

❖ CÁNCER DE PÁNCREAS

Dr Fernando Abregú (Médico Cirujano)
Dra Paula Aguerre (Especialista en Terapia Radiante)
Dr Mariano Dioca (Médico Oncólogo)
Dra Alejanfra Llontop (Especialista en Anatomía Patológica)
Dra Carolina Tinetti (Especialista en Diagnóstico por Imágenes)

INDICE

1-EPIDEMIOLOGÍA

2-CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

3-ANATOMIA PATOLOGICA

4-CLÍNICA Y DIAGNOSTICO

5-ESTADIFICACIÓN

6-TRATAMIENTO

7-SEGUIMIENTO

8-BIBLIOGRAFIA

- **1. EPIDEMIOLOGÍA**

Durante los años 2011-2015, un total de 19945 pacientes fallecieron en Argentina como causa de adenocarcinoma de páncreas. Ocupa el cuarto lugar en la mortalidad por cáncer en hombres (luego del cáncer de pulmón, colorrectal y próstata) y en mujeres (luego del cáncer de mama, colorrectal y pulmón).

La tasa de mortalidad por cáncer de páncreas comunicadas por el Instituto Nacional del Cáncer (INC, Argentina) durante 2011-2015 fue de 7,6/100.000 hab en hombres y de 5,8/100.000 hab en mujeres.

La tasa de incidencia de cáncer de páncreas comunicadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en el año 2012 fue de 4,8/100.000, con una mortalidad de 4,7/100.000.

Afecta a todos los grupos etarios, aunque el 80% de los casos ocurre entre los 60 y 80 años. La mortalidad oscila entre el 75 y 95%.

La etiología del cáncer de páncreas es incierta y diversos factores ambientales han sido relacionados, aunque la causa exacta continúa poco clara. El consumo de tabaco es el más evidente y mejor confirmado.

El incremento del Índice de Masa Corporal (BMI), la dieta rica en carnes rojas y carnes procesadas e hidratos de carbono refinados también son factores de riesgo, mientras que el consumo de fibra vegetal y el incremento en la actividad

física tendrían un papel protector. Los contaminantes de las industrias químicas e hidrocarburos también son mencionados como carcinógenos.

La relación entre diabetes y cáncer de páncreas es compleja, estando asociados en el 15% de los casos. La diabetes puede ser un factor primario de riesgo u originarse como resultado del cáncer.

La pancreatitis crónica también se ha asociado a un incremento en la aparición de cáncer de páncreas.

En un 10 % de los casos existe una predisposición genética.

• 2. CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El adenocarcinoma de páncreas puede ubicarse en cualquier porción del órgano, aunque en el 65% de los casos se localiza en la cabeza de la glándula. Es un tumor naturalmente invasor, por lo que al momento de su diagnóstico presenta invasión perineural en el 90% de los casos, invasión ganglionar en el 70% y venosa en el 50%.

El páncreas está rodeado por una rica red linfática con un drenaje troncal hacia el bazo (a la izquierda) y dos drenajes troncales (superior e inferior) a la derecha.

Las características anatómicas del páncreas favorecen la diseminación de la neoplasia:

- Rico drenaje linfático.
- Amplitud del drenaje venoso, con pequeños vasos que van a desembocar en la vena esplénica.
- Posición del páncreas que facilita la diseminación intraabdominal por siembra peritoneal cuando el peritoneo posterior está invadido.

La diseminación a distancia se produce principalmente hacia el hígado y los pulmones; también se presenta, aunque con menor frecuencia, en huesos, cerebro y otras localizaciones. Una forma de diseminación la constituye la progresión hacia los linfáticos del mediastino desde el retroperitoneo.

3. ANATOMIA PATOLOGICA

- **CLASIFICACIÓN HISTOPATOLOGICA (WHO)**

- ✓ **Tumores epiteliales benignos**

- Cistoadenoma de células acinares.
- Cistoadenoma seroso.
- Lesiones premalignas.
- Neoplasia intraepitelial pancreática grado 3(PanIN-3).
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia de grado intermedio o bajo.
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia de alto grado.
- Neoplasia tubulopapilar intraductal.
- Neoplasia quística mucinosa con displasia de bajo grado ó intermedia.
- Neoplasia quística mucinosa con displasia de alto grado.

- ✓ **Tumores malignos**

- Adenocarcinoma ductal.
- Ca Coloide.
- Ca de células en anillo de sello.
- Carcinoma adenoescamoso
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal con carcinoma invasor asociado
- Neoplasia tubulopapilar intraductal con carcinoma invasor asociado
- Neoplasia mucinosa quística con carcinoma invasor asociado
- Carcinoma neuroendócrino de células grandes
- Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas
- Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado
- Ca indiferenciado (anaplásico)
- Ca indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto.
- Carcinoma de células acinares.
- Cistoadenocarcinoma de células acinares.
- Cistoadenocarcinoma seroso
- Carcinoma mixto ductal-acinar.
- Carcinoma mixto neuroendocrino-acinar.
- Carcinoma mixto neuroendocrino acinar ductal.
- Carcinoma mixto neuroendocrino y ductal.
- Neoplasia sólida pseudopapilar
- Carcinoma hepatoide
- Carcinoma medular

✓ **Neoplasias neuroendocrinas**

Microadenoma neuroendócrino pancreático.
Tumor neuroendocrino(NET). (No funcional).
NETG1-NET G2 NETG3.
Somastotinoma.
Vipoma.
Net produciendo EC-serotonina(Carcinoide).

Gastrinoma.
Glucagonoma.
Insulinoma.

- ✓ **Teratoma maduro**
- ✓ **Tumores mesenquimáticos**
- ✓ **Linfomas**
- ✓ **Tumores secundarios**

En el informe patológico se deben detallar varios puntos relevantes, donde esté incluido el TNM y algunas consideraciones en cuanto al grado histológico y fundamentalmente la explicación de los márgenes quirúrgicos, dado que por la complejidad de la anatomía del páncreas la determinación de estos resulta dificultosa.

Protocolo para informe histopatológico

- Procedimiento
- Sitio tumoral
- Tamaño tumoral
- Tipo histológico
- Grado histológico: (G1 bien diferenciado, G2 moderadamente diferenciado, G3 pobremente diferenciado)
- Extensión tumoral
- Márgenes. Los márgenes pueden incluir el parénquima pancreático proximal, parénquima pancreático distal, cuello pancreático, uncinado (retroperitoneal/arteria mesentérica superior), ducto biliar, proximal (gástrico o duodenal), distal (duodenal o yeyunal) y otros.
- Respuesta al tratamiento:
- Invasión linfovascular
- Infiltración perineural
- Ganglios linfáticos regionales
- Estadificación patológica

❖ **Tumor Primario (pT)**

___ pTX: El tumor primario no puede ser informado

___ pT0: sin evidencia de tumor primario

___ pTis: Carcinoma in situ (Incluye la neoplasia pancreática intraepitelial (PanIN-3), neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia de alto grado, neoplasia intraductal tubulopapilar con displasia de alto grado, y la neoplasia mucinosa quística con displasia de alto grado)

___ pT1: Tumor ≤ 2 cm dimensión mayor

___ pT1a: Tumor ≤ 0.5 cm dimensión mayor

___ pT1b: Tumor >0.5 cm y <1 cm dimensión mayor

___ pT1c: Tumor 1–2 cm dimensión mayor

___ pT2: Tumor >2 cm y ≤ 4 cm dimensión mayor

___ pT3: Tumor >4 cm de dimensión mayor

___ pT4: El tumor compromete el tronco celíaco, arteria mesentérica superior, y/o arteria hepática común

❖ **Ganglios linfáticos regionales (pN)**

___ pNX: No pueden ser informados

___ pN0: Sin evidencia de metástasis

___ pN1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos

___ pN2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos

❖ **4. CLÍNICA Y DIAGNOSTICO**

El síntoma más frecuente es el dolor en hemi-abdomen superior, de baja intensidad y mal localizado, presente en el 80% de los pacientes; la pérdida de peso a consecuencia de la malabsorción, y la ictericia por obstrucción biliar, presente en el 70% de los casos. Otras manifestaciones menos frecuentes que suelen aparecer en tumores avanzados son dispepsia por retraso en el vaciamiento gástrico, vómitos por obstrucción duodenal, o la esteatorrea por insuficiencia pancreática exocrina.

La existencia de masas abdominales palpables, ascitis o adenopatías supraclaviculares son hallazgos de mal pronóstico.

El biomarcador tumoral más utilizado es el CA 19.9. Su elevación tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90 % en pacientes sintomáticos. Existe una relación entre los niveles preoperatorios y el estadio, y es utilizado en el seguimiento postoperatorio como predictor de supervivencia luego de la resección y de respuesta a la quimioterapia.

Diagnóstico por imágenes

El objetivo de las técnicas de imagen es, por una parte, detectar la neoplasia de páncreas en una fase inicial, y por otra, tener una alta precisión en la predicción de la resecabilidad tumoral. Incluyen radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía computada (TC), y en casos seleccionados, resonancia magnética (RM) con gadolinio.

La ecografía abdominal es la técnica utilizada inicialmente en pacientes con sospecha clínica de neoplasia de páncreas, debido a su inocuidad y amplia

disponibilidad. Puede demostrar la presencia de litiasis biliar, así como la existencia de obstrucción del árbol biliar e identificar el nivel de la obstrucción, también la presencia de metástasis hepáticas y ascitis. La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son hipoecoicos con respecto al parénquima pancreático normal. Tiene como inconvenientes la dependencia de la habilidad del operador y las limitaciones determinadas por las condiciones anatómicas del paciente.

La tomografía computada multidetector (TCMD) con protocolo para páncreas constituye el método actual de elección para el diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas. El protocolo de estudio debe consistir en una fase dual con angiografía en tiempo pancreático y portal, cortes finos < 3mm, contraste oral neutral (agua), contraste iodado endovenoso (en lo posible de alta concentración), inyección en bolo de 3-5ml/seg. La adquisición de imágenes en fase arterial no aporta información adicional en la detección y estadificación del adenocarcinoma de páncreas, por lo que deben ser obtenidas en casos seleccionados en los que se plantea el diagnóstico diferencial con tumores primarios hipervasculares, como pueden ser los tumores neuroendocrinos del páncreas. La reconstrucción multiplanar permite precisar la relación del tumor primario con los vasos mesentéricos.

La sensibilidad y la especificidad de la TAC, asociada a la ecografía para el diagnóstico de una masa pancreática, supera el 90%.

Los criterios de reseabilidad radiológicos son:

- Ausencia de enfermedad extrapancreática.
- Ausencia de invasión de la arteria mesentérica superior y del tronco celiaco.
- Confluencia nítida entre la vena porta y vena mesentérica superior.

Con estos criterios, la tomografía computarizada ofrece una precisión de casi el 100% en la detección de patología inoperable. El advenimiento de la tomografía con multidetector dual junto con la reconstrucción de imágenes tridimensional ha permitido mejorar la detección prequirúrgica de la operabilidad, particularmente en relación con la invasión vascular.

Cuando no se observa masa tumoral nítida en la TAC de alta resolución, la utilización de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) puede ser útil para discriminar entre una obstrucción maligna o benigna.

La ecografía endoscópica es útil para el diagnóstico de pequeños tumores y para la obtención de información adicional acerca de la invasión de los vasos sanguíneos y del estado de los ganglios linfáticos. Es utilizada para una mejor diferenciación entre los tumores quísticos. También es válida para guiar la PAAF diagnóstica.

La resonancia magnética (RMN) no ofrece mayores ventajas en comparación con la TC. No obstante, la colangiopancreatografía por RMN ofrece mejor visualización de la anatomía del árbol biliar y de los conductos pancreáticos. Las lesiones determinan una estenosis progresiva o abrupta e irregular de este último, como

así también una obstrucción del colédoco por compresión o invasión. Debe destacarse que algunos de estos cambios ductales pueden observarse también en pacientes con una pancreatitis crónica. Puede ser de utilidad en la caracterización de lesiones hepáticas indeterminadas por TC, o en casos de alergia al contraste yodado.

El rol del PET/CT aún no está claro, aunque puede considerarse en conjunto a la TC (con protocolo de páncreas) en pacientes con alto riesgo de presentar metástasis a distancia (tumores de reseabilidad *borderline*, marcada elevación del Ca 19.9, tumores primarios grandes y pacientes muy sintomáticos).

La biopsia percutánea guiada por ecografía o TAC está indicada en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable y en pacientes con alta sospecha de linfomas, tumores carcinoides o tumores endocrinos no funcionantes. En algunos centros, también es utilizada en tumores de dudosa reseabilidad a los cuales se planea realizar neoadyuvancia. En estos casos se prefiere la biopsia a través de eco-endoscopia, ya que disminuye el riesgo de diseminación peritoneal y parietal. La estadificación laparoscópica permite evidenciar metástasis peritoneales y de la superficie hepática (menores a 1 cm) que no fueron identificadas por medio de la TAC. Su empleo rutinario en los pacientes que serán operados es motivo de controversia, y sólo estaría indicada en pacientes con alto riesgo de enfermedad diseminada, como tumores de dudosa posibilidad de resección (marcada elevación del CA 19.9, tumor mayor a 3 cm en cabeza del páncreas, y tumores de cuerpo y cola).

La citología positiva en el lavado peritoneal obtenida por laparoscopia o laparotomía es considerada como enfermedad metastásica (M1).

❖ 5. ESTADIFICACIÓN

Los métodos complementarios de diagnóstico permiten clasificar el cáncer de páncreas en lesiones reseables, de reseabilidad *borderline* e irresecables. La importancia radica en que la reseabilidad es la condición de mayor relevancia pronóstica en relación con la supervivencia global (hasta 20% en 5 años versus < 1% en 5 años, respectivamente). El sistema de estadificación se aplica a todos los carcinomas exocrinos (no están incluidos los tumores endocrinos y los tumores carcinoides).

➤ **TNM. American Joint Committee on Cancer (AJCC). (2018)**

✓ ***Tumor primario (T)***

- T1 Tumor de 2 cm o menos
- T1a Tumor de 0,5 cm o menos
- T1b Tumor mayor a 0,5 cm y menor a 1 cm
- T1c Tumor mayor a 1cm, pero no más de 2 cm

- T2 Tumor de más de 2 cm, pero menor a 4 cm
- T3 Tumor mayor a 4 cm en su mayor dimensión
- T4 Tumor que compromete el tronco celiaco, arteria mesentérica superior y/o arteria hepática común

✓ **Ganglios linfáticos regionales (N)**

- N1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
- N2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

✓ **Metástasis a distancia (M)**

- M1 Presencia de metástasis a distancia
- Estadios (AJCC)2018
- ESTADIO IA T1 N0 M0
- ESTADIO IB T2 N0 M0
- ESTADIO IIA T3 N0 M0
- ESTADIO IIB T1-3 N1 M0
- ESTADIO III T1-3 N2 M0
- ESTADIO T4 cualquier N M0
- ❖ ESTADIO IV CUALQUIER T CUALQUIER N M1

❖ **6. TRATAMIENTO**

La única terapia potencialmente curativa del cáncer de páncreas es la resección del tumor y de los tejidos peri-pancreáticos, pero sólo en un 20% de los pacientes la resección puede ser curativa.

La mortalidad de la cirugía ha disminuido mucho en los últimos años (menor al 5%), pero la morbilidad sigue siendo considerable (20-60%).

El drenaje biliar preoperatorio no debe ser usado rutinariamente y sólo está indicado en pacientes con sepsis por colangitis y cuando el procedimiento quirúrgico va a ser demorado. En algunos centros también es utilizado en aquellos pacientes a los cuales se les va a realizar neoadyuvancia previa a la resección.

La táctica y la extensión de la cirugía dependen de la localización y del tamaño del tumor.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas son

- Duodenopancreatectomía cefálica (Operación de Whipple).
- Duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica.
- Pancreatectomía total.
- Pancreatectomía corporo-caudal.

Criterios de reseabilidad

Estado de rescabilidad	Arterial	Venoso
<p>❖ Resecable</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Falta de contacto tumoral con el Tronco Celiaco (TC), Arteria Mesentérica Superior (AMS), o Arteria Hepática Común (AHC) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Falta de contacto tumoral con la Vena Mesentérica Superior (VMS), o Vena Porta, o contacto < 180° sin irregularidad del contorno venoso
<p>❖ Resecable Borderline</p>	<p><i>Cabeza de Páncreas/Proceso uncinado</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contacto tumoral con la AHC, sin extensión al TC ni a la bifurcación hepática ○ Contacto <180° con AMS ○ Presencia de variante anatómica (AH derecha con nacimiento de la AMS) con invasión tumoral de la misma <p><i>Cuerpo y cola de páncreas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contacto <180° con el TC 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Contacto >180° con la VP o VMS ○ Contacto <180° con la VP o VMS, pero con irregularidad del contorno venoso o trombosis (pero con trayecto venoso distal y proximal a la lesión suficiente, que permita una resección y reconstrucción venosa adecuada) ○ Contacto con la Vena Cava Inferior (VCI)

<p>❖ Irreseccable</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Metástasis a distancia (incluida la metástasis de los ganglios linfáticos no regionales) <p><i>Cabeza de Páncreas/Proceso uncinado</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contacto tumoral con AMS >180° ○ Contacto tumoral con TC >180° ○ Contacto con 1° rama yeyunal de la AMS <p><i>Cuerpo y cola de páncreas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contacto tumoral con AMS Y TC >180° ○ Contacto tumoral con el TC con afectación de la AA 	<p><i>Cabeza de Páncreas/Proceso uncinado</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Afectación u oclusión de VMS/VP no reconstruible ○ Contacto tumoral con la 1° rama de drenaje venoso yeyunal (VMS) <p><i>Cuerpo y cola de páncreas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Afectación u oclusión de VMS/VP no reconstruible

❖ **TUMORES RESECABLES CON INTENCIÓN CURATIVA (T1-3, N0-1, M0)**

Cirugía

1. Localización en cabeza y cuello del páncreas

- Duodenopancreatectomía cefálica con vaciamiento ganglionar de los territorios correspondientes.

2. Localización en cuerpo y cola del páncreas

- Pancreatectomía corporo-caudal (se asocia esplenectomía con extirpación de linfáticos del hilio esplénico). La técnica por vía laparoscópica es actualmente la opción más aceptada.
- Pancreatectomía total: en los casos en que no pudieran practicarse las técnicas anteriores por margen oncológico insuficiente o tumor multicéntrico.

El logro de una resección con márgenes negativos (R0) se basa en la meticulosidad de la disección perivascular. La misma se consigue con la completa movilización de la Vena Porta/Vena Mesentérica Superior y la esqueletización de los márgenes anterior, lateral derecho y posterior de la Arteria Mesentérica Superior. La resección vascular está indicada cuando existe compromiso tumoral aislado del eje venoso sin afección de la arteria mesentérica superior. Sólo se justifica la resección de la vena porta y/o vena mesentérica superior cuando la invasión de las mismas es el único obstáculo para lograr un margen R0.

- **Adyuvancia**

En los pacientes sometidos a resección completa, y con recuperación postoperatoria adecuada, elegimos tratamiento adyuvante con esquema Gemcitabina-capecitabine de acuerdo con el último estudio (ESPAC-4), sólo en casos muy seleccionados (resección R1 y o compromiso ganglionar con perforación capsular); previa presentación en nuestro comité se podría considerar radioterapia.

En los pacientes sometidos a una resección subtotal (R1) se realiza tratamiento radiante en forma concurrente con QT (esquemas con 5 FU) debido a la alta tasa de recurrencias locales. (Grado A).

La radioterapia 3D conformada es considerada un standard y está altamente recomendada. La planificación 3D es necesaria para optimizar la distribución de dosis.

La radioterapia de intensidad modulada se está utilizando cada vez más en la planificación de los pacientes con cáncer de páncreas, ya que permite una mejor cobertura del *target* y reduce la dosis en los órganos vecinos.

La dosis de radioterapia recomendada es de 4500-5000 cGy con un fraccionamiento standard 180-200 cGy día

❖ TUMORES NO RESECABLES (T3-4, N0-1, M0)

Si en el preoperatorio se determina su irresecabilidad del tumor, se realizará una paliación mini-invasiva (no quirúrgica) de la ictericia, ya sea mediante un drenaje endoscópico o bien por vía percutánea (utilizando preferentemente drenajes internos mediante el empleo de stents). Si hay compromiso duodenal, se realizará una gastroenteroanastomosis y una hepaticoyeyunoanastomosis.

La paliación del dolor se puede lograr a través de la fenolización del plexo solar. Ésta se puede realizar por vía laparotómica, laparoscópica o bien en forma percutánea.

La Gemcitabina (exclusiva o sus combinaciones) ha mostrado actividad en el cáncer pancreático y es un fármaco paliativo útil.

❖ TUMORES INOPERABLES (Estadio IV)

El tratamiento es paliativo. Gemcitabine se estableció como la piedra fundamental del tratamiento desde 1996 y aún se utiliza en pacientes que por diferentes condiciones médicas no son candidatos a esquemas combinados de tratamiento. El estudio PRODIGE 4/ACCORD 1 fue el primero en demostrar impacto real en tiempo a la progresión y sobrevida global al comparar cabeza a cabeza gemcitabine vs FOLFIRINOX, transformando este esquema en el nuevo estándar de cuidado para pacientes en buen performance status. Los investigadores de la Universidad de Yale modificaron el esquema reduciendo la dosis de FU e Irinotecan en un 25% (mFOLFIRINOX) mejorando el perfil de toxicidad sin comprometer el control de enfermedad ni la sobrevida global por lo que este último es una alternativa razonable. El estudio MPACT que comparó nanoalbúmina de paclitaxel y gemcitabine vs gemcitabine también demostró mejoría en el tiempo a la progresión y sobrevida global a favor de la rama combinada. No existe de momento comparación formal entre FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel y gemcitabine por lo que la elección entre uno u otro régimen se basa en el juicio clínico según las comorbilidades y el status funcional de cada paciente.

En 2da línea de avanzado y si aún la paciente continua en adecuado performance status consideramos esquemas con fluoropirimidinas orales y oxaliplatino (CAPOX O FOLFOX).

• **Neoadyuvancia**

No existe un tratamiento estándar de neoadyuvancia para tumores resecables o de resecabilidad borderline, aunque las mejores combinaciones y su impacto real en la sobrevida están aún por ser demostradas. Generalmente se utilizan esquemas similares a los usados en enfermedad localmente avanzada e irresecable.

❖ 7. SEGUIMIENTO

Control con examen clínico y marcadores cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses hasta el quinto año. Se solicitarán estudios por imágenes cada 6 meses durante 2 años y luego anuales hasta el quinto año.

BIBLIOGRAFIA

- Macías, G; Limardo L; Abriata MG. - Atlas de mortalidad por cáncer: Argentina, 2011-2015 1a ed. – CABA, Instituto Nacional del Cáncer, 2017.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11[Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
- Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1635-1644 e1635
- Elena JW, Steplowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013; 24:13-2
- Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013; 119:285-292.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1727-1733.
- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology* 2014; 146:291-304.e29
- Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002; 26:176-275
- Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant Vascular Reconstruction During Pancreatectomy for Malignant Disease: A Propensity Score-Adjusted, Population-Based Trend Analysis Involving 10 206 Patients. *Arch Surg* 2012 :1-8
- Berlin J, Hochster H: Divergent views: FOLFIRINOX vs. gemcitabine-Abraxane. 2014 Chemotherapy Foundation Symposium. Presented November 6, 2014.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364:1817-1825, 2011.
- Gunturu KS, Yao X, Cong X, et al. FOLFIRINOX for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Single institution retrospective review of efficacy and toxicity. *Med Oncol* 30:361, 2013.
- Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP, et al: Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). 2013 Gastrointestinal Cancer Symposium. Abs LBA148.

- Protocolos para tumores exocrinos de páncreas basados en AJCC/UICC TNM, 8th edición revisados en 2017
- Chandrajit P. Raut, MD, Jennifer F. Tseng, MD. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma (Ann Surg 2007; 246: 52–60) (3).
- Arne Westgaard, Svetlana Tafjord, Inger N Farstad et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor MC Cancer 2008, 8:5 doi:10.1186/1471-2407-8-5
- Verbeke C S Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer –are we there yet? Histopathology 52, 787–796
- Gómez Mateo, Sabater Ortiz L y Fernández Izquierdo A, Protocolo detallado, estudio e informe anatomopatológico de las piezas de duodenopancreatectomía cefálica por carcinoma de páncreas a, Rev. Esp Patol.2010; 43(4):207–214