meses, y posterior a la publicación de nuestro estudio, ha aparecido un tercer estudio randomizado multicéntrico, LEOPARD-2.

Desde la primera descripción de la primera DPC laparoscópica en 1994 por el grupo de Gagner *et al.* hasta la última publicación del estudio randomizado multicéntrico entre DPC laparoscópica y abierta por el grupo holandés: LEOPARD-2 (333), hay mucha literatura publicada con

resultados discrepantes. Ya en sus inicios Gagner *et al.* (334) en 1997 publicaron una serie de 10 casos desalentando el uso de la DPC laparoscópica por presentar un aumento en la tasa de complicaciones, un tiempo operatorio muy prolongado y una ausencia de beneficios para los pacientes. En 2015, casi 10 años después, el grupo de Dokmak *et al.* (335) mediante el análisis retrospectivo de 46 DPC laparoscópicas respaldó la misma duda sobre el beneficio real de su realización. Más precavido fue el grupo de Adam *et al.* (271) también en 2015, que tras analizar 983 DPC mínimamente invasivas, recelaba sobre el beneficio real y ampliaba el debate cuestionando la generalización sin filtros de la DPC laparoscópica a todos los pacientes y realizada por cualquier cirujano. Pero igual que ha habido publicaciones desalentadoras no hay que obviar que el porcentaje de pacientes operados por laparoscopia crece exponencialmente, duplicando su número cada año (34) especialmente después de la publicación de Kendrick *et al.* en 2011 (336) , en la que se presentó una serie de 11 casos de DPC laparoscópica con resecciones vasculares mayores. Una revisión sistemática ha demostrado beneficios para el abordaje laparoscópico (25), así como un metaanálisis reciente de estudios retrospectivos, que tras evaluar 1064 casos de DPC laparoscópica vs 2388 DPC abiertas, mostró una menor pérdida sanguínea, una menor tasa de transfusiones y una menor estancia hospitalaria, eso sí, con un mayor tiempo operatorio (337), características ya más que aceptadas como beneficios clásicos de la cirugía laparoscópica en general. En otro metaanálisis que analizó 21 estudios entre DPC laparoscópica y DPC abierta añadieron a los resultados anteriormente descritos un aumento de resecciones R0 pero no exento de un aumento de mortalidad (32).

Pero cabe destacar, en la historia de la DPC laparoscópica, un punto de inflexión claro en 2017 cuando el grupo de Palanivelu *et al.* (303) publicó el primer estudio randomizado entre DPC laparoscópica y abierta en

tumores periampulares, el estudio PLOT. Fue el primer estudio aleatorizado y el primer estudio en mostrar de forma objetiva los beneficios del abordaje laparoscópico con una estancia hospitalaria más corta.

En nuestro estudio hemos podido corroborar este hallazgo, demarcando con más nitidez la reproducibilidad de la DPC laparoscópica. Nuestros resultados mostraron una reducción significativa de la estancia hospitalaria postoperatoria y de las complicaciones generales graves, sin objetivar diferencias en las complicaciones específicas clínicamente relevantes de la cirugía pancreática. En el estudio se tuvo que reintervenir únicamente a un paciente en el grupo laparoscópico por una hemorragia causada por una FPP clínicamente relevante. En ese paciente se realizó un cierre del muñón pancreático (técnica muy poco habitual en nuestro grupo). Por el contrario, aunque hubo 5 reintervenciones en el grupo de cirugía abierta, este dato no fue estadísticamente significativo. Estos resultados pero podrían ser una de las explicaciones en la reducción significativa de la estancia hospitalaria postoperatoria en el grupo laparoscópico, cifra similar reportada en el metaanálisis nombrado previamente (337). Con respecto a las complicaciones específicas pancreáticas (fístula pancreática o biliar, hemorragia y enlentecimiento vaciamiento gástrico), fueron consistentemente inferiores en el grupo laparoscópico, aunque las diferencias no lograron la significación estadística. Sin embargo, la tasa general de complicaciones (Clavien-Dindo) fueron incluso más bajas que las reportadas por centros de alto volumen que formaban parte del estudio multicéntrico holandés (306). En nuestra opinión, este hallazgo podría atribuirse a la estandarización de la anastomosis PY (338) que explicaría la baja tasa (12,5%) de fístula pancreática clínicamente relevante observada.

En nuestro estudio se excluyeron para el abordaje laparoscópico aquellos pacientes que precisaban una resección venosa. De hecho 4 pacientes fueron reconvertidos ante la necesidad de realizarla. En este contexto, no podemos responder a la viabilidad de realizar procedimientos vasculares por vía laparoscópica, cosa que ya han realizado otros autores (336).

La calidad de los resultados oncológicos es otro de los aspectos de la cirugía laparoscópica que merece ser comentado. En nuestro estudio, con un alto porcentaje de carcinomas incluidos, no se encontraron diferencias significativas; ni en el tamaño tumoral, ni en el número de ganglios linfáticos ni en el número de resecciones R0. La tasa de resección R0 fue del 50-60% y de R1 del 40% tanto en el grupo laparoscópico como en el abierto, resultados de calidad amparados por otros estudios (339). El número medio de ganglios linfáticos en el grupo laparoscópico fue de 15, que se ajusta a los criterios de resección de calidad (251). Resultados similares se observaron en un informe reciente de la Mayo Clinic (302) donde tras comparar 108 casos de DPC laparoscópicas con 214 abiertas no objetivaron diferencias en la calidad de la resección oncológica. En otro estudio como el de Delitto *et al.* (340), no incluido en el metaanálisis antes citado, también publicaron un aumento de resecciones R0 en la DPC laparoscópica. Esto se podría explicar por la selección cuidadosa, y por ello sesgada, de los pacientes en estadios iniciales, situación que vivimos en nuestro centro durante los inicios de la implementación de la técnica y que creemos se debe asumir como sesgo de selección, significativo, pero necesario en las etapas iniciales.

La principal limitación tanto del estudio de Palanivelu (PLOT) como el de Poves (PADULAP) es que son estudios realizados en un único centro con un número limitado de pacientes y en el caso del PADULAP con todas las cirugías laparoscópicas realizadas por un único cirujano a diferencia de la

cirugía abierta que fue realizada por dos cirujanos. Cabe destacar, pero que el segundo cirujano en el grupo laparoscópico siempre fue el mismo, con amplio conocimiento en cirugía laparoscópica avanzada. Esta característica distintiva fue una decisión predeterminada para evitar sesgos entre cirujanos, y a su vez es una clara limitación del estudio por no poder asegurar la reproducibilidad en otros cirujanos. Esta limitación se pretendió solventar en el tercer estudio aleatorizado publicado hasta la fecha, el LEOPARD-2, que además es el único multicéntrico. Desgraciadamente, este estudio debió de ser cerrado de forma abrupta por un acumulo de efectos adversos, con lo que la respuesta sigue en el aire.

Aunque es sabido que la morbimortalidad tras una DPC laparoscópica está relacionada con el número de procedimientos laparoscópicos avanzados realizados previamente por el cirujano (316), no hay a día de hoy acuerdo en el número de corte que define un centro de alto volumen (16)(299)(333)(341). Este concepto es relevante ya que el valor establecido es aleatorio según el centro, y sabemos que un centro de “alto volumen” sí influye en los buenos resultados postoperatorios (25)(316). Por ese motivo la comparación de los resultados entre centros es difícil; no solo por la falta de definición, sino también por la heterogeneidad de variables expuestas y analizadas según si el centro se engloba en un sistema público o privado de salud.

Si bien estamos de acuerdo con la afirmación de que un centro de alto volumen influye beneficiosamente en los resultados, nuestra opinión es que se pueden obtener excelentes resultados con un número razonable de procedimientos si éstos se realizan en el seno de un equipo con especial dedicación, y tienen una vasta capacitación en otros procedimientos laparoscópicos avanzados, así como en la realización de anastomosis digestivas. El número de procedimientos que se consideran necesarios para

aprender un procedimiento en particular varía ampliamente (342), y quizás no todos los cirujanos estarán nunca lo suficientemente capacitados para realizar algunos procedimientos laparoscópicos en condiciones y sin aumentar el riesgo para los pacientes (343). Por ello, aunque los cirujanos se encuentren en centros de alto volumen no todos podrán ser capaces de realizar con éxito una DPC laparoscópica, y eso es quizás el problema que han tenido el grupo holandés con el estudio multicéntrico LEOPARD-2.

Pero entonces, ¿deberíamos asumir que quizás no todo cirujano pancreático podrá desarrollar una DPC laparoscópica? (343). ¿Dónde, pero se encuentra el límite? ¿Dónde y cómo estipular las habilidades, el número necesario de pacientes para sobrepasar una curva de aprendizaje? Este es uno de los pilares que desde la implementación de la cirugía laparoscópica y su expansión en todos los ámbitos de la cirugía general se intenta esclarecer.

En el cuarto trabajo de esta tesis se demuestra que, a pesar de la complejidad de la DPC laparoscópica, se puede obtener una curva de aprendizaje adecuada después de 20-25 casos y que se puede estandarizar un plan de entrenamiento para incorporar a nuevos cirujanos en la cirugía pancreática laparoscópica. El análisis lo realizamos mediante una medida estadística que cuantitativamente establece la curva de aprendizaje a través de un gráfico CUSUM (25) que representa, de forma precisa, una relación temporal entre el número cronológico de casos realizados y la capacidad del cirujano en tareas quirúrgicas específicas. Pero, aunque la técnica CUSUM es útil, no debemos olvidar que tiene limitaciones al no poder ajustarse al riesgo preoperatorio de cada paciente.

En el análisis de nuestros pacientes, la técnica CUSUM nos ayudó a determinar la curva de aprendizaje según tres ítems: el tiempo operatorio, las complicaciones graves generales y la tasa de conversión. En nuestro

estudio hubo claramente un sesgo en el ítem de la conversión por obligarnos, en una primera fase, a convertir si antes de las 5 horas no se había progresado adecuadamente en la fase resectiva. Incluso, teniendo en cuenta esta situación, en la curva CUSUM por conversión hay un punto de inflexión entre los casos 20 y 25, punto semejante al observado en el protocolo realizado previamente para el estudio LEOPARD-2 (333), aunque realmente no sea hasta los 40 casos cuando podamos asegurar haberla sobrepasado. Por otro lado, alrededor del caso número 25, cuando la técnica se encontraba en fase de consolidación se ampliaron los criterios de inclusión, hecho que dificultó su realización y puede que, haya sido otro de los motivos por los que se llegó a un empeoramiento en la tasa de conversiones en la fase consolidativa (Grupo D) comparado con el Grupo previo C. Según los otros dos ítems, el número para completar la curva de aprendizaje fue entre los 20-25 pacientes. En el 44% de todos nuestros pacientes (y alrededor del 20% en el estudio PADULAP) no fue posible realizar la operación por vía laparoscópica, cifras comparables a otros estudios (334), aunque luego descendan progresivamente hasta el 4,7% en el caso del estudio de Kendrick *et al.* (300). Pese a todo, y siguiendo los 25 estudios retrospectivos revisados por el equipo de Boggi *et al.* (39) en 2014, en la mayoría la tasa de conversión se encuentra entorno al 15-20%.

La heterogeneidad en la literatura sobre la curva de aprendizaje necesaria para el manejo seguro de una DPC es muy amplia. El número mínimo de casos necesarios para completar la curva de aprendizaje según el tiempo operatorio, la tasa de conversión o el grado de complicaciones postoperatorias varía ampliamente entre 10 y 40 casos según los estudios publicados (41)(299)(309)(341). Nosotros creemos que se necesita una vasta experiencia en cirugía pancreática y laparoscópica para poder reproducir con seguridad una DPC laparoscópica y esa es la razón por la

que, quizás, no en todos los cirujanos se pueda reproducir la curva de aprendizaje (344)(345).

Conocer los factores que influyen en la curva de aprendizaje de las resecciones pancreáticas puede facilitar el desarrollo y la evaluación de futuros *fellowships* dedicados a la HBP laparoscópica y puede ayudar a desarrollar y establecer programas acreditados de entrenamiento en cirugía pancreática laparoscópica, sobretodo fuera del campo quirúrgico humano.

Cuando se intenta aplicar una técnica quirúrgica innovadora, vivimos en un momento donde las cuestiones sobre calidad de vida y seguridad de los pacientes tienen una relevancia clara. Es por este motivo que la formación electrónica en quirófano se está convirtiendo rápidamente en una herramienta fundamental para el desarrollo quirúrgico en las cirujanas y cirujanos jóvenes (45)(333)(346) pudiendo adquirir habilidades esenciales para la aplicación de nuevos enfoques quirúrgicos sin dejar de garantizar una seguridad al paciente.

FUTURAS PERSPECTIVAS

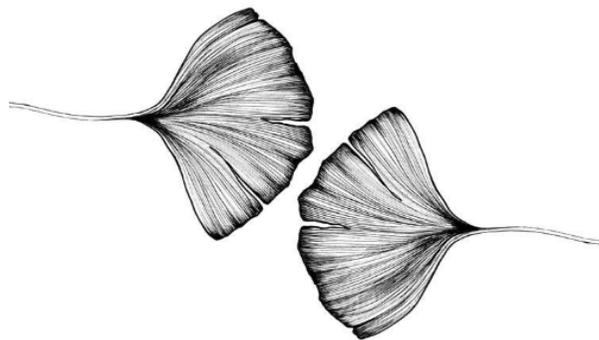
Vivimos en un momento tecnológico imparable totalmente inmerso en una medicina basada en la evidencia, sin embargo, ésta dista de ser completamente objetiva por falta de auditorías públicas. Es positivo saber que la cirugía sigue el ritmo del cambio en el que nos encontramos y que no pretende quedarse relegada a la cirugía descrita hace un siglo por cirujanos pioneros en su época. Es necesario mantener abierta la mente y no perder el ansia a la mejoría técnica y personal para ofrecer beneficios a los pacientes no solo a corto sino también a largo plazo. La mente transgresora y

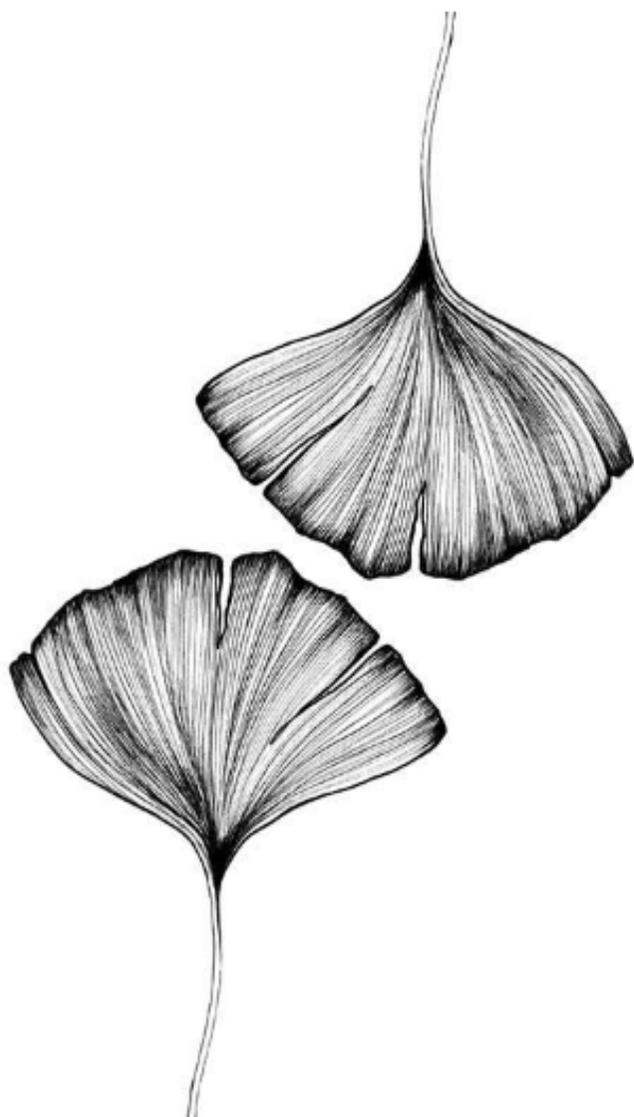
perfeccionista del Dr. Ignasi Poves sin duda ha permitido terminar esta tesis con los resultados expuestos previamente.

Esperamos que esta tesis estimule a los cirujanos y cirujanas a la búsqueda de la mejora técnica, y también a considerar cuidadosamente la posibilidad de realizar cirugías pancreáticas mínimamente invasivas englobándolas en estudios multicéntricos y aleatorizados en proceso actualmente. Los resultados compartidos seguirán permitiendo una progresión clara hacia el beneficio del paciente y una tendencia a la objetividad que toda evidencia médica precisa.

PARTE V

CONCLUSIONES





CONCLUSIONES

1. La combinación del *step up approach* o abordaje por etapas juntamente con el uso de abordajes mínimamente invasivos en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave permite mejorar la evolución de los pacientes y reducir su mortalidad. Su uso debería ser considerado hoy día el estándar de tratamiento.
 2. Se ha podido adoptar la anastomosis Blumgart para el abordaje laparoscópico y así facilitar la reconstrucción pancreática sin empeoramiento en la morbilidad postoperatoria.
 3. La duodenopancreatectomía cefálica laparoscópica se asocia a una estancia hospitalaria postoperatoria menor que la cirugía abierta convencional con un curso postoperatorio más favorable y manteniendo la misma resección oncológica de calidad que la cirugía abierta.
 4. A pesar de las dificultades en la realización de la duodenopancreatectomía cefálica laparoscópica, la curva de aprendizaje puede ser completada tras la realización de 20-25 procedimientos, aunque parece que es a partir de los 40 casos cuando se consolida. El conocimiento de estas cifras nos permite diseñar programas para la incorporación de jóvenes cirujanos dedicados a la HBP para la realización de la duodenopancreatectomía cefálica mediante abordaje laparoscópico.
-



PARTE VI

BIBLIOGRAFÍA





1. Tando Y, Yanagimachi M, Matsushashi Y, Nakamura T, Kamisawa T. A brief outline of the history of the pancreatic anatomy. *Dig Surg*. 2010;27:84–6.
2. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese J Cancer Res*. 2015;27:332–48.
3. Blumgart LH, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, Dematteo RP, Gian Do R, et al. Hepatobiliary and pancreatic surgery: historical perspective. In: Jarnagin WR, editor. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1–15.
4. Busnardo AC, Didio LJA, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg*. 1983;146:539–50.
5. Beger HG, Warshaw A, Büchler MW, Kozarek RA, Lerch MM, Neoptolemos JP, et al. Definitions of pancreatic diseases and their complications. In: *The Pancreas*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell; 2008. p. 9–49.
6. Langerhans P. Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas. *Nature*. 1869;141:1038.
7. Navarro S. Descubrimientos y técnicas que han contribuido a mejorar el tratamiento de las enfermedades pancreáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:330–7.
8. Schnelldorfer T, Adams DB, Warshaw AL, Lillemoe KD, Sarr MG. Forgotten pioneers of pancreatic surgery. *Ann Surg*. 2008;247:191–202.
9. Schnelldorfer T. The birth of pancreatic surgery: a tribute to Friedrich Wilhelm Wandesleben. *World J Surg*. 2010;34:190–3.
10. Witzel OB zur C der B. Aus der Klinik des Herrn Prof. Trendelenburg. Zur Kenntniss der retroperitonealen Geschwfilate. In: *Beiträge zur Chirurgie der Bauchorgane* [Internet]. 1886. p. 326-354. (citado por "7"). Available from: www.zenodo.org/record/2089007#XbAceFUzZhE

11. Rockey EW. Total pancreatectomy for carcinoma : case report. *Ann Surg.* 1943;118:603–11.
12. Navarro S. El arte de la cirugía pancreática. Pasado, presente y futuro. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:648.e1-648.e11.
13. Kelly W., Lillehei R, Merkel F, Idezuki Y, Goetz F. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967;61:145.
14. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006;244:10–5.
15. Montagnini AL, Røsok BI, Asbun HJ, Barkun J, Besselink MG, Boggi U, et al. Standardizing terminology for minimally invasive pancreatic resection. *HPB.* 2017;19:182–9.
16. Vollmer CM, Asbun HJ, Barkun J, Besselink MG, Boggi U, Conlon KCP, et al. Proceedings of the first international state-of-the-art conference on minimally-invasive pancreatic resection (MIPR). *HPB.* 2017;19:171–7.
17. Asbun HJ, Moekotte AL, Vissers F, Kunzler F, Cipriani F, Alseidi A, et al. The Miami International Evidence-Based guidelines on minimally invasive pancreas resection. *Ann Surg.* 2019;DOI: 10.1097/SLA.0000000000003590.
18. Espinel-Díez J, Pinedo E, Ojeda V, Guerra-Del-Río M. Endoscopic ampullectomy: a technical review. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2016;108:271–8.
19. Suzuki K, Kantou U, Murakami Y. Two cases with ampullary cancer who underwent endoscopic excision. *Prog Dig Endosc.* 1983;23:236–9.
20. Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc.* 1993;39:127–31.
21. Cremer M, Deviere J, Engelholm L. Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long-term follow-up after 7 years of experience. *Gastrointest Endosc.* 1989;35:1–9.

22. Pandya GJ, Shelat VG. Radiofrequency ablation of pancreatic ductal adenocarcinoma: the past, the present and the future. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7:6–11.
23. D’Onofrio M, Ciaravino V, De Robertis R, Barbi E, Salvia R, Girelli R, et al. Percutaneous ablation of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:9661–73.
24. Limmer S, Huppert PE, Juette V, Lenhart A, Welte M, Wietholtz H. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:1097–101.
25. Cesaretti M, Bifulco L, Costi R, Zarzavadjian Le Bian A. Pancreatic resection in the era of laparoscopy: state of art. A systematic review. *Int J Surg.* 2017;44:309–16.
26. Hatzinger M, Kwon S., Langbein S, Kamp S, Häcker A, Alken P. Hans Christian Jacobaeus: inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *J Endourol.* 2006;20:848–50.
27. Seem K. Endoscopic Appendectomy. *Endoscopy.* 1983;15:59–64.
28. Rodríguez-Sanjuán JC, Gómez-Ruiz M, Trugeda-Carrera S, Manuel-Palazuelos C, López-Useros A, Gómez-Fleitas M. Laparoscopic and robot-assisted laparoscopic digestive surgery: present and future directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1975–2004.
29. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer E. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis (Review). *Cochrane database Syst Rev.* 2010;10:1465–858.
30. Keus F, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:1465–858.

31. Küper MA, Eisner F, Königsrainer A, Glatzle J. Laparoscopic surgery for benign and malignant diseases of the digestive system: indications, limitations, and evidence. *World J Gastroenterol.* 2014;20:4883–91.
32. Zhao Z, Yin Z, Hang Z, Ji G, Feng Q, Zhao Q. A systemic review and an updated meta-analysis: minimally invasive vs open pancreaticoduodenectomy. *Sci Rep.* 2017;7:2220–9.
33. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AMH, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 365:1718–26.
34. Tran TB, Dua MM, Worhunsky DJ, Poultsides GA, Norton JA, Visser BC. The first decade of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in the United States: costs and outcomes using the nationwide inpatient sample. *Surg Endosc.* 2016;30:1778–83.
35. Langan RC, Graham JA, Chin AB, Rubinstein AJ, Oza K, Nusbaum JA, et al. Laparoscopic-assisted versus open pancreaticoduodenectomy: early favorable physical quality-of-life measures. *Surg (United States).* 2014;156:379–84.
36. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc.* 1994;8:408–10.
37. Cuschieri A, Jakimowicz JJ, Van Spreeuwel J. Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1996;223:280–5.
38. Ejaz A, Sachs TE, Spolverato G, Ahuja N, Makary MA, Wolfgang CL, et al. A Comparison of Open and Minimally Invasive Surgery for Hepatic & Pancreatic Resections Using the Nationwide Inpatient Sample (NIS). *J Surg Res.* 2014;186:641–2.
39. Boggi U, Amorese G, Vistoli F, Caniglia F, De Lio N, Perrone V, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. *Surg Endosc.* 2015;29:9–23.

40. Fingerhut A. Surgical ego, the good, the bad, and the ugly. *Surg Innov.* 2011;18:97–8.
41. Speicher PJ, Nussbaum DP, White RR, Zani S, Mosca PJ, Blazer DG, et al. Defining the learning curve for team-based laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:4014–9.
42. Fox AM, Pitzul K, Bhojani F, Kaplan M, Moulton CA, Wei AC, et al. Comparison of outcomes and costs between laparoscopic distal pancreatectomy and open resection at a single center. *Surg Endosc.* 2012;26:1220–30.
43. Hogg ME, Besselink MG, Clavien PA, Fingerhut A, Jeyarajah DR, Kooby DA, et al. Training in minimally invasive pancreatic resections: a paradigm shift away from “see one, do one, teach one”. *HPB.* 2017;19:234–45.
44. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;255:1048–59.
45. Boggi U, Vistoli F, Perrone VG, Lombardo C. Minimally invasive surgery of the pancreas. 1st ed. Milan: Springer International Publishing; 2018. 1–285 p.
46. Klompmaker S, Van Zoggel D, Watkins AA, Eskander MF, Tseng JF, Besselink MG, et al. Nationwide evaluation of patient selection for minimally invasive distal pancreatectomy using American College of Surgeons’ national quality improvement program. *Ann Surg.* 2017;266:1055–61.
47. Fingerhut A, Uranues S, Khatkov I, Boni L. Laparoscopic distal pancreatectomy: better than open? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:49–49.
48. de Rooij T, Besselink MG, Shamali A, Butturini G, Busch OR, Edwin B, et al. Pan-European survey on the implementation of minimally invasive pancreatic surgery with emphasis on cancer. *HPB.* 2016;18:170–6.

49. Doula C, Kostakis ID, Damaskos C, Machairas N, Vardakostas D V., Feretis T, et al. Comparison between minimally invasive and open pancreaticoduodenectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26:6–16.
50. Zhang YH, Zhang CW, Hu ZM, Hong DF. Pancreatic cancer: open or minimally invasive surgery? *World J Gastroenterol.* 2016;22:7301–10.
51. Tartaglia E, Fabozzi M, Rizzuto A, Settembre A, Abete R, Guerriero L, et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer through a minimally invasive surgery supported by laparoscopic ultrasound. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:290–4.
52. Pardo F, Rotellar F, Valentí V, Pastor C, Poveda I, Martí-Cruchaga P, et al. Cirugía laparoscópica hepática y pancreática. *An Sist Sanit Navar.* 2005;28:51–9.
53. Tempero MA. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:603-605 DOI: 10.6004/jnccn.2019.5007.
54. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018;18:2–11.
55. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB.* 2016;18:13–20.
56. Röthlin MA, Schob O, Weber M. Laparoscopic gastro- and hepaticojejunostomy for palliation of pancreatic cancer: a case controlled study. *Surg Endosc.* 1999;13:1065–9.
57. Kwoh YS, Hou J, Jonckheere E, Hayati S. A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1988;35:153–60.
58. Satava RM. Robotic surgery: from past to future - a personal journey. *Surg Clin North Am.* 2003;83:1491–500.

59. Theodore N, Arnold PM, Mehta AI. Introduction: the rise of the robots in spinal surgery. *Neurosurg Focus*. 2018;45:1–2.
60. Himpens J, Leman G, Cadiere GB. Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1998;12:1091.
61. Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, Ellison EC. Robotic resection of pancreatic neuroendocrine tumor. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2003;13:33–6.
62. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, Sbrana F, Cecconi S, Balestracci T, et al. Robotics in General Surgery. *Arch Surg*. 2003;138:3–8.
63. Zureikat AH, Moser AJ, Boone BA, Bartlett DL, Zenati M, Zeh HJ. 250 Robotic Pancreatic Resections: safety and feasibility. *Ann Surg*. 2013;258:554–62.
64. Jay Shah B, Arpita V, Dinesh V. The history of robotics in surgical specialties. *Am J Robot Surg*. 2014;5:395–404.
65. Strijker M, Van Santvoort HC, Besselink MG, Van Hillegersberg R, Borel Rinkes IHM, Vriens MR, et al. Robot-assisted pancreatic surgery: a systematic review of the literature. *HPB*. 2013;15:1–10.
66. Barbash G, Glied S. New technology and health care costs - the case of robot-assisted surgery. *N Engl J Med*. 2010;701–4.
67. Daouadi M, Zureikat AH, Zenati MS, Choudry H, Tsung A, Bartlett DL, et al. Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. *Ann Surg*. 2013;257:128–32.
68. Lianos GD, Christodoulou DK, Katsanos KH, Katsios C, Glantzounis GK. Minimally invasive surgical approaches for pancreatic adenocarcinoma: recent trends. *J Gastrointest Cancer*. 2017;48:129–34.
69. Moser AJ, Zeh HJ. Robotic pancreaticoduodenectomy. *J Vis Surg*. 2016;2:126.

70. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143:1179–87.
71. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252–61.
72. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17:491–7.
73. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400–15.
74. Spanier BWM, Bruno MJ, Dijkgraaf MGW. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3018–26.
75. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2003;90:407–20.
76. Wadhwa V, Patwardhan S, Garg SK, Jobanputra Y, Lopez R, Sanaka MR. Health care utilization and costs associated with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2017;46:410–5.
77. Babu BI, Siriwardena AK. Current status of minimally invasive necrosectomy for post-inflammatory pancreatic necrosis. *HPB*. 2009;11:96–102.
78. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1272–81.
79. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254–63.
80. Guyton A, Hall JE. Funciones secretoras del tubo digestivo. Secreción pancreática. In: *Tratado de Fisiología Médica*. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 784–807.

81. Windsor JA, Escott A, Brown L, Phillips ARJ. Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1796–803.
82. Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci*. 2006;11:520–8.
83. Qin X, Dong W, Sharpe SM, Sheth SU, Palange DC, Rider T, et al. Role of lipase-generated free fatty acids in converting mesenteric lymph from a noncytotoxic to a cytotoxic fluid. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2012;303:G969–78.
84. Cameron JL, Andrew MC. The pancreas. In: *Current surgical therapy*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 489–602.
85. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2004;32:2524–36.
86. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57:1698–703.
87. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974 Jul;139:69–81.
88. International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:e1–15.
89. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.

90. Poves Prim I, Fabregat Pous J, García Borobia FJ, Jorba Martí R, Figueras Felip J, Jaurrieta Mas E. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:705–13.
91. Lopes Ferreira F, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial Evaluation of the SOFA Score. *JAMA Surg.* 2015;286:1754–8.
92. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, Garcia-Borobia F, et al. Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:82–96.
93. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson Criteria. *StatPearls.* Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing [internet];
94. Gao W, Yang HX, Ma CE. The value of BISAP score for predicting mortality and severity in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:1–15.
95. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol.* 2010;105:74–6.
96. Bollen TL, Besselink MGH, Van Santvoort HC, Gooszen HG, Van Leeuwen MS. Toward an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas.* 2007;35:107–13.
97. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the Atlanta classification to include ‘moderately severe acute pancreatitis’. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:710–5.
98. Vege SS, Chari ST. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology.* 2004;53:1340–4.

99. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000;232:619–26.
100. van Brunschot S, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fockens P, Gooszen HG, et al. Treatment of necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1190–201.
101. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure. *HPB.* 2013;15:523–8.
102. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2012;62:102–11.
103. Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *J Pancreas.* 2015;16:90–4.
104. Marshall JC. The multiple organ dysfunction (MOD) score. *Crit Care Med.* 1995;23:1638.
105. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986;91:433–8.
106. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88:975–9.
107. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;139:813–20.

108. Besselink MGH, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester M a, Bollen TL, Buskens E, et al. Minimally invasive ‘step-up approach’ versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg.* 2006;6:DOI:10.1186/1471-2482-6-6.
109. Allardyce DB. Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am J Surg.* 1987;154:295–9.
110. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Buchler MW. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9:423–8.
111. Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Ryu JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas.* 2007;34:399–404.
112. Wada K, Takada T, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Yokoe M, et al. Treatment strategy for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:79–86.
113. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, Mckay CJ, Lankisch PG, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2003;3:565–73.
114. Gooszen HG, Besselink MGH, van Santvoort HC, Bollen TL. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Langenbeck’s Arch Surg.* 2013;398:799–806.
115. Triantopoulou C, Delis S, Dervenis C. Imaging evaluation of post-pancreatitis infection. *Infect Disord - Drug Targets.* 2010;10:15–20.
116. Tsuji Y, Takahashi N, Fletcher JG, Hough DM, McMenomy BP, Lewis DM, et al. Subtraction color map of contrast-enhanced and unenhanced CT for the prediction of pancreatic necrosis in early stage of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:349–56.

117. Fleszler F, FriedenberG F, Krevsky B, Friedel D, Braitman LE. Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequently unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis. *Am J Med Sci.* 2003;325:251–5.
118. Zhao K, Adam SZ, Keswani RN, Horowitz JM, Miller FH. Acute pancreatitis: revised Atlanta Classification and the role of cross-sectional imaging. *Am J Roentgenol.* 2015;205:W32–41.
119. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, De Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology.* 2006;6:206–9.
120. Szeliga J, Jackowski M. Minimally invasive procedures in severe acute pancreatitis treatment - assessment of benefits and possibilities of use. *Videosurgery Miniinv.* 2014;9:170–8.
121. Baillie J. AGA institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132:2019–21.
122. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR.* 1998;170:969–75.
123. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg.* 2000;232:175–80.
124. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 1996;111:755–64.
125. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, Scagnelli T, Guerra JJ, Casillas VJ, et al. Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9:565–71.

126. Da Costa DW, Boerma D, Van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2014;101:65–79.
127. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.
128. Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6829–35.
129. Rasch S, Phillip V, Reichel S, Rau B, Zapf C, Mu M, et al. Open surgical versus minimal invasive necrosectomy of the pancreas — a retrospective multicenter analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS One*. 2016;11:1–12.
130. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1016–26.
131. Mier J, Luque-De León E, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1997;173:71–5.
132. Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007;142:1194–201.
133. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:481–7.
134. Busquets J, Peláez N, Secanella L, Darriba M, Bravo A, Santafosta E, et al. Evolución y resultados del manejo quirúrgico de 143 casos de pancreatitis aguda grave en un centro de referencia. *Cir Esp*. 2014;92:595–603.

135. Connor S, Raraty MGT, Howes N, Evans J, Ghaneh P, Sutton R, et al. Surgery in the treatment of acute pancreatitis - minimal access pancreatic necrosectomy. *Scand J Surg.* 2005;94:135–42.
136. Bausch D, Wellner U, Kahl S, Kuesters S, Richter-Schrag H-J, Utzolino S, et al. Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. *Surgery.* 2012;152:S128–34.
137. Nieuwenhuijs VB, Besselink MGH, van Minnen LP, Gooszen HG. Surgical management of acute necrotizing pancreatitis: a 13-year experience and a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003;111–6.
138. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20:13879–92.
139. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Débridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 1998;228:676–84.
140. Besselink MG, de Bruijn MT, Rutten JP, Boermeester MA, Hofker HS, Gooszen HG. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93:593–9.
141. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD, Whang EE, et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg.* 2001;234:572–80.
142. Poves I, Fabregat J, Biondo S, Jorba R, Borobia FG, Lladó L, et al. Resultados en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave. *Rev española enfermedades Dig.* 2000;92:586–94.
143. Poves I, Burdío F, Dorcaratto D, Grande L. Minimally invasive techniques in the treatment of severe acute pancreatitis. *Cent Eur J Med.* 2014;9:580–7.

144. Ross AS, Irani S, Gan SI, Rocha F, Siegal J, Fotoohi M, et al. Dual-modality drainage of infected and symptomatic walled-off pancreatic necrosis: long-term clinical outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:929–35.
145. Pascual I, Sabater L, Añón R, Calvete J, Pacheco G, Muñoz E, et al. Surgical versus nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis: more arguments to change the paradigm. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1627–33.
146. Gambiez LP, Denimal FA, Porte HL, Saudemont A, Chambon J-PM, Quandalle PA. Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. *Arch Surg.* 1998;133:66–72.
147. Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc.* 2001;15:1221–5.
148. van Santvoort HC, Besselink MGH, Horvath KD, Sinanan MN, Bollen TL, van Ramshorst B, et al. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2007;9:156–9.
149. Raraty MGT, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg.* 2010;251:787–93.
150. van Brunschot S, Besselink MG, Bakker OJ, Boermeester MA, Gooszen HG, Horvath KD, et al. Video-Assisted Retroperitoneal Debridement (VARD) of infected necrotizing pancreatitis: an update. *Curr Surg Reports.* 2013;1:121–30.
151. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, De Weerth A, et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc.* 2005;62:92–100.
152. Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary W. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet.* 2000;356:653–5.

153. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jürgensen C, Will U, Gerlach R, et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut*. 2009;58:1260–6.
154. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MGH, Boermeester MA, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:1–13.
155. Bakker O, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *JAMA*. 2012;307:1053–61.
156. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145:583–90.
157. Van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW, et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2014;28:1425–38.
158. Blumgart LH, Allen PJ, Chapman WC, D’Angelica MI, Dematteo RP, Gian Do R, et al. Part 6: Pancreatic disease. In: Jarnagin WR, editor. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 861–1053.
159. Klöppel G, Sipos B, Klimstra DS. Pathology of exocrine pancreatic tumors. In: *The Pancreas*. 2nd ed. Blackwell; 2008. p. 601–13.
160. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. Cancer [Internet]. 2019; Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>

161. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2010;378:1605–17.
162. Okagawa Y, Kondo T, Tsuji Y, Takayama T, Oiwa S, Yoshida M, et al. Natural history of pancreatic ductal adenocarcinoma diagnosed during observation of other organ cancers. *Am J Case Rep*. 2019;20:1080–4.
163. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v56–68.
164. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
165. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:220–41.
166. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, Gibb WJ, Truitt M, Gu S, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med*. 2011;17:500–3.
167. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, Van Den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:765–76.
168. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:424–31.
169. Zhang J, Prizment AE, Dhakal IB, Anderson KE. Cholecystectomy, gallstones, tonsillectomy, and pancreatic cancer risk: a population-based case-control study in Minnesota. *Br J Cancer*. 2014;110:2348–53.

170. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin A V., et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1730–41.
171. GÜngör C, Hofmann BT, Bockhorn M. Pancreatic cancer. *Br J Pharmacol.* 2013;171:849–58.
172. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2004;363:1049–57.
173. Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7864–77.
174. Zaky AM, Wolfgang CL, Weiss MJ, Javed AA, Fishman EK, Zaheer A. Tumor-vessel relationships in pancreatic ductal adenocarcinoma at multidetector CT: different classification systems and their influence on treatment planning. *Radiographics.* 2017;37:93–112.
175. Dal Molin M, Zhang M, De Wilde RF, Ottenhof NA, Rezaee N, Wolfgang CL, et al. Very long-term survival following resection for pancreatic cancer is not explained by commonly mutated genes: results of whole-exome sequencing analysis. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1944–50.
176. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018;105:946–58.
177. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17:801–10.

178. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF Del, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017;265:185–91.
179. Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman H, et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:27–35.
180. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN guidelines for patients. [Internet]. www.nccn.org/patients. 2018. Available from: www.nccn.org/patients
181. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2188–96.
182. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib. The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1844–53.
183. Brierley J, Gospodarowics M, Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Blackwell, Oxford; 2017.
184. Verbeke CS, Leitch D, Menon K V., McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2006;93:1232–7.
185. Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology.* 2018;72:168–77.

186. Nicholls A. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of langerhans. *J Med Res.* 1902;8:385–395.
187. Thalhimer W, Murphy FD, Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson H. Carcinoma of the islands of the pancreas. Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA.* 1927;91:348–55.
188. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:409–27.
189. Luo G, Javed A, Strosberg JR, Jin K, Zhang Y, Liu C, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems. *J Clin Oncol.* 2017;35:274–80.
190. Ellison TA, Edil BH. The current management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Adv Surg.* 2012;46:283–96.
191. Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2009;89:249–66.
192. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2017;105:255–65.
193. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization classification for pancreatic neuroendocrine neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:463–70.
194. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong SM, et al. What is new in the 2017 world health organization classification and 8th american joint committee on cancer staging system for pancreatic neuroendocrine neoplasms? *Korean J Radiol.* 2019;20:5–17.

195. Gullo L. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2435–9.
196. Howland G, Campbell W, Maltby EJ, Robinson WL. Dysinsulinism. Convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas, with operation and cure. *JAMA.* 1929;89:679.
197. Parekh JR, Wang SC, Bergsland EK, Venook AP, Warren RS, Kim GE, et al. Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections. The UCSF experience with 149 patients. *Pancreas.* 2012;41:840–4.
198. Pitt SC, Pitt HA, Baker MS, Christians K, Touzios JG, Kiely JM, et al. Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: resect or enucleate? *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1692–8.
199. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol.* 2010;6:229–37.
200. Verbesev J, Munson J. Pancreatic cystic neoplasms. *Surg Clin N Am.* 2010;90:411–25.
201. Schnellendorfer T, Kitvarametha YY, Adams DB. Carl Gussenbauer: pioneer in pancreatic surgery. *World J Surg.* 2003;27:753–7.
202. Karoumpalis I, Christodoulou D. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol Surg.* 2016;17:155–61.
203. Yamaguchi H, Shimizu M, Ban S, Koyama I, Hatori T, Fujita I, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1164–72.
204. Jorba R, Fabregat J, Borobia FG, Busquets J, Ramos E, Torras J, et al. Neoplasias quísticas del páncreas. Manejo diagnóstico y terapéutico. *Cirugía Española.* 2008;84:296–306.

205. Kulzer M, Singhi AD, Furlan A, Heller MT, Katabathina VS, Mcgrath KM, et al. Current concepts in molecular genetics and management guidelines for pancreatic cystic neoplasms: an essential update for radiologists. *Abdom Radiol*. 2018;43:2351–68.
206. Del Chiaro M, Besselink MG, Scholten L, Bruno MJ, Cahen DL, Gress TM, et al. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789–804.
207. Hackert T, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg*. 2015;262:875–81.
208. van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;10.1038/s4.
209. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17:738–53.
210. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, Conlon K. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? a systematic review. *HPB*. 2015;17:377–86.
211. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819–22.
212. Grobmyer SR, Stasik CN, Draganov P, Hemming AW, Dixon LR, Vogel SB, et al. Contemporary results with ampullectomy for 29 ‘benign’ neoplasms of the ampulla. *J Am Coll Surg*. 2008;206:466–71.
213. Cooper A, Lillemoe KD. Periampullary tumors: clinical presentation and diagnostic strategy. In: *The Pancreas*. 2nd ed. Blackwell, Oxford; 2008. p. 855–79.

214. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J. Diagnosis of ampullary cancer. *Dig Surg*. 2010;27:115–8.
215. Halsted WS, Baltimore. Contributions to the surgery of the bile passage, especially of the common bile-duct. *Bost Med Surg J*. 1899;141:645–7.
216. Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF. Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg*. 1996;83:1712–5.
217. Jun SY, Sung YN, Lee JH, Park KM, Lee YJ, Hong SM. Validation of the eighth American Joint Committee on cancer staging system for distal bile duct carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2019;51:98–111.
218. De Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer*. 2012;118:4737–47.
219. DeOliveira ML, Clavien PA. A common language to describe perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2012;99:885–6.
220. Gonzalez RS, Bagci P, Basturk O, Reid MD, Balci S, Knight JH, et al. Intrapancreatic distal common bile duct carcinoma: analysis, staging considerations, and comparison with pancreatic ductal and ampullary adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2016;29:1358–69.
221. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman JA, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224:463–75.
222. Deshpande V, Konstantinidis IT, Castillo CF del, Hezel AF, Haigis KM, Ting DT, et al. Intra-pancreatic distal bile duct carcinoma is morphologically, genetically, and clinically distinct from pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:953–9.

223. Rotellar F. Laparoscopic staging in hilar cholangiocarcinoma: Is it still justified? *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5:127–31.
224. Schwarz RE, Smith DD. Lymph node dissection impact on staging and survival of extrahepatic cholangiocarcinomas, based on U.S. population data. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:158–65.
225. Moon A, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Jang KT. Validation of T stage according to depth of invasion and N stage subclassification based on number of metastatic lymph nodes for distal extrahepatic bile duct (EBD) carcinoma. *Med (United States).* 2015;94:e2064–72.
226. Cloyd JM, George E, Visser BC. Duodenal adenocarcinoma: advances in diagnosis and surgical management. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8:212–21.
227. Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, van der Vliet HJ, Le Large TYS, van Grieken NCT, et al. Outcomes and treatment options for duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:2681–92.
228. Goldner B, Stabile BE. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors? *Am Surg.* 2014;80:956–9.
229. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA, Kaufman HS, Hruban RH, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:79–87.
230. Cecchini S, Correa-Gallego C, Desphande V, Ligorio M, Dursun A, Wargo J, et al. Superior prognostic importance of perineural invasion vs. lymph node involvement after curative resection of duodenal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:113–20.

231. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93–9.
232. La Rosa S, Adsay V, Albarello L, Asioli S, Casnedi S, Franzini F, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: Insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1782–95.
233. Glazer ES, Neill KG, Frakes JM, Coppola D, Hodul PJ, Hoffe SE, et al. Systematic review and case series report of acinar cell carcinoma of the pancreas. *Cancer Control.* 2016;23:446–54.
234. Wisnoski NC, Townsend CM, Nealon WH, Freeman JL, Riall TS. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2008;144:141–8.
235. Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol.* 2009;10:287–93.
236. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K. The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin - 20 year retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diagn Pathol.* 2005;9:77–80.
237. Reddy S, Edil BH, Cameron JL, Pawlik TM, Herman JM, Gilson MM, et al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3199–206.
238. Adler H, Redmond CE, Heneghan HM, Swan N, Maguire D, Traynor O, et al. Pancreatectomy for metastatic disease: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:379–86.

239. Wiltberger G, Bucher JN, Krenzien F, Benzing C, Atanasov G, Schmelzle M, et al. Extended resection in pancreatic metastases: feasibility, frequency, and long-term outcome: a retrospective analysis. *BMC Surg.* 2015;15.
240. Kausch W. Das carcinom der papilla duodeni und seine radikale entfernung. In: Schmiedebach H-P, Winau R, Häring R, editors. *Erste Operationen Berliner Chirurgen 1817-1931.* Berlin: De Gruyter; 1990. p. 40–51.
241. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB.* 2011;13:377–84.
242. Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Surgical pioneers of the pancreas. *Am J Surg.* 2007;194:2–5.
243. Hutchison RL, Hutchison AL. César Roux and his original 1893 paper. *Obes Surg.* 2010;20:953–6.
244. Dahl R. Eine neue operation an den gallenwegen. *Zentralbl Chir.* 1909;36:266-267 (citado por "245").
245. Ahrendt SA, Pitt HA. A History of the Bilioenteric Anastomosis. *Arch Surg.* 1990;125:1493–500.
246. Whipple AO, Barclay Parsons W, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg.* 1935;102:763–79.
247. Mihaljevic A, Al-Saeedi M, Hackert T. Pancreatic surgery: we need clear definitions. *Langenbeck's Arch Surg.* 2018;404:159–65.
248. Watson K, Bristol F, Wright J, Springer BJ, Leibesibungen B Der. Carcinoma of Ampulla of Vater. Successful Radical Resection. *Br J Surg.* 1943;368–73.
249. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the Pylorus in Pancreaticoduodenectomy. UCLA, Los Angeles: J.B. Lippincott Company; 1980. p. 306–10.

250. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg.* 2002;236:355–68.
251. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States).* 2014;156:591–600.
252. Hüttner F, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (ppWhipple) versus pancreaticoduodenectomy (classicWhipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1–67.
253. Schorn S, Demir IE, Vogel T, Schirren R, Reim D, Wilhelm D, et al. Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy—a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck’s Arch Surg.* 2019;404:141–57.
254. Child CG. Pancreaticojejunostomy and other problems associated with the surgical management of carcinoma involving the head of the pancreas. Report of five additional cases of radical pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1944;119:845–55.
255. Klaiber U, Probst P, Knebel P, Contin P, Diener MK, Büchler MW, et al. Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2015;102:331–40.
256. Hochwald SN, Grobmyer SR, Hemming AW, Curran E, Bloom DA, Delano M, et al. Braun enteroenterostomy is associated with reduced delayed gastric emptying and early resumption of oral feeding following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2010;101:351–5.

257. Xu B, Zhu YH, Qian MP, Shen RR, Zheng WY, Zhang YW, et al. Braun enteroenterostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2015;94:1–9.
258. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, et al. The role of ‘fatty pancreas’ and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1845–51.
259. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:270–8.
260. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010;148:15–23.
261. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB*. 2014;16:46–55.
262. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg*. 2009;197:702–9.
263. Shubert CR, Wagie AE, Farnell MB, Nagorney DM, Que FG, Reid Lombardo K, et al. Clinical risk score to predict pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: independent external validation for open and laparoscopic approaches. *J Am Coll Surg*. 2015;221:689–98.
264. Schoellhammer HF, Fong Y, Gagandeep S. Techniques for prevention of pancreatic leak after pancreatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3:276–27687.

265. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surg (United States)*. 2017;161:584–91.
266. Liu FB, Chen JM, Geng W, Xie SX, Zhao YJ, Yu LQ, et al. Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *HPB*. 2015;17:123–30.
267. Liao CH, Wu YT, Liu YY, Wang SY, Kang SC, Yeh CN, et al. Systemic review of the feasibility and advantage of minimally invasive pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. 2016;40:1218–25.
268. Chen Y, Zhu X, Huang J, Zhu Y. End-to-side penetrating-suture pancreaticojejunostomy: a novel anastomosis technique. *J Am Coll Surg*. 2015;221:81–6.
269. Conzo G, Gambardella C, Tartaglia E, Sciascia V, Mauriello C, Napolitano S, et al. Pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. Evaluation of different surgical approaches in the management of pancreatic stump. Literature review. *Int J Surg*. 2015;21:S4–9.
270. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the pancreatic anastomotic leak study group. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1451–9.
271. Adam MA, Choudhury K, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Blazer DG, et al. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer. Practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg*. 2015;262:372–7.
272. Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the accordion severity grading system. *J Am Coll Surg*. 2012;215:810–9.

273. Shrikhande S V., Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: a position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)*. 2017;161:1221–34.
274. Guerrini GP, Soliani P, D'Amico G, Di Benedetto F, Negri M, Piccoli M, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an up-to-date meta-analysis. *J Investig Surg*. 2016;29:175–84.
275. Figueras J, Sabater L, Planellas P, Muñoz-Forner E, Lopez-Ben S, Falgueras L, et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2013;100:1597–605.
276. Hallet J, Zih FSW, Deobald RG, Scheer AS, Law CHL, Coburn NG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB*. 2015;17:113–22.
277. Chen Y jun, Lai ECH, Lau WY, Chen XP. Enteric reconstruction of pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy: a review of the literature. *Int J Surg*. 2014;12:706–11.
278. Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy for RECONstruction after PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): perioperative and long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016;263:440–9.
279. Tran K, van Eijck C, Di Carlo V, Hop WCJ, Zerbi A, Balzano G, et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy. *Ann Surg*. 2002;236:422–8.
280. Mauriello C, Polistena A, Gambardella C, Tartaglia E, Orditura M, De Vita F, et al. Pancreatic stump closure after pancreatoduodenectomy in elderly patients: a retrospective clinical study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:35–40.

281. Araujo RLC, Karkar AM, Allen PJ, Gönen M, Chou JF, Brennan MF, et al. Timing of elective surgery as a perioperative outcome variable: analysis of pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2014;16:250–62.
282. Warren KW, Cattell RB. Basic techniques in pancreatic surgery. *Surg Clin North Am*. 1956;36:707–24.
283. Peng SY, Wang JW, Li JT, Mou YP, Liu YB, Cai XJ. Binding pancreaticojejunostomy - a safe and reliable anastomosis procedure. *HPB*. 2004;6:154–60.
284. Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN. Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *J Am Coll Surg*. 2010;210:54–9.
285. Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1900–9.
286. Kleespies A, Rentsch M, Seeliger H, Albertsmeier M, Jauch KW, Bruns CJ. Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *Br J Surg*. 2009;96:741–50.
287. Fujii T, Sugimoto H, Yamada S, Kanda M, Suenaga M, Takami H, et al. Modified Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy: technical improvement in matched historical control study. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:1108–15.
288. Halloran CM, Platt K, Gerard A, Polydoros F, O'Reilly DA, Gomez D, et al. PANasta Trial; Cattell Warren versus Blumgart techniques of pancreaticojejunostomy following pancreato-duodenectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:30.
289. Kim EY, Hong TH. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy using a new technique of pancreaticojejunostomy with two transpancreatic sutures with buttresses. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2016;26:133–9.

290. Sahora K, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. The effect of antecolic versus retrocolic reconstruction on delayed gastric emptying after classic non-pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2014;209:1028–35.
291. Hüttner FJ, Klotz R, Ulrich A, Büchler MW, Diener MK. Antecolic versus retrocolic reconstruction after partial pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:1465–858.
292. Klompaker S, van Hilst J, Wellner UF, Busch OR, Coratti A, D'Hondt M, et al. Outcomes After Minimally-invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2018;DOI: 10.1097/SLA.0000000000002850.
293. Cuschieri A. Laparoscopic pancreatic resections. *Semin Laparosc Surg*. 1996;3:15–20.
294. Lassen K, Coolsen MME, Slim K, Carli F, De Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®). Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37:240–58.
295. Hwang DW, Kim HJ, Lee JH, Song KB, Kim M, Lee SK, et al. The effect of Enhanced Recovery After Surgery program on pancreaticoduodenectomy: a randomized, controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26:360–9.
296. Song KB, Kim SC, Hwang DW, Lee JHJW, Lee DJ, Lee JHJW, et al. Matched case-control analysis comparing laparoscopic and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary tumors. *Ann Surg*. 2015;262:146–55.
297. Zureikat AH, Breaux JA, Steel JL, Hughes SJ. Can laparoscopic pancreaticoduodenectomy be safely implemented? *J Gastrointest Surg*. 2011;15:1151–7.

298. Liao CH, Liu YY, Wang SY, Liu KH, Yeh CN, Yeh T Sen. The feasibility of laparoscopic pancreaticoduodenectomy—a stepwise procedure and learning curve. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017;402:853–61.
299. Nagakawa Y, Nakamura Y, Honda G, Gotoh Y, Ohtsuka T, Ban D, et al. Learning curve and surgical factors influencing the surgical outcomes during the initial experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:498–507.
300. Kendrick ML, Cusati D. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.* 2010;145:19–23.
301. Kim SC, Song KB, Jung YS, Kim YH, Park DH, Lee SS, et al. Short-term clinical outcomes for 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: improvement with surgical experience. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2013;27:95–103.
302. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo Km, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260:633–40.
303. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104:1443–50.
304. Poves I, Burdío F, Morató O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018;268:731–9.
305. van Hilst J, De Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, Van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:199–207.

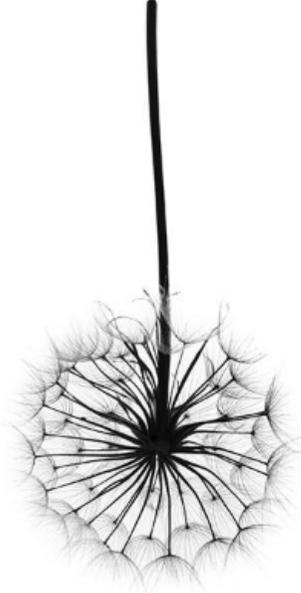
306. de Rooij T, van Hilst J, Topal B, Bosscha K, Brinkman DJ, Gerhards MF, et al. Outcomes of a multicenter training program in laparoscopic pancreatoduodenectomy (LAELAPS-2). *Ann Surg.* 2019;269:344–50.
307. Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, Fisher S, Viñuela EF, Kingham TP, et al. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg.* 2014;218:129–39.
308. Dokmak S, Ftériche FS, Aussilhou B, Lévy P, Ruszniewski P, Cros J, et al. The largest european single-center experience: 300 laparoscopic pancreatic resections. *J Am Coll Surg.* 2017;225:226–34.
309. Hua Y, Javed AA, Burkhart RA, Makary MA, Weiss MJ, Wolfgang CL, et al. Preoperative risk factors for conversion and learning curve of minimally invasive distal pancreatectomy. *Surg (United States).* 2017;162:1040–7.
310. Rosso E, Zimmitti G, Manzoni A. Is it possible to predict conversion during minimally invasive pancreatectomy? *Laparosc Surg.* 2018;2:1–2.
311. Justin V, Fingerhut A, Khatkov I, Uranues S. Laparoscopic pancreatic resection-a review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:36.
312. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, et al. Pancreaticoduodenectomy with major vascular resection: a comparison of laparoscopic versus open approaches. *J Gastrointest Surg.* 2014;19:189–94.
313. Meguid RA, Ahuja N, Chang DC. What constitutes a ‘high-volume’ hospital for pancreatic resection? *J Am Coll Surg.* 2008;206:622.e1-622.e9.
314. Kim CG, Jo S, Kim JS. Impact of surgical volume on nationwide hospital mortality after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4175–81.

315. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, Horiguchi H, Fushimi K, Aoki T, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014;101:523–9.
316. Hata T, Motoi F, Ishida M, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, et al. Effect of hospital volume on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy. A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263:664–72.
317. Liu Z, Peneva IS, Evison F, Sahdra S, Mirza DF, Charnley RM, et al. Ninety day mortality following pancreatoduodenectomy in England: has the optimum centre volume been identified? *HPB.* 2018;20:1012–20.
318. De Wilde RF, Besselink MGH, Van Der Tweel I, De Hingh IHJT, Van Eijck CHJ, Dejong CHC, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg.* 2012;99:404–10.
319. Chan OCY, Tang CN, Lai ECH, Yang GPC, Li MKW. Robotic hepatobiliary and pancreatic surgery: a cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18:471–80.
320. Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, Elli EF, Shah G, Addeo P, et al. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg Endosc.* 2010;24:1646–57.
321. Kornaropoulos M, Moris D, Beal EW, Makris MC, Mitrousias A, Petrou A, et al. Total robotic pancreaticoduodenectomy: a systematic review of the literature. *Surg Endosc.* 2017;31:4382–92.
322. Chalikonda S, Aguilar-Saavedra JR, Walsh RM. Laparoscopic robotic-assisted pancreaticoduodenectomy: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc.* 2012;26:2397–402.
323. Chen S, Chen JZ, Zhan Q, Deng XX, Shen BY, Peng CH, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a prospective, matched, mid-term follow-up study. *Surg Endosc.* 2015;29:3698–711.

324. Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, Probst P, Limen EF, Kalkum E, et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2019;DOI: 10.1097/SLA.0000000000003309.
325. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an International Study Group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138:8–13.
326. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)-an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007;142:20–5.
327. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007;142:761–8.
328. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications. Five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187–96.
329. van der Poel MJ, Besselink MG, Cipriani F, Armstrong T, Takhar AS, van Dieren S, et al. Outcome and learning curve in 159 consecutive patients undergoing total laparoscopic hemihepatectomy. *JAMA Surg.* 2016;151:923–8.
330. Boone BA, Zenati M, Hogg ME, Steve J, Moser AJ, Bartlett DL, et al. Assessment of quality outcomes for robotic pancreaticoduodenectomy: identification of the learning curve. *JAMA Surg.* 2015;150:416–22.
331. Gluck M, Ross A, Irani S, Lin O, Gan SI, Fotoohi M, et al. Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies compared to standard percutaneous drainage. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:248–57.

332. Ausania F, Landi F, Martínez-Pérez A, Fondevila C. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2019;S1365-182X:30567–9.
333. de Rooij T, van Hilst J, Bosscha K, Dijkgraaf MG, Gerhards MF, Koerkamp BG, et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy (LEOPARD-2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19:1–10.
334. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: Is it worthwhile? *J Gastrointest Surg*. 1997;1:20–6.
335. Dokmak S, Ftériche FS, Aussilhou B, Bensafta Y, Lévy P, Ruszniewski P, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J Am Coll Surg*. 2015;220:831–8.
336. Kendrick ML, Sclabas GM. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2011;13:454–8.
337. Chen K, Pan Y, Liu X long, Jiang G yi, Wu D, Maher H, et al. Minimally invasive pancreaticoduodenectomy for periampullary disease: a comprehensive review of literature and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:120–35.
338. Poves I, Morató O, Burdío F, Grande L. Laparoscopic-adapted Blumgart pancreaticojejunostomy in laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc*. 2017;31:2837–45.
339. Delperro JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB*. 2014;16:20–33.
340. Delitto D, Luckhurst CM, Black BS, Beck JL, George TJ, Sarosi GA, et al. Oncologic and perioperative outcomes following selective application of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:1343–9.

341. Wang M, Meng L, Cai Y, Li Y, Wang X, Zhang Z, et al. Learning curve for laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a CUSUM analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:924–35.
342. Biau DJ, Williams SM, Schlup MM, Nizard RS, Porcher R. Quantitative and individualized assessment of the learning curve using LC-CUSUM. *Br J Surg.* 2008;95:925–9.
343. van Rij AM, McDonald JR, Pettigrew RA, Putterill MJ, Reddy CK, Wright JJ. Cusum as an aid to early assessment of the surgical trainee. *Br J Surg.* 1995;82:1500–3.
344. Fong ZV, Chang DC, Ferrone CR, Lillemoe KD, Fernandez Del Castillo C. Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: Is this really a short learning curve? *J Am Coll Surg.* 2016;222:209.
345. Liang S, Jayaraman S. Getting started with minimally invasive pancreaticoduodenectomy: Is it worth it? *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2015;25:712–9.
346. de Rooij T, van Hilst J, Vogel JA, van Santvoort HC, de Boer MT, Boerma D, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:166–76.



PARTE VII

ANEXO





AL ESTUDIO PADULAP SE LE HAN CONCEDIDO LOS SIGUIENTES PREMIOS



Mejor presentación oral
Congreso Nacional de Cirugía AEC
2018



Premio Dr. Lino Torre
2019



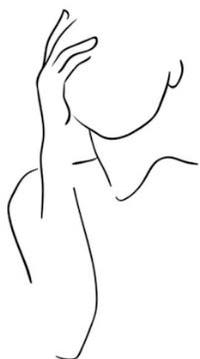
IV Premi Lluïsa Guarner de la
Societat catalana de Pàncrees
2019



Premio Nacional
Congreso Nacional de Cirugía AEC
2019

“La laparoscopia és un modus de vida”

Ignasi Poves



Gràcies

