

CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Revisión de conjunto

¿Sigue representando la infiltración arterial un criterio de irresecabilidad en el carcinoma de páncreas?



Emilio Vicente*, Yolanda Quijano, Benedetto Ielpo, Hipolito Duran, Eduardo Diaz, Isabel Fabra, Catalina Oliva, Sergio Olivares, Riccardo Caruso, Valentina Ferri, Ricardo Ceron y Almudena Moreno

Hospital Universitario Madrid Sanchinarro, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2013

Aceptado el 4 de noviembre de 2013

On-line el 15 de marzo de 2014

Palabras clave:

Cáncer de páncreas

Invasión vascular

Pancreatectomía ampliada

RESUMEN

La resección quirúrgica representa en la actualidad la única posibilidad terapéutica para pacientes afectados de carcinoma de páncreas (CP). Procedimientos quirúrgicos agresivos han sido descritos en un intento de incrementar la resecabilidad. La resección venosa representa en la actualidad una técnica quirúrgica aceptada en centros con importante experiencia en cirugía pancreática. Por el contrario, la resección arterial en enfermos afectados de CP sigue siendo una técnica muy controvertida. La infiltración arterial en estos pacientes suele ser considerada un criterio de irresecabilidad. En los últimos años, importantes avances en la técnica quirúrgica y en el tratamiento postoperatorio de estos pacientes han permitido reducir la morbilidad de las resecciones pancreáticas. Por otra parte, notables mejoras en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante así como un mayor conocimiento en la biología del tumor además de nuevas opciones diagnósticas han permitido mejorar la supervivencia.

En el presente artículo, destacamos importantes puntos que un cirujano moderno debe de considerar para tratar a afectados de CP con infiltración arterial.

© 2013 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Is arterial infiltration still a criterion for unresectability in pancreatic adenocarcinoma?

ABSTRACT

As surgical resection remains the only hope for cure in pancreatic cancer (PC), more aggressive surgical approaches have been advocated to increase resection rates. Venous resection demonstrated to be a feasible technique in experienced centers, increasing survival. In contrast, arterial resection is still an issue of debate, continuing to be considered a general contraindication to resection. In the last years there have been significant advances in surgical techniques and postoperative management which have dramatically

Keywords:

Pancreatic cancer

Vascular invasion

Major pancreatic resection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilvic@bitmailer.net (E. Vicente).

0009-739X/\$ – see front matter © 2013 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.11.001>

reduced mortality and morbidity of major pancreatic resections. Furthermore, advances in multimodal neo-adjuvant and adjuvant treatments, as well as the better understanding of tumor biology and new diagnostic options have increased overall survival.

In this article we highlight some of the important points that a modern pancreatic surgeon should take into account in the management of PC with arterial involvement in light of the recent advances.

© 2013 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los países occidentales, el cáncer de páncreas (CP) representa la cuarta y quinta causa de muerte relacionada con el cáncer en hombres y mujeres respectivamente, con más de 100.000 muertes anuales en Europa y EE. UU.^{1,2}. Aproximadamente un 80-90% de los CP son lesiones localmente avanzadas o con diseminación sistémica al momento del diagnóstico. En pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico, la cirugía, siempre que se obtengan márgenes libres, representa el único tratamiento que puede ofrecer una prolongada supervivencia³.

La resección vascular en la pancreatomectomía por CP es un tema controvertido. La afectación venosa, siempre que sea posible una reconstrucción del flujo venoso, es un factor de complejidad técnica, pero no debe de representar un concepto de irresecabilidad. La afectación arterial ha supuesto durante mucho tiempo una contraindicación para la resección quirúrgica, debido a la alta tasa de morbilidad y al limitado beneficio oncológico. En los últimos años, un número reducido de grupos han ido modificando este criterio⁴⁻⁷. La estandarización de los procedimientos quirúrgicos, la participación de cirujanos generales con amplia experiencia en cirugía vascular y la centralización de la cirugía de páncreas en hospitales de referencia son factores que han contribuido a esta modificación.

La localización anatómica del páncreas y su proximidad con los grandes ejes vasculares abdominales condiciona la afectación arterial en los procesos neoplásicos. La arteria hepática común (AHC), el tronco celiaco (TC) y la arteria mesentérica superior (AMS) son los ejes arteriales más frecuentemente afectados por el proceso neoplásico. En determinados casos, bien por la propia extensión tumoral de la enfermedad, bien por la presencia de variantes anatómicas vasculares se ven afectados otros ejes arteriales como la arteria hepática derecha (AHD)⁴.

Diagnóstico

La estadificación preoperatoria es un paso de singular importancia en los enfermos afectados de CP. Su finalidad es reconocer las lesiones consideradas en el límite de la resecabilidad (CPLR) en las que el tratamiento neoadyuvante es necesario y el tumor inoperable o irresecable.

La afectación venosa portal/mesentérica o arterial fue el criterio establecido para definir el CPLR en la primera definición efectuada de este concepto⁸. Posteriormente, diferentes clasificaciones han sido descritas⁹⁻¹¹. En todas ellas, la afectación arterial define CPLR o lesiones irresecables.

La tomografía axial computarizada (TAC), la PET/TAC y la biopsia por aguja fina guiada por ecografía endoscópica (EE) han demostrado ser adecuados métodos de diagnóstico y estadificación en el CP¹¹. La TAC y la EE se consideran igualmente pruebas necesarias para obtener información sobre la afectación arterial en pacientes con CP¹².

La inclusión arterial dentro del magma tumoral, o la combinación de afectación mayor del 50% de la circunferencia arterial, con irregularidad de la pared vascular o estenosis del mismo son criterios radiológicos de invasión arterial. Sin embargo, la valoración tomográfica del estado arterial en algunos pacientes con CP es difícil de establecer¹³. En muchos casos la TAC no logra identificar la afectación arterial o venosa¹⁴ que por otra parte es relativamente frecuente (21-64%)^{15,16}.

Sugiyama et al. han reportado que la precisión de la EE para la identificación de la afectación vascular portal es mayor que la de la TAC, la ecografía y la angiografía¹⁷. Otros grupos han reportado conclusiones similares^{18,19}. No existe sin embargo uniformidad en este criterio. La afectación vascular es evaluada con mucha más dificultad a través de EE^{19,20}, reportándose de manera global una sensibilidad del 50-100%²⁰⁻²³ y una especificidad del 58-100%^{20,23}.

La precisión diagnóstica de la resonancia magnética para la afectación vascular es muy similar a la de la TAC^{24,25}. Por ello se reserva esta técnica diagnóstica para aquellos pacientes en los que exista contraindicación para realizar una TAC; alergia a iodo, insuficiencia renal o embarazo.

Manejo quirúrgico de la afectación vascular

Arteria mesentérica superior

La exploración quirúrgica es la que confirma finalmente la infiltración vascular. En la duodenopancreatectomía cefálica estándar la afectación arterial se suele apreciar tras efectuar la transección del cuello del páncreas.

El abordaje «arterial-inicial» define una modificación técnica que permite identificar de forma precoz la afectación arterial en enfermos con CP²⁶. Se efectúa inicialmente la disección de la AMS. El cuello del páncreas y el estómago son divididos en la parte final de la resección. Se han descrito una variedad de diferentes técnicas bajo este término²⁷⁻³⁵.

En grupos que consideren la afectación arterial como una contraindicación absoluta para la resección quirúrgica, este abordaje vascular inicial resulta necesario en un intento de evitar que se detecte tardíamente la invasión arterial. Cuando esto sucede, el cirujano puede optar por 2 diferentes opciones: 1) considerar irresecable la lesión tumoral, o 2) reseca la lesión, dejando tumor adherido al vaso afectado. Un margen

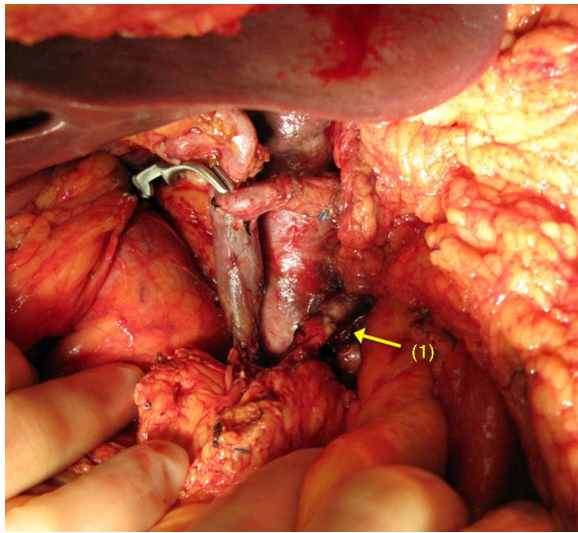


Figura 1 – Duodenopancreatectomía cefálica con resección de arteria hepática común (1) y vena mesentérica superior (2).

de resección macroscópicamente positivo (R2) va siempre asociado a una reducida supervivencia³⁶.

En grupos en los que la afectación arterial no suponga un criterio de irresecabilidad, el abordaje vascular inicial no adquiere la misma importancia. Sin embargo, efectuarlo supone siempre obtener un control vascular de la AMS y la VMS desde una fase inicial de la intervención, lo cual resulta aconsejable en enfermos con tumores localmente avanzados.

La forma más frecuente de anomalía anatómica de la arteria hepática resulta del remplazo total de la rama derecha que se origina a partir de la AMS, lo cual ocurre en el 9,8-21% de la población normal³⁷. El abordaje «arterial-inicial» facilita también su temprana identificación y preservación.

En el CP, la afectación de la AMS se presenta en lesiones localizadas principalmente en el proceso uncinado. Esta afectación suele estar habitualmente limitada a la porción más distal de la arteria. La afectación proximal de la AMS próxima a su origen aórtico suele aparecer en lesiones de gran tamaño en donde la VMS suele estar igualmente infiltrada.

Cuando la AMS es invadida, la reconstrucción se realiza mediante una anastomosis terminoterminal (fig. 1). La movilización de ambos extremos permite efectuar una reconstrucción arterial libre de tensión. Es poco frecuente la utilización de injertos vasculares en este tipo de tumores.

La experiencia existente en el mundo al respecto de esta situación es escasa y se reduce a grupos con un alto volumen de cirugía pancreática^{3,38-44}.

Tronco celiaco

La resección oncológica estándar de tumores del cuerpo y cola de páncreas es la pancreatometomía distal asociada a esplenectomía⁴⁵. La resección se asocia a la exéresis del plexo celiaco, el plexo linfoneural que rodea los vasos mesentéricos superiores y los ganglios linfáticos regionales alrededor del páncreas. En algunas ocasiones la resección vascular debe

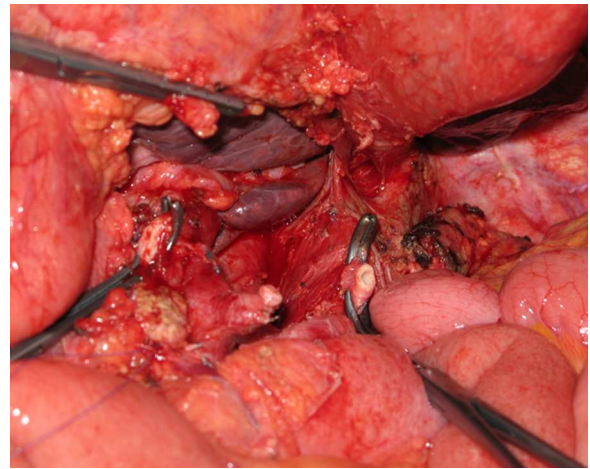


Figura 2 – Duodenopancreatectomía total con resección de arteria mesentérica superior (1).

extenderse a un segmento de la vena porta, la glándula adrenal izquierda, los vasos cólicos medios y la porción infiltrada de los órganos adyacentes.

La pancreatometomía distal con resección en bloque del TC ha tenido una notable difusión en la cirugía de páncreas durante los últimos años (fig. 2). Reportada por vez primera por Appleby en 1953 para obtener un vaciamiento ganglionar completo alrededor del eje celiaco en tumores gástricos avanzados⁴⁶, fue adoptada por Nimura para el tratamiento de tumores pancreáticos localizados en el cuerpo pancreático⁴⁷. En 1991, Nagino⁴⁸ et al. e Hishinuma et al.⁴⁹ describieron modificaciones en la técnica con el objeto de preservar el estómago en ausencia de invasión del mismo por el CP. Hasta el año 2003, menos de 25 casos habían sido descritos en la literatura médica^{47-50,53,56,58-60}. Desde entonces, el número de pacientes se ha ido incrementado ligeramente, aunque la experiencia se limita a un pequeño número de grupos^{51,52,54,55,57,61,62}.

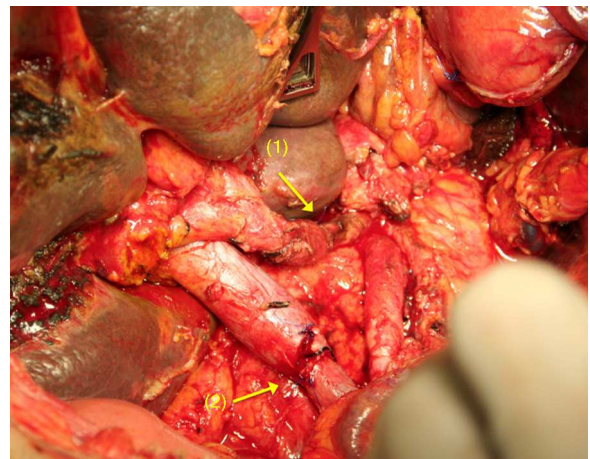


Figura 3 – Duodenopancreatectomía total con resección de tronco celiaco (1) y vena mesentérica superior (2).

El reto del procedimiento radica en efectuar la resección del tronco celiaco con sus 3 ramas viscerales, preservando un adecuado flujo arterial al hígado^{56,63,64}. En la operación de Appleby, la vascularización hepática debe evaluarse y preservarse durante la intervención (aporte sanguíneo colateral a partir de la AMS a través de las arcadas pancreatoduodenales y la arteria gastroduodenal). Si no fuera posible la preservación, se debe de efectuar una rearterialización hepática con la finalidad de evitar consecuencias isquémicas en el hígado^{56,63,64} (fig. 3). De manera similar, para garantizar un aporte sanguíneo al estómago, las arterias gástrica derecha y gastropioplóicas deben ser preservadas.

Tras el pinzamiento de la AHC se debe de apreciar latido arterial en el ligamento hepatoduodenal. Tras ello se puede seccionar la misma preservando siempre la arteria gastroduodenal para asegurar el adecuado aporte sanguíneo hacia el hígado. La presencia de latido arterial en el hilio hepático suele asociarse a la confirmación de flujo arterial intrahepático mediante la realización de ecografía Doppler intraoperatoria. Se considera necesario un flujo arterial mayor de 22 cm/s para prevenir isquemia hepática y fracaso hepático postoperatorio⁶³.

En aquellos casos en los que tras el pinzamiento se observe: 1) ausencia de latido arterial a nivel del hilio hepático, 2) cambio de color y consistencia en el hígado y 3) falta de flujo arterial intrahepático (ecografía Doppler intraoperatoria) se aconseja reconstruir la AHC. Obviamente, el otro motivo para efectuar una rearterialización hepática es cuando por circunstancias técnicas u oncológicas se efectúa una duodenopancreatectomía total.

Tras la división del TC y la AHC, y después de una amplia movilización de los extremos arteriales proximales y distales⁶⁵⁻⁷⁰, se realiza una anastomosis terminoterminal libre de tensión (fig. 4). Si esto no fuera posible, puede realizarse la interposición de un injerto vascular autógeno^{51,56} (arteria esplénica, cólica media o gastropioplóica), o sintético⁷¹.

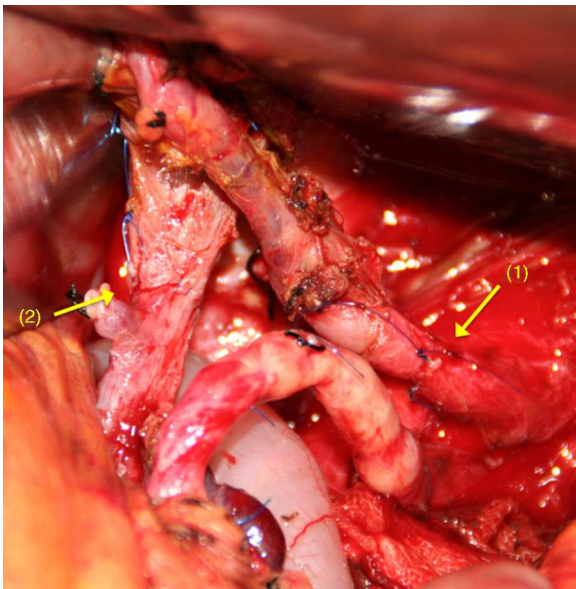


Figura 4 – Duodenopancreatectomía total con resección de tronco celiaco.

Las ventajas derivadas de la realización del procedimiento de Appleby son: 1) incrementar la resecabilidad, obteniendo un número de resecciones radicales R0 que sin este procedimiento no serían posibles; 2) mejorar la calidad de vida del paciente mediante un adecuado control del dolor invalidante que caracteriza la presencia de un carcinoma de cuerpo de páncreas y 3) ofrecer la posibilidad de tener una prolongada supervivencia.

Arteria hepática derecha

Una AHD originaria de la AMS se localiza en la zona posterior de la cabeza pancreática, teniendo un recorrido a través de la zona lateral derecha de la vena porta⁷²⁻⁷⁴.

Esta variante anatómica debe de ser conocida preoperatoriamente⁷⁵. La lesión inadvertida de una AHD anómala puede condicionar importantes complicaciones en el postoperatorio precoz (fístula biliar, isquemia o formación de abscesos hepáticos) o tardío (estenosis de la anastomosis bilioentérica)^{76,77}.

La presentación de esta anomalía anatómica representa un reto quirúrgico en enfermos con CP. No resecar una AHD accesoria o remplazada durante una duodenopancreatectomía puede dar lugar en ocasiones a una resección incompleta. Por otro lado, la simple ligadura arterial puede asociarse a una importante morbilidad. Se puede efectuar solo en pacientes portadores de una anomalía arterial tipo 6 de la clasificación de Michel^{72,78,79}.

Diversas publicaciones han reportado que la resección y reconstrucción de la AHD es posible y segura^{80,81}. Si la sección o lesión de la misma se produce en su porción más distal, el diámetro y las características de la arteria dificultan la realización de la reconstrucción vascular. En esta situación es aconsejable efectuarla con técnica microquirúrgica. En el área de cirugía digestiva, especialmente en cirugía gastrointestinal y hepatobiliopancreática, los cirujanos ocasionalmente se encuentran con la necesidad de reconstruir vasos sanguíneos de diámetros muy reducidos⁸²⁻⁸⁶. Para ello precisan muy frecuentemente la ayuda de cirujanos plásticos. Por ello la adquisición de experiencia por los cirujanos generales en la técnica microquirúrgica representa un activo importante para cualquier servicio quirúrgico que facilita la solución a importantes problemas vasculares.

Embolización vascular preoperatoria

Se ha realizado embolización vascular preoperatoria en pacientes con una AHD procedente de AMS, con la intención de incrementar el flujo sanguíneo hepático a través de la arteria hepática izquierda⁸⁷. Diez días tras la embolización, se ha desarrollado la circulación colateral. De ser posible, la cirugía debe posponerse hasta que esta colateralidad sea suficiente para prevenir complicaciones hepáticas secundarias a la isquemia. En nuestra opinión y la de otros grupos⁸⁸, esta técnica debe de indicarse de manera selectiva en aquellos pacientes en los cuales se sospeche que, por circunstancias técnicas, no pueda realizarse la reconstrucción arterial con garantías.

Otro aspecto diferente es la embolización preoperatoria en pacientes con CP que afecte el tronco celiaco. Con la intención

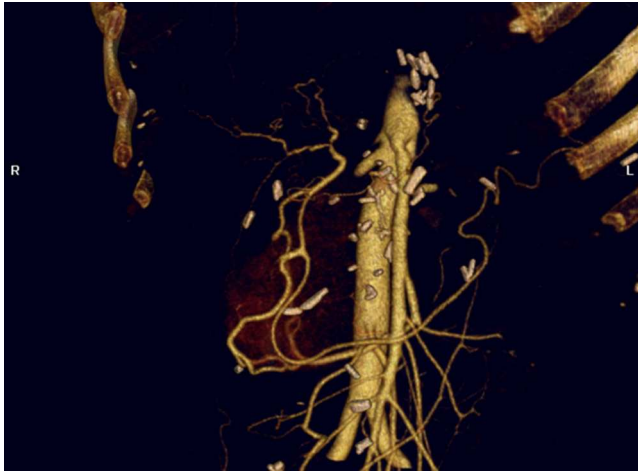


Figura 5 – Comprobación radiológica postoperatoria de la «arterialización natural hepática» tras pancreatectomía corporocaudal (90%) extendida con resección en bloque de tronco celiaco. Revascularización a través de las arcadas pancreaticoduodenales y arteria gastroduodenal.

de evitar una reconstrucción arterial tras la resección radical, se puede realizar una embolización preoperatoria de la AHC orientada al desarrollo de colateralidad procedente de la AMS⁸⁹. Representa una excelente alternativa en pacientes en los que por circunstancias anatómicas o técnicas no sea posible ofrecer un adecuado flujo arterial al hígado mediante reconstrucción quirúrgica. Sin reconstrucción, la «arterialización natural hepática» tras pancreatectomía con resección del TC se desarrolla en muy pocos días (fig. 5).

Cirugía mínimamente invasiva

La resección vascular en pacientes con PC mediante técnicas de cirugía mínimamente invasiva representa un auténtico reto quirúrgico. A pesar de la mínima experiencia existente en este campo con cirugía laparoscópica, los resultados obtenidos en resecciones venosas⁹⁰ manifiestan una esperanza para su futuro desarrollo. La única referencia sobre resección arterial con esta vía de abordaje fue efectuada en 2 tiempos⁹¹.

La cirugía robótica (CR) representa una excelente alternativa dentro de la cirugía mínimamente invasiva. Desde su inicio en el año 1997⁹², su desarrollo ha sido constante y progresivo, revolucionando el concepto de la cirugía moderna. La CR elimina muchas de las carencias de la cirugía laparoscópica⁹³.

Uno de los campos donde mayores avances se han producido en la CR ha sido en el área pancreática⁹⁴⁻⁹⁷. Mediante este innovador sistema robótico, ha sido posible efectuar procedimientos de alta complejidad con resultados similares a los obtenidos por cirugía abierta^{94,95,98}.

La resección del eje mesentérico-portal ha sido posible realizarla a través del sistema robótico con resultados satisfactorios^{95,99}. Para la operación de Appleby efectuada con soporte robótico, Giulianotti⁹⁹ realizó el abordaje posterior hacia el tronco celiaco descrito en cirugía abierta⁵⁴. Si bien los 2 procedimientos quirúrgicos efectuados se realizaron en tumores localmente avanzados, el tiempo quirúrgico y las

pérdidas hemáticas intraoperatorias fueron adecuadas a las características de este complejo procedimiento quirúrgico.

Justificación para efectuar resecciones arteriales en pacientes con cáncer de páncreas

Justificación técnica

Una de las complicaciones más importantes de la cirugía radical de páncreas es la formación de un pseudoaneurisma¹⁰⁰⁻¹⁰³. Clínicamente se manifiesta mediante la rotura espontánea a la cavidad peritoneal o hacia el tracto gastrointestinal^{104,105}.

En ausencia de complicación de la reconstrucción pancreática efectuada, se ha sugerido que la esquizetización de las arterias viscerales en la exéresis del tejido perineural y linfograso puede condicionar la afectación de la pared vascular^{104,105}. En otros casos puede estar asociada la presencia de un foco infeccioso adyacente¹⁰⁶.

La lesión de la arteria durante la cirugía radical efectuada no siempre es fácil de reconocer. En muchas ocasiones tras la realización de extensas disecciones vasculares, el vaso arterial presenta un hematoma transmural o incluso se puede apreciar una pérdida de consistencia en el mismo. En estos casos está plenamente justificada la resección de la arteria afecta. Sin embargo, la presencia de una arteria de características aparentemente normales tras una compleja disección no descarta una lesión parietal. La presencia de una alteración en la pared arterial obliga a efectuar la resección del vaso afecto.

El pronóstico de los pacientes portadores de pseudoaneurismas arteriales postoperatorios depende de 3 factores: momento de aparición, diagnóstico precoz y la posibilidad de efectuar el tratamiento mediante técnicas de radiología intervencionista^{104,107-110}.

Justificación oncológica

Significado de la afectación arterial

Dos teorías diferentes definen el valor de la afectación vascular y justifican la actitud terapéutica a seguir:

- 1) La afectación arterial define una mayor agresividad del tumor. La diseminación micrometastásica inadvertida al momento de la presentación limita el beneficio oncológico de la cirugía radical, aun cuando la resección sea R0^{111,112}.
- 2) La invasión vascular no predice una mayor agresividad tumoral, sino que es un reflejo de localización de la lesión. Esta teoría permitiría justificar una resección radical que incluiría el eje arterial^{113,114}.

Con excepción de grandes tumores, parece asumirse que la presencia de afectación arterial no se relaciona con factores de riesgo y pronósticos clásicos, tales como la diseminación metastásica ganglionar, la infiltración perineural, la diferenciación tumoral y la alta tasa de resecciones con márgenes positivos¹¹⁵. Rehders et al.¹¹⁵ han confirmado igualmente la ausencia de correlación entre afectación vascular y la incidencia de diseminación de células tumorales. Estos

hallazgos avalan la hipótesis de que la presencia de afectación arterial es un indicador de topografía tumoral desfavorable más que un indicador de biología tumoral adversa.

Importancia de márgenes libres

Los márgenes quirúrgicos en enfermos con CP no están bien definidos¹¹⁶. Según las guías clínicas NCCN¹¹, los márgenes en la pancreatoduodenectomía son: margen AMS (retroperitoneal/uncinado), margen posterior, margen del surco de la vena porta, vena porta propia, margen de transección del cuello pancreático y margen del conducto biliar.

Aunque también existe alguna discrepancia en el significado de la afectación de los márgenes con respecto al pronóstico del enfermo^{117,118}, el objetivo del tratamiento quirúrgico del CP debe de ser siempre efectuar una resección tumoral R0. Aunque se han descrito supervivencias a largo plazo tras resecciones R1¹²¹⁻¹²⁴, cualquier resección incompleta (R1 o R2) debe considerarse como paliativa^{124,125}. La resección R1 o R2 debe ser evitada mediante un estudio preoperatorio adecuado y una técnica quirúrgica apropiada^{119,120}.

La resección arterial parece estar justificada en un seleccionado número de pacientes en los que no sea posible obtener de otra forma una resección R0.

Desconocimiento de la evolución tumoral

La supervivencia media obtenida en enfermos de CP con resección quirúrgica radical ha experimentado una ligera mejoría. La supervivencia total actual a los 5 y 10 años es del 19 y del 10% respectivamente¹²⁶. La primera de ellas es un 2% mayor que la descrita por el mismo grupo 21 años antes¹²⁷. Otros grupos han obtenido resultados similares^{128,129}.

En los últimos años se han descrito supervivencias prolongadas en enfermos con CP tras la realización de tratamientos multidisciplinarios^{128,130,131}. En general estos pacientes son portadores de tumores pequeños, bien diferenciados, sin afectación ganglionar y sin afectación de los márgenes de resección. Pero no siempre es así. Se han observado supervivencias prolongadas en pacientes con tumores localmente avanzados e incluso metastásicos¹³⁰. Estos resultados demuestran la heterogeneidad del comportamiento biológico del CP. En determinados casos, la biología del cáncer más que los clásicos factores patológicos determina el pronóstico de los pacientes.

La realización de una cirugía radical con márgenes libres es un requisito imprescindible para obtener una supervivencia prolongada.

Estado actual de los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes
Nuevos e interesantes conceptos surgidos en los últimos años han condicionado cambios en la estrategia terapéutica de pacientes con CP:

El CP es resultado de la acumulación sucesiva de mutaciones genéticas¹³². La mayoría de los pacientes con CP son portadores de uno o más defectos genéticos^{133,134}.

El CP posee un denso estroma^{135,136}. Las células estrelladas pancreáticas (o miofibroblastos) desempeñan un papel importante en la formación y recambio del estroma¹³⁵⁻¹³⁸. Este no solo es una barrera mecánica; participa en la formación, progresión y producción de metástasis^{135,136}. Las células estromales expresan una variedad de proteínas que se han

asociado a resistencia al tratamiento y en consecuencia a un mal pronóstico. Estas proteínas representan nuevas dianas terapéuticas^{139,140}.

La terapia dirigida hacia la modificación del estroma permite aumentar la vascularización tumoral, con el consiguiente incremento en la difusión de fármacos en los tumores pancreáticos. Este aspecto mejora la eficacia de los citados fármacos¹⁴¹.

Dentro de los tumores se ha identificado un subconjunto de células neoplásicas con propiedades pluripotenciales^{142,143}. En el CP estas células madre (1-5% de la población tumoral) son resistentes a la radiación y quimioterapia, lo cual podría explicar la ineficacia de estos tratamientos y el reciente interés en dirigir el tratamiento hacia estas células específicas^{143,144}.

La gemcitabina ha representado en los últimos años el tratamiento de elección para el CP¹⁴⁵. Diversos agentes con mecanismos de acción distintos a la gemcitabina se han combinado en una variedad de estudios clínicos sin mejoría en los resultados^{146,147}. El único agente que en combinación con gemcitabina ha demostrado una ligera mejoría en la supervivencia entre los pacientes con CP es el erlotinib (inhibidor molecular del factor de crecimiento epidérmico)¹⁴⁸.

Los nuevos conceptos sobre las características del CP están abriendo nuevas y esperanzadoras perspectivas terapéuticas. Los nuevos fármacos incluyen pequeñas moléculas inhibidoras de vías de señalización y oncogenes¹⁴⁹⁻¹⁵⁶. El reconocimiento de que tanto el microambiente tumoral como las células madre neoplásicas son elementos críticos del CP ha dado lugar al desarrollo de agentes tales como los inhibidores de la vía de señalización «hedgehog», los cuales bloquean estos componentes^{136,141,143,144}. La posibilidad de disponer de modelos preclínicos para recapitular la complejidad de esta enfermedad ayuda a establecer estrategias y prioridades para el desarrollo de nuevos fármacos y terapias innovadoras¹⁵⁷. La complejidad genómica del CP demuestra la heterogeneidad de este tipo de cáncer y aconseja individualizar los métodos de tratamiento¹⁵⁸.

Conclusiones

Durante mucho tiempo, un número muy importante de profesionales médicos han mantenido un concepto escéptico y no-discriminatorio sobre el CP, especialmente en lo referente al papel de la cirugía radical. Esta actitud estaba justificada por las limitaciones terapéuticas existentes. Es indudable que la situación ha cambiado a consecuencia de los avances producidos en los últimos 10 años. Estos avances que repercuten sobre las especialidades médico-quirúrgicas involucradas con el diagnóstico y tratamiento del proceso tumoral permiten tener una visión diferente del problema.

Los resultados actuales obtenidos no se pueden considerar por el momento excepcionales. Sin embargo, es innegable que se ha establecido una novedosa y esperanzadora senda terapéutica basada en el conocimiento biológico del proceso tumoral.

El cirujano involucrado en estos procesos mórbidos no debe permanecer al margen de esta nueva situación. El principal objetivo del tratamiento quirúrgico que realiza debe apuntar a la obtención de resecciones con márgenes libres. A partir de la

misma, las expectativas del paciente pueden modificarse totalmente. Las estructuras vasculares afectas por el tumor no deben ser impedimento para efectuar un tratamiento radical en un grupo muy seleccionado de pacientes. Conocer con una gran precisión la situación del tumor y disponer de una adecuada experiencia en cirugía digestiva y vascular serán factores decisivos para obtener unos buenos resultados con el tratamiento quirúrgico.

La resección arterial en pacientes afectos de CP debe contemplarse como una opción técnica en pacientes seleccionados dentro del actual arsenal quirúrgico. Esta posibilidad técnica debe de estar incorporada en el seno de un moderno tratamiento multidisciplinar. Su realización fuera de este contexto resulta cuestionable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran ningún conflicto de interés y ninguna financiación recibida.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración para la realización de este artículo de Isabel de Salas y Pablo Ruiz.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277-300.
- Cancer facts and figures 2006. American Cancer Society, Inc. Surveillance Research. 2006
- Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, Szöke R, Liersch T, Becker H, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: Relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:451-8.
- Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh K, Hayano K, et al. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:850-7.
- Ravikumar R, Holroyd D, Fusai G. Is there a role for arterial reconstruction in surgery for pancreatic cancer? *World J Gastrointest Surg*. 2013;5:27-9.
- Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:567-74.
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1727-33.
- 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.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1035-46.
- Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: The importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206:833-46. discussion 846-838.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines for pancreatic cancer. 2012
- Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: The different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:170-5.
- Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, Buhler LH, Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol*. 2010;16:818-31.
- Snady H, Bruckner H, Siegel J, Cooperman A, Neff R, Kiefer L. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:326-33.
- Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR and angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. *Eur J Radiol*. 2001;38:151-9.
- Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, et al. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability-report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1995;195:327-32.
- Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, Saito M. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: Value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging*. 1997;22:434-8.
- Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malferttheiner P. Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Dig Dis*. 2002;20:120-6.
- Buchs NC, Frossard JL, Rosset A, Chilcott M, Koutny-Fong P, Chassot G, et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: Evaluation of endoscopic ultrasonography, computed tomography, ultrasonography, and angiography. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:286-91.
- Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: Surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1381-5.
- Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:182-8.
- Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, Lieberman MD, Christos PJ, Jacobson I, et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:890-7.
- Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, Brambs HJ, Glasbrenner B, Adler G, et al. Is a preoperative multidisciplinary approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg*. 2001;182:243-9.
- Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology*. 1997;202:655-62.
- Schima W, Függer R, Schober E, Oettl C, Wamser P, Grabenwöger F, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: Comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:717-24.
- Pessaux P, Varma D, Arnaud J. Pancreatoduodenectomy: Superior mesenteric artery first approach. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:607-11.

27. Partensky C. Pancreatoduodenectomy with a superior mesenteric artery first approach. *J Chir (Paris)*. 2008;145:598-600.
28. Popescu I, David L, Dumitra AM, Dorobantu B. The posterior approach in pancreaticoduodenectomy: Preliminary results. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:921-6.
29. Xu YF, Liu ZJ, Gong JP. Pancreaticoduodenectomy with early superior mesenteric artery dissection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9:579-83.
30. Dumitrascu T, David L, Popescu I. Posterior versus standard approach in pancreaticoduodenectomy: Case-match study. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:677-984.
31. Hackert T, Werner J, Weitz J, Schmidt J, Buchler MW. Uncinate process first. A novel approach for pancreatic head resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:1161-4.
32. Weitz JJ, Rahbari N, Koch M, Buchler MW. The artery first approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;210:e1-4.
33. Kurosaki I, Minagawa M, Takano K, Takizawa K, Hatakeyama K. Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head. *JOP*. 2011;12:220-9.
34. Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, Chikamoto A, Tanaka H, Sugita H, et al. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am J Surg*. 2010;199:e65-8.
35. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adeno-carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:52-60.
36. Shukla PJ, Barreto SG, Kulkarni A, Nagarajan G, Fingerhut A. Vascular anomalies encountered during pancreatoduodenectomy: Do they influence outcomes? *Ann Surg Oncol*. 2010;17:186-93.
37. Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, Oussoultzoglou E, Tracey J, Pessaux P, et al. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol*. 2011;103:75-84.
38. Ouaisi M, Hubert C, Verhelst R, Astarci P, Sempoux C, Jouret-Mourin A, et al. Group of Center of Cancer. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World J Surg*. 2010;34:2648-61.
39. Li B, Chen FZ, Ge XH, Cai MZ, Jiang JS, Li JP, et al. Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3:612-5.
40. Martin 2nd RC, Scoggins CR, Egnatashvili V, Staley CA, McMasters KM, Kooby DA. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: Operative and long-term outcomes. *Arch Surg*. 2009;144:154-9.
41. Wang C, Wu H, Xiong J, Zhou F, Tao J, Liu T, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: A single center retrospective study. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:2183-90.
42. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg*. 2008;247:300-9.
43. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg*. 2006;30:974-83. discussion 976-982.
44. Chromik AM, Janot M, Sulberg D, Seelig MH, Uhl W. Distal pancreatectomy: Radical or spleen-preserving? *Chirurg*. 2008;12:1123-33.
45. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric. *Cancer*. 1953;6:704-7.
46. Mayumi T, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1997;22:15-21.
47. Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S. Appleby's operation for pancreas cancer (in Japanese). *Tan to Sui*. 1991;12:1361-8.
48. Hishinuma S, Ogata Y, Matusui J, Ozawa I, Inada T, Shimizu H, et al. Two cases of cancer of the pancreatic body undergoing gastric preservation with distal pancreatectomy combined with resection of the celiac axis. *Nippon Shoukaki Geka Gakkai Zasshi*. 1991;24:2782-6.
49. Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, et al. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbeck's Arch Surg*. 2003;388:101-6.
50. Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: Long-term results. *Annals of Surgery*. *Ann Surg*. 2007;246:46-51.
51. Wu X, Tao R, Lei R, Han B, Cheng D, Shen B, et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1359-66.
52. Kondo S, Katoh H, Omi M, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, et al. Radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery, plexus, and ganglions for advanced cancer of the pancreatic body: A preliminary report on perfect pain relief. *JOP*. 2001;2:93-7.
53. Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, Mateo R, Matsuoka L, Sher L, et al. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: The modified Appleby operation. *Am J Surg*. 2006;192: 330-335.
54. Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Maeyama Y, et al. Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Surg Today*. 2004;34:337-40.
55. Konishi M, Kinoshita T, Nakagori T, Inoue K, Oda T, Kimata T, et al. Distal pancreatectomy with resection of the celiac axis and reconstruction of the hepatic artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7:183-7.
56. Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, Grieser C, Warnick P, Bahra M, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: An interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34:1058-64.
57. Kimura W, Han I, Furukawa Y, Sunami E, Futakawa N, Inoue T, et al. Appleby operation for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:387-93.
58. Liu B. Modified Appleby operation in treatment of distal pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2:622-5.
59. Makary MA, Fishman EK, Cameron JL. Resection of the celiac axis for invasive pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:503-7.
60. Boggi U, del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146:869-81.
61. Baumgartner JM, Krasinskas A, Daouadi M, Zureikat A, Marsh W, Lee K, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma following neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1152-9.

63. Hirai I, Kimura W, Kamiga M, Mizutani M, Takeshita A, Watanabe T, et al. The significance of intraoperative Doppler ultrasonography in evaluating hepatic arterial flow when assessing the indications for the Appleby procedure for pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:55-60.
64. Yamaguchi K, Nakano K, Kobayashi K, Ogura Y, Konomi H, Sugitani A, et al. Appleby operation for pancreatic body-tail carcinoma: Report of three cases. *Surg Today*. 2003;33:873-8.
65. Vicente E, Quijano Y, Loinaz C, Conradi R, Maches F, Cordoba L, et al. Surgical aspects of liver arterialization after pancreatectomy with celiac axis resection for locally advanced cancer of the pancreatic body. *HPB*. 2007;9 Suppl 1:95.
66. Vicente E, Quijano Y, Loinaz C, Conradi RD, Marcello M, Galindo P, et al. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis for locally advanced cancer of the pancreatic body. Surgical aspects related with the re-arterialization of the liver and results. *HPB*. 2009;9 Suppl 1:99.
67. Vicente E, Quijano Y, Galindo P, Conradi RD, Durán H, Loinaz C, et al. Modified Appleby operation for pancreatic body carcinoma with celiac axis involvement. *HPB*. 2009;11 Suppl 2:44.
68. Vicente E, Quijano Y, Esteban E, Galindo P, Conradi RD, Durán H, et al. Radical surgical treatment for pancreatic body malignancies with celiac axis involvement: Liver re-arterialization techniques and results. *HPB*. 2009;11 Suppl 2:75.
69. Vicente E, Quijano Y, Loinaz C, Conradi RD, Marcello M, Galindo P, et al. Radical distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Hepatogastroenterology*. 2009;56.
70. Vicente E, Quijano Y, Durán H, Esteban E, Marcello M, Conradi R, et al. Locally advanced malignancies of the pancreatic body: Celiac axis resection and subsequent liver rearterialization techniques. *HPB*. 2010;12 Suppl 1:97.
71. Ielpo B, Ferri V, Caruso R, Duran H, Diaz E, Fabra I, et al. Alternative arterial reconstruction after extended pancreatectomy. Case report and some considerations of locally advanced pancreatic cancer. *JOP*. 2013;14:432-7.
72. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg*. 1966;112:337-47.
73. Balachandran A, Darden DL, Tamm EP, Faria SC, Evans DB, Charnsangavej CH. Arterial variants in pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging*. 2008;33:214-21.
74. Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, Adam G, Krupski-Berdien G. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. *Surg Radiol Anat*. 2004;26:239-44.
75. Biehl TR, Traverso LW, Hauptmann E, Ryan Jr JA. Preoperative visceral angiography alters intraoperative strategy during the Whipple procedure. *Am J Surg*. 1993;165:607-12.
76. Northover JMA, Terblanche J. A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications. *Br J Surg*. 1979;66:379-84.
77. Traverso LW, Freeny PC. Pancreaticoduodenectomy: The importance of preserving hepatic blood flow to prevent biliary fistula. *Am Surg*. 1989;55:421-6.
78. Yamamoto S, Kubota K, Rokkaku K, Nemoto T, Sakuma A. Disposal of replaced common hepatic artery coursing within the pancreas during pancreaticoduodenectomy: Report of a case. *Surg Today*. 2005;35:984-7.
79. Varty PP, Yamamoto H, Farges O, Belghiti J, Sauvanet A. Early retropancreatic dissection during pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2005;189:488-91.
80. Yang SH, Yin YH, Jang JY, Lee SE, Chung JW, Suh KS, et al. Assessment of hepatic arterial anatomy in keeping with preservation of the vasculature while performing pancreaticoduodenectomy: An opinion. *World J Surg*. 2007;31:2384-91.
81. Allendorf JD, Bellemare S. Reconstruction of the replaced right hepatic artery at the time of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008;13:555-7.
82. Uchiyama H, Shirabe K, Morita M, Kakeji Y, Taketomi A, Soejima Y, et al. Expanding the applications of microvascular surgical techniques to digestive surgeries: A technical review. *Surg Today*. 2012;42:111-20.
83. Vicente E, López Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Quijano Y, Nuño J, et al. Liver transplantation in children from living related donor. *HPB*. 2001;3:52.
84. Vicente E, Quijano Y, Loinaz C, Monroy C, Prieto I, Beni R, et al. Vascular resection (portal vein, superior mesenteric vein and hepatic artery) in HPB surgery. *J Gastrointestinal Surg*. 2005;9:559.
85. Vicente E, Quijano Y, Marcello ME, Galindo P, Duran H, Diaz-Reques E, et al. Surgical technique of arterial resection in radical pancreatic surgery. *HPB*. 2011;13 Suppl 1:72.
86. Vicente E, Quijano Y, Loinaz C, Conradi RC, Marcello M, Galindo P, et al. Combined resection of giant pancreatic head tumor with superior mesenteric vein and right hepatic artery. *Hepatogastroenterology*. 2009;56.
87. Miyamoto N, Kodama Y, Endo H, Shimizu T, Miyasaka K, Tanaka E, et al. Embolization of the replaced common hepatic artery before surgery for pancreatic head cancer: Report of a case. *Surg Today*. 2004;34:619-22.
88. Turrini O, Wiebke EA, Delpero JR, Viret F, Lillemoe KD, Schmidt CM. Preservation of replaced or accessory right hepatic artery during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: Impact on margin status and survival. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1813-9.
89. Takasaka I, Kawai N, Sato M, Tanihata H, Sonomura T, Minamiguchi H, et al. Preoperative microcoil embolization of the common hepatic artery for pancreatic body cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1940-5.
90. Kendrick ML, Sclabas GM. Major venous resection during total laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2011;13:454-8.
91. Raut V, Takaori K, Kawaguchi Y, Mizumoto M, Kawaguchi M, Koizumi M, et al. Laparoscopic common hepatic artery ligation and staging followed by distal pancreatectomy with en bloc resection of celiac artery for advanced pancreatic cancer. *Asian J Endosc Surg*. 2001;4:199-202.
92. Himpens J, Leman J, Cadiere GGB. Telesurgical laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1998;12:1091.
93. Ewing DR, Pigazzi A, Wang Y, Ballantyne GH. Robots in the operating room-The history. *Semin Laparosc Surg*. 2004;11:63-71.
94. Fernandes E, Giulianotti PC. Robotic-assisted pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013.
95. Boggi U, Signori S, de Lio N, Perrone VG, Vistoli F, Belluomini M, et al. Feasibility of robotic pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2013;100:917-25.
96. Winer J, Can MF, Bartlett DL, Zeh HJ, Zureikat AH. The current state of robotic-assisted pancreatic surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:468-76.
97. Zeh 3rd HJ, Bartlett DL, Moser AJ. Robotic-assisted major pancreatic resection. *Adv Surg*. 2011;45:323-40.
98. 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.
99. Giulianotti PC, Addeo P, Buchs NC, Ayloo SM, Bianco FM. Robotic extended pancreatectomy with vascular resection

- for locally advanced pancreatic tumors. *Pancreas*. 2011;40:1264-70.
100. Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1998;227:236-41.
 101. Van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PCM, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg*. 1995;82:1527-31.
 102. Santoro R, Carlini M, Carboni F, Nicolas C, Santoro E. Delayed massive arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy for cancer. Management of a life-threatening complication. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2199-204.
 103. Esteban E, Galindo P, Conradi RD, Marcello M, Duran H, Loinaz C, et al. Severe haemorrhagic complications due to arterial pseudoaneurysms after radical hepatopancreatobiliary tumor resections. *HPB*. 2010;12 Suppl 1:399.
 104. Reber PU, Baer HU, Patel AG, Wildi S, Triller J, Büchler MW. Superselective microcoil embolization: Treatment of choice in high-risk patients with extrahepatic pseudoaneurysms of the hepatic arteries. *J Am Coll Surg*. 1998;186:325-30.
 105. Sugimoto H, Kaneko T, Ishiguchi T, Takai K, Ohta T, Yagi Y, et al. Delayed rupture of a pseudoaneurysm following pancreatoduodenectomy: Report of a case. *Surg Today*. 2001;31:932-5.
 106. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2004;199:186-91.
 107. Fujii Y, Shimada H, Endo I, Yoshida K, Matsuo K, Takeda K, et al. Management of massive arterial hemorrhage after pancreatobiliary surgery: Does embolotherapy contribute to successful outcome? *J Gastrointest Surg*. 2007;11:432-8.
 108. Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S, Morisaki T, Yokohata K, Chijiwa K, et al. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy. The importance of early angiography. *Arch Surg*. 1998;133:1099-102.
 109. Yoon YS, Kim SW, Her KH, Park YC, Ahn YJ, Jang JY, et al. Management of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2208-12.
 110. Lee JH, Hwang DW, Lee SY, Hwang JW, Song DK, Gwon DI, et al. Clinical features and management of pseudoaneurysmal bleeding after pancreatoduodenectomy. *Am Surg*. 2012;78:309-17.
 111. Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist*. 2007;12:654-63.
 112. Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg*. 2006;93:662-73.
 113. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma: A contraindication for resection? *Ann Surg*. 1996;224:342-7.
 114. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, et al. Pancreatic Tumor Study Group. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Ann Surg*. 1996;223:154-62.
 115. Rehders A, Stoecklein NH, Güray A, Riediger R, Alexander A, Knoefel WT. Vascular invasion in pancreatic cancer: Tumor biology or tumor topography? *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S143-51.
 116. Zhang Y, Frampton AE, Cohen P, Kyriakides C, Bong JJ, Habib NA, et al. Tumor infiltration in the medial resection margin predicts survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1875-82.
 117. Schmidt CM, Glant J, Winter JM, Kennard J, Dixon J, Zhao Q, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over sub-total pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2007;142:578-80. discussion 572-578.
 118. Hernandez J, Mullinax J, Clark W, Toomey P, Villadolid D, Morton C, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg*. 2009;250:76-80.
 119. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2004;91:1410-27.
 120. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer perampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005;54 Suppl V:v1-6.
 121. Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: Implications of positive margin on survival. *Arch Surg*. 2010;145:167-72.
 122. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2855-62.
 123. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1191-210. discussion 1199-1210.
 124. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Is cure possible? *Ann Surg*. 2008;247:456-62.
 125. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:52-60.
 126. Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Long-term survival does not equal cure. *Surgery*. 2012;S43-9. 152(3 Suppl 1):.
 127. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326:455-65.
 128. Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2006;32:71-5.
 129. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: Analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg*. 2004;198:722-31.
 130. Adham M, Jaeck D, le Borgne J, Oussoultzoglou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, et al. Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas*. 2008;37:352-7.
 131. Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:836-47.
 132. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;29:1605-17.

133. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:224.
134. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:157-88.
135. Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, DePinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem.* 2007;101:887-907.
136. Mahadevan D, von Hoff DD. Tumor stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:1186-897.
137. Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J Gastroenterol.* 2009;44:249-60.
138. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, Deucker S, Sauliunaite D, Streit S, et al. Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia.* 2009;11:497-508.
139. Mukherjee P, Basu GD, Tinder TL, Subramani DB, Bradley JM, Arefayene M, et al. Progression of pancreatic adenocarcinoma is significantly impeded with a combination of vaccine and COX-2 inhibition. *J Immunol.* 2009;182:216-24.
140. Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, Tonascia J, Klein AP, Riall TA, et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:319-25.
141. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science.* 2009;324:1457-61.
142. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.* 2007;67:1030-7.
143. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell.* 2007;1:313-23.
144. Jimeno A, Feldmann G, Suárez-Gauthier A, Rasheed Z, Solomon A, Zou GM, et al. A direct pancreatic cancer xenograft model as a platform for cancer stem cell therapeutic development. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:310-4.
145. Burris 3rd HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.
146. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:2607.
147. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:82.
148. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al., National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960-6.
149. Hewish M, Chau I, Cunningham D. Insulin-like growth factor 1 receptor targeted therapeutics: Novel compounds and novel treatment strategies for cancer medicine. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2009;4:54-72.
150. Derosier LC, Vickers SM, Zinn KR, Huang Z, Wang W, Grizzle WE, et al. TRA-8 anti-DR5 monoclonal antibody and gemcitabine induce apoptosis and inhibit radiologically validated orthotopic pancreatic tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:3198-207.
151. Chung EJ, Brown AP, Asano H, Mandler M, Burgan WE, Carter D, et al. In vitro and in vivo radiosensitization with AZD6244 (ARRY-142886), an inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2 kinase. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3050-7.
152. Haklai R, Elad-Sfadia G, Egozi Y, Kloog Y. Orally administered FTS (salirasib) inhibits human pancreatic tumor growth in nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61:89-96.
153. Wente MN, Jain A, Kono E, Berberat PO, Giese T, Reber HA, et al. Prostate stem cell antigen is a putative target for immunotherapy in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2005;31:119-25.
154. Hassan R, Ebel W, Routhier EL, Patel R, Kline JB, Zhang J, et al. Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin. *Cancer Immun.* 2007;7:20.
155. Murugesan SR, King CR, Osborn R, Fairweather WR, O'Reilly EM, Thornton MO, et al. Combination of human tumor necrosis factor-alpha (hTNF-alpha) gene delivery with gemcitabine is effective in models of pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther.* 2009;16:841-7.
156. Alvarez R, Musteanu M, Garcia-Garcia E, Lopez-Casas P, Megias D, Guerra C, et al. Stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013;10:1038.
157. Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Direct in vivo xenograft tumor model for predicting chemotherapeutic drug response in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:217-21.
158. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science.* 2008;321:1801-6.