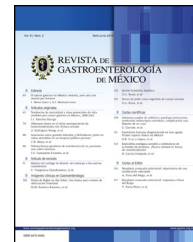




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Adenocarcinoma ductal de páncreas. Experiencia de 11 años en un centro de tercer nivel



G.E. Sánchez Morales^a, R.A. Moguel Valladares^a, J. Flores Maza^a,
U. Clemente Gutiérrez^a, E. Sánchez-García Ramos^a, I. Domínguez Rosado^b
y L.C. Chan Núñez^{b,*}

^a Departamento de Cirugía General, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Tlalpan, Ciudad de México, México

^b Departamento de Cirugía General, Servicio de Cirugía Hepatopancreatobiliar, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Tlalpan, Ciudad de México, México

Recibido el 14 de septiembre de 2019; aceptado el 1 de abril de 2020
Disponible en Internet el 29 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer de páncreas;
Epidemiología;
Mortalidad

Resumen

Introducción y objetivo: El cáncer de páncreas es considerado uno de los tumores sólidos más agresivos. En México representa la decimosegunda causa de cáncer con 4,489 casos diagnosticados por año y representa el 4.9% de las defunciones oncológicas. El objetivo del estudio es describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas en un periodo de once años del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Métodos: Estudio retrospectivo-transversal que incluyó 479 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas en el periodo 2003-2013. Se incluyó estadística descriptiva para resumir los hallazgos documentados.

Resultados: De los pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas el 50.9% fueron mujeres, la edad promedio al diagnóstico fue de 61.5 años. Se diagnosticaron en un estadio clínico IV el 48.4% de los casos, mientras que el 12.9% se presentaron como estadio clínico III y el 25.0% como enfermedad localizada. El 37.5% de los pacientes fueron sometidos a cirugía, siendo la pancreatoduodenectomía el procedimiento más frecuentemente realizado. La mortalidad quirúrgica fue del 5.5%.

* Autor para correspondencia. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, Sección XVI, 14000. Ciudad de México, México. Teléfono: +01 (52) 54 87 09 00 ext. 2133;

Correo electrónico: carlos.chann@incmnsz.mx (L.C. Chan Núñez).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.04.004>

0375-0906/© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión: Las características clínicas en nuestro grupo de estudio muestran similitud con la literatura, sin embargo, el número de candidatos a un tratamiento quirúrgico fue superior a las cifras reportadas en otros hospitales, no obstante, la cifra de tumores limitrofes fue menor; probablemente asociado con la naturaleza de centro de referencia que representa nuestra institución, así como a la pérdida de pacientes potencialmente quirúrgicos debido a un periodo de ventana prolongado entre diagnóstico y tratamiento.

© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pancreatic cancer;
Epidemiology;
Mortality

Pancreatic ductal adenocarcinoma: Eleven years of experience at a tertiary care hospital center

Abstract

Introduction and aim: Pancreatic cancer is considered one of the most aggressive solid tumors. In Mexico, it is the twelfth cause of cancer, with 4,489 cases diagnosed annually, and accounts for 4.9% of oncologic deaths.

The aim of our study was to describe the clinical and epidemiologic characteristics of the patients diagnosed with pancreatic cancer spanning an 11-year period at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Methods: A retrospective, cross-sectional study was conducted that included 479 patients diagnosed with pancreatic cancer, within the time frame of 2003-2013. The documented findings were summarized through descriptive statistics.

Results: Of the patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, 50.9% were women, and the mean patient age at diagnosis was 61.5 years. A total of 48.4% of the cases were diagnosed at clinical stage IV, 12.9% presented with clinical stage III, and 25.0% had localized disease. Surgery was performed on 37.5% of the patients, the most frequent of which was pancreatoduodenectomy. The surgical mortality rate was 5.5%.

Conclusion: The clinical characteristics in our study group were similar to those described in the literature. However, the number of candidates for surgical treatment was higher than that reported in other hospitals and the percentage of borderline tumors was lower. Those differences, respectively, are possibly associated with the nature of our referral center and the prolonged intervals between diagnosis and treatment that result in the loss of potential surgical patients.

© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivo

El cáncer de páncreas es considerado uno de los tumores sólidos más agresivos que representa una de las principales causas de mortalidad oncológica en los países occidentales, siendo el adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP) la variante histológica más habitual en el 85% de los casos¹⁻³. Frecuentemente se presenta en pacientes mayores de 70 años como enfermedad localmente avanzada o metastásica⁴.

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud del 2018, el ACDP representa la decimoquinta causa mundial de cáncer con una incidencia de 4.8 casos por cada 100,000 habitantes y una mortalidad de 4.4 casos por cada 100,000 habitantes⁵.

En Estados Unidos de América se diagnosticaron en el año 2018 55,440 nuevos casos y 43,330 defunciones, representando la cuarta causa de mortalidad oncológica en este país⁶, se ha estimado una incidencia de 6.9 casos por cada

100,000 habitantes de acuerdo con los últimos datos del 2012, cifra que se ha incrementado en comparación con lo reportado en los años 2008 y 1999 con una incidencia de 6.6 y 5.7 casos por cada 100,000 habitantes respectivamente, probablemente asociado a factores de riesgo como la obesidad y el envejecimiento de la población, por otro lado, la mortalidad ha permanecido sin cambios significativos a través del tiempo⁷⁻⁹, lo cual muestra la tendencia a un incremento en la frecuencia de este padecimiento y el pobre impacto que se ha tenido en la mortalidad; actualmente la supervivencia global estimada a 5 años es menor a un 5%⁵, la cual puede incrementar a un 15-30% con tratamiento quirúrgico, sin embargo, únicamente un 15% a 20% de los pacientes presentan enfermedad resecable al momento del diagnóstico en base a la relación tumor-estructuras vasculares^{10,11}.

En México el ACDP representa la decimosegunda causa de cáncer con 4,489 casos diagnosticados por año y representa el 4.9% de las defunciones oncológicas de acuerdo con los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística

y Geografía (INEGI) en el año 2015, cifras que muestran un área de oportunidad en materia de prevención, diagnóstico y tratamiento del ACDP¹².

El objetivo del estudio es describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas en un periodo de once años del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Métodos

Se incluyeron 479 pacientes con diagnóstico histopatológico de ACDP documentados entre los años 2003 y 2013. Se revisaron expedientes electrónicos y en físico para obtener las características clínicas y epidemiológicas.

Análisis estadístico. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva, incluyendo la media y rangos para variables cuantitativas, así como frecuencia y porcentajes para variables cualitativas. Para el seguimiento posquirúrgico, se revisaron expedientes electrónicos y físicos, en aquellos casos en los cuales no se contaba con la información necesaria se realizó una entrevista telefónica cuando se contaba con número telefónico vigente.

Consideraciones éticas

El presente estudio cumple con la normativa del comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, así mismo, los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

Resultados

Se obtuvieron los datos de 479 pacientes con diagnóstico histopatológico de ACDP de los cuales 244 (50.9%) fueron mujeres y 235 (49.1%) fueron hombres con una edad promedio al momento del diagnóstico de 61.5 años de edad (rango 27-91). De acuerdo con la distribución por edades se puede evidenciar que el 53% de los casos se documentaron en pacientes mayores a 60 años, mientras que los casos diagnosticados antes de los 50 años representaron el 16%. En la relación a las comorbilidades asociadas se encontró entre las más frecuentes el tabaquismo en el 44.8% de los casos con un índice tabáquico de 0.45 en promedio, así como, diabetes mellitus (DM) en 151 casos (31.5%) e hipertensión arterial en 148 casos (30.8%). Dentro del cuadro clínico de la enfermedad, el dolor abdominal fue el síntoma más frecuente en 379 casos (79.1%) seguido de pérdida de peso en 313 pacientes (65.3%) e ictericia en 232 pacientes (59.4%); otras presentaciones incluyeron intolerancia a la vía oral, colangitis aguda y DM de reciente diagnóstico, definida como aquella diagnosticada en los últimos 6 meses previo al diagnóstico de ACDP (tabla 1).

En el periodo de once años estudiado se documentó que 232 pacientes (48.4%) se diagnosticaron en un estadio clínico IV por enfermedad metastásica, mientras que 62 casos (12.9%) se presentaron como estadio clínico III por enfermedad localmente avanzada y 121 pacientes (25.0%) se presentaron con el escenario más favorable de enfermedad localizada. En 64 casos (14.4%) no se contó con el

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de ACDP

Sexo		
Masculino. n (%)	244	50.9
Femenino. n (%)	235	49.1
Edad de diagnóstico. n (años) (rango)		
Menores de 50 años. n (%)	76	16
50 – 59 años. n (%)	128	27
60 – 69 años. n (%)	136	28
70 – 79 años. n (%)	19	4
Mayores de 79 años. n (%)	31	6
No documentado	19	4
Comorbilidades		
Tabaquismo. n (%)	214	44.8
Diabetes mellitus. n (%)	151	31.5
Hipertensión arterial. n (%)	148	30.8
Cardiopatía isquémica. n (%)	41	8.5
Coagulopatía. n (%)	39	8.1
Alcoholismo. n (%)	39	8.1
Insuficiencia renal. n (%)	31	6.4
EPOC. n (%)	13	2.7
Presentación clínica		
Dolor abdominal. n (%)	379	79.1
Pérdida de peso. n (%)	313	65.3
Ictericia. n (%)	232	59.4
Intolerancia a la vía oral. n (%)	167	34.8
Colangitis aguda. n (%)	160	33.4
DM de recién diagnóstico. n (%)	33	6.8

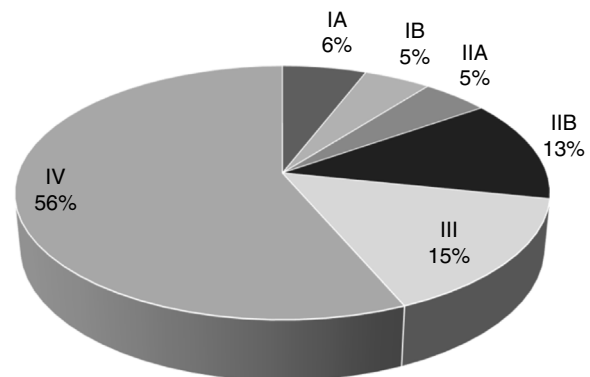


Figura 1 Estadios clínicos de los pacientes con diagnóstico de ACDP.

estadio clínico al momento del diagnóstico por representar casos diagnosticados fuera de nuestro instituto o inadecuadamente documentados en el expediente (fig. 1).

Considerando las características del tumor, 353 casos (73.6%) se localizaron en la cabeza del páncreas, 54 casos (11.2%) en el cuello-cuerpo del páncreas y únicamente 28 casos (5.8%) en la cola del páncreas; en 44 pacientes (9.1%) no se contó con la localización específica de la lesión. La evaluación tomográfica se realizó en todos los pacientes diagnosticados en el instituto mostrando una tumoración resecable en 178 pacientes (37.1%), 7 (1.6%) pacientes fueron considerados limítrofes de acuerdo con la definición de *National Comprehensive Cancer Network* y recibieron quimioterapia neoadyuvante (tabla 2). Un total de 180 pacientes

Tabla 2 Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas que recibieron quimioterapia neoadyuvante

Sexo	Edad	Esquema de quimioterapia neoadyuvante	Procedimiento quirúrgico
Masculino	68	FOLFOX4	Ninguno
Masculino	69	No especificado	Metástasis peritoneales
Masculino	72	Gemcitabina	Pancreatoduodenectomía
Femenino	68	Oxaliplatino, irinotecan, 5-FU	Ninguno
Femenino	65	No especificado	DBD + gastroyeyuno anastomosis
Femenino	71	No especificado	Pancreatoduodenectomía
Femenino	69	No especificado	Ninguno
			Metástasis peritoneales
			Ninguno
			Involucro vascular.
			Ninguno
			No especificado

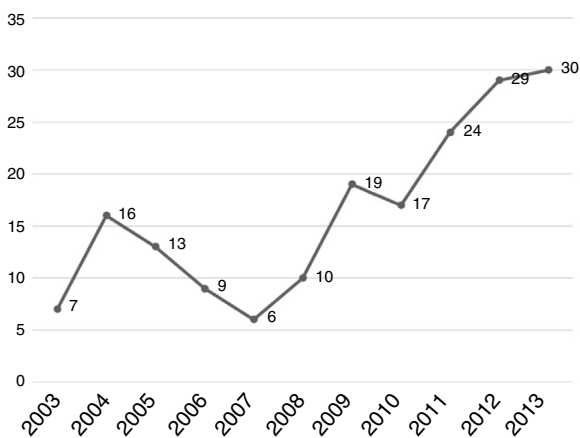


Figura 2 Número de pacientes con diagnóstico de ACDP sometidos a cirugía.

(37.5%) fueron sometidos a cirugía, 178 pacientes con ACDP resecable al diagnóstico y 2 (28.5%) pacientes con ACDP limítrofe con respuesta a quimioterapia neoadyuvante. Un total de 128 casos (71.1%) recibieron quimioterapia adyuvante. Al ser analizado el número anual de casos candidatos a cirugía se observó un incremento con el paso de tiempo siendo el periodo 2011-2013 el más representativo en nuestro instituto (fig. 2).

Los procedimientos quirúrgicos realizados incluyeron dos principales, el procedimiento de Whipple (pancreatoduodenectomía) fue la cirugía más frecuentemente practicada en 176 pacientes (97.7%), 37 casos (21.0%) requirieron reconstrucción de vena porta; mientras que en el resto de los pacientes se realizó pancreatctomía distal (2.3%). El tamaño promedio de las lesiones fue de 27.3 x 20.3 mm, la mayoría de los pacientes presentaron lesiones moderadamente diferenciadas (56.1%) y de subtipo pancreatobiliar (13.3%), otras características de la evaluación patológica se resumen en la tabla 3.

Entre las complicaciones posquirúrgicas, la sepsis abdominal y la fistula pancreática se presentaron en 40 y 25 pacientes respectivamente (22.2 y 13.8%), otros desenlaces como sangrado posquirúrgico, fistula biliar e infección del sitio quirúrgico se documentaron en menos del 10%. La mortalidad documentada fue del 5.5% (10 pacientes), 7 casos

secundarios a choque séptico y 3 casos por choque hemorrágico, los cuales se presentaron en las primeras 24h del posquirúrgico (tabla 4).

En los pacientes sometidos a cirugía, se documentó un seguimiento promedio de 28 meses (rango 0-137) en el 58% de los casos; en el 42% de los casos restantes se perdió seguimiento posquirúrgico y no se logró establecer comunicación telefónica. Se observó recurrencia de la enfermedad en el 50% (52 pacientes) de dichos pacientes en un promedio de 22 meses (rango 1-114), en el 26.0% (14 casos) de forma local y en el resto de forma sistémica (38 casos). La sobrevida general a 3 años fue 13.6% en los pacientes posquirúrgicos.

Discusión y conclusión

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un hospital de tercer nivel en la ciudad de México enfocado en diferentes áreas quirúrgicas incluyendo cirugía hepatopancreatobiliar y cáncer de páncreas. La población atendida representa pacientes diagnosticados dentro del mismo instituto, así como en su mayoría pacientes referidos para su atención multidisciplinaria que en su conjunto presentan características especiales por ser un centro de concentración y que representan una pequeña muestra del cáncer de páncreas en México. Nuestro estudio presenta múltiples limitaciones debido a su naturaleza retrospectiva entre ellos la disponibilidad de datos, la pérdida de información, así como la pérdida de seguimiento a largo plazo, sin embargo, aporta información valiosa sobre la población con ACDP en nuestra institución.

Sabemos que la incidencia del ACDP es variable alrededor de mundo, siendo las regiones desarrolladas como Estados Unidos y Europa las que presentan la mayor incidencia de los casos, sin embargo, la tendencia mundial es hacia un incremento en el número de casos asociado con la mayor longevidad de la población y el mejor diagnóstico-tratamiento de lesiones oncológicas¹³. Adicionalmente, en algunas regiones como Armenia, República Checa y Hungría, se ha documentado una mayor incidencia en pacientes masculinos, sin embargo, en regiones con alta incidencia como Norteamérica y Europa Occidental la relación de sexo es igual¹⁴. Por otro lado, la edad de diagnóstico en estas regiones suele ser después de los 70 años y únicamente un 5-10%

Tabla 3 Características patológicas de los pacientes con resección pancreática

Variable	n	%
Tamaño promedio (rango)(promedio)	80 – 5 x 60 – 4	27.3 x 20.3
Márgenes positivos	40	22.2
Número de ganglio cosechados (rango)(promedio)	59 – 0	12.7
Número de pacientes con ganglios positivos	85	47.2
<i>Grado de diferenciación</i>		
In situ	1	0.5
Bien diferenciado	13	7.2
Moderadamente diferenciado	101	56.1
Poco diferenciado	55	30.6
No reportado	10	5.6
Invasión vascular	74	41.1
Invasión perineural	104	57.7
Invasión linfática	77	42.7
<i>Subtipo histológico</i>		
Intestinal	21	11.7
Pancreatobiliar	24	13.3
Mixto	11	6.1
Sarcomatoide	1	0.621
Escamoso	4	2.2
Mucinoso	10	5.5
Espumoso	2	1.1
No identificado	107	59.5

Tabla 4 Características quirúrgicas de los pacientes con diagnóstico de ACDP

<i>Procedimiento realizado. n (%)</i>	180	100
Whipple (pancreatoduodenectomía). n (%)	176	97.7
Pancreatectomía distal. n (%)	4	2.3
Reconstrucción vascular. n (%)	37	100
Anastomosis primaria. n (%)	24	64.8
Venorrafia. n (%)	13	35.2
<i>Complicaciones posquirúrgicas</i>		
Sepsis abdominal. n (%)	40	22.2
Fístula pancreática. n (%)	25	13.8
Sangrado posquirúrgico. n (%)	13	7.2
Fístula biliar. n (%)	9	5
Infección de sitio quirúrgico. n (%)	7	3.8
Mortalidad. n (%)	10	5.5
Choque séptico. n (%)	7	3.8
Choque hemorrágico. n (%)	3	1.6

de los casos se presenta antes de los 50 años¹⁵. En nuestro grupo de estudio la relación entre sexos fue igual, mostrando un comportamiento similar al de regiones desarrolladas, no obstante, el promedio de edad al diagnóstico fue de 61 años con una población menor a los 50 años que representa un 16% evidenciando una edad de diagnóstico más temprana que puede estar en relación con la presencia de factores de riesgo en nuestra sociedad como tabaquismo, obesidad y DM, las cuales son comorbilidades fuertemente asociadas con el desarrollo de ACDP¹⁶⁻¹⁹ y que se presentaron en nuestro grupo de estudio, tabaquismo en un 44.8% y DM en un 31.5%, sin embargo, no se puede establecer una relación causa y efecto debido a las limitaciones del estudio.

Con respecto al estadio clínico de presentación, la estadística mundial muestra que más del 50% de los pacientes se diagnostican como enfermedad metastásica, mientras que el 30-35% y 15-20% se presentan como enfermedad localmente avanzada y enfermedad localizada respectivamente, cifras que se han intentado mejorar con nuevas herramientas de prevención y diagnóstico en pacientes con factores de riesgo²⁰⁻²². En el periodo de 11 años estudiado, el porcentaje de pacientes con enfermedad localizada y candidatos a un tratamiento quirúrgico fue del 25%, ligeramente por arriba de las cifras reportadas por otros hospitales probablemente asociado con la naturaleza de centro de referencia que representa nuestra institución.

La presentación clínica del ACDP es variable dependiendo de su localización, así como del tiempo de evolución, dicha presentación suele ser no específica siendo lo más frecuente la pérdida de peso en el 92% de los casos, ictericia en un 80% y dolor abdominal en un 70% de acuerdo con lo reportado en la literatura^{23,24}; otros síntomas incluyen anorexia, coluria, acolia, náuseas, vómito y debilidad. En el instituto las cifras son muy parecidas, el dolor abdominal fue el síntoma más frecuente en el 79.1% de los pacientes, mientras que la pérdida de peso e ictericia en 65.3% y 59.4% de los casos respectivamente, datos fuertemente asociados con la localización del tumor en nuestra población de estudio, 84.8% en la cabeza del páncreas, y 5.8% en la cola del páncreas.

El tratamiento quirúrgico es actualmente el único tratamiento curativo para el ACDP, mejora la supervivencia a 3 años de un 5-6% a un 35-40% en pacientes con estadio clínico I y de un 3-4% a un 15-25% en pacientes con estadio clínico II²⁰; además, en el subgrupo de pacientes con enfermedad limítrofe la respuesta a tratamiento neoadyuvante permite ofrecerles tratamiento quirúrgico con las mismas tasas de

sobrevida en centros de alto volumen²⁵. En nuestro grupo de pacientes se encontró que el 28.3% representaban tumores resecables al momento del diagnóstico a través de evaluación tomográfica, en comparación con el 10-20% reportado en la mayoría de la literatura²⁶, por otra parte, el 13.9% de los casos cumplían criterios para tumor limítrofe a diferencia del 30-40% documentado en otros estudios^{26,27}, esta baja cifra puede estar asociada con un periodo de ventana prolongado entre la sospecha diagnóstica y el abordaje diagnóstico en el cual se pierden pacientes candidatos a un potencial tratamiento curativo.

Un total de ciento ochenta pacientes fueron sometidos a cirugía, el procedimiento de Whipple se realizó en 97.7%; y en la evaluación a través del tiempo se documentó que el número de casos anuales ha incrementado en el instituto hasta un promedio de 25-30 casos en los últimos años. Además, el 21% de los casos quirúrgicos requirió reconstrucción vascular, este último porcentaje por debajo de otros centros hospitalarios^{28,29}; dichos hallazgos asociados con la ganancia de mayor experiencia en cirugía pancreática dentro del instituto, así como, el surgimiento de mayor evidencia científica relacionada con técnicas de reconstrucción vascular. Dentro de la evaluación posquirúrgica se documentó la sepsis abdominal y la presencia de fístula pancreática como las complicaciones más frecuentes, 22.2 y 13.8%; por otro lado, la mortalidad posquirúrgica fue de 5.5%, cifra comparable con otros hospitales de alto volumen³⁰. Es importante mencionar que en el instituto actualmente se cuenta con protocolos para la medición seriada de amilasa en el drenaje de forma posquirúrgica, situación que no estaba adecuadamente establecida en parte del periodo de tiempo estudiado; lo cual representa un sesgo en el diagnóstico de fistulas pancreáticas, sobre todo aquellas grado A o tipo fuga bioquímica.

El seguimiento promedio fue 28.06 meses en el 58% de los pacientes posquirúrgicos, periodo en el que se observó recurrencia de la enfermedad en el 50% de los casos en un promedio de 22.06 meses siendo la recurrencia sistémica lo más frecuentemente documentado, la mortalidad general a tres años fue de 13.6%, similar a la documentada en la literatura para pacientes con EC III, sin embargo, por debajo de lo esperado para estadios más tempranos.

En conclusión, nuestro grupo de estudio muestra características clínicas similares con la epidemiología reportada en países desarrollados, sin embargo, la proporción de pacientes menores de 50 años es mayor. Por otro lado, el número de candidatos a un tratamiento quirúrgico fue superior a las cifras reportadas en otros hospitales, no obstante, la cifra de tumores limítrofes fue menor; posiblemente asociado con la naturaleza de centro de referencia que representa nuestra institución, así como a la pérdida de pacientes potencialmente quirúrgicos debido a un periodo de ventana prolongado entre la sospecha diagnóstica y el abordaje diagnóstico. A pesar de la limitante que representa el diseño retrospectivo del estudio, los datos encontrados muestran áreas de oportunidad para mejorar las estadísticas del ACDP en nuestro país como: establecer medidas para mejorar factores de riesgo modificables, tamizaje oportuno en pacientes de alto riesgo, así como, mejorar los tiempos de atención en pacientes con sospecha de ACPD.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:9694–705, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015;136:E359–86, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>.
3. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015;42:8–18, <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.002>.
4. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1751–6, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0413-9>.
5. Gco.iarc.fr. (2019). Global Cancer Observatory. [online] [consultado 24 Ene 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7–30, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21442>.
7. Simard EP, Ward EM, Siegel R, et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:118–28, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20141>.
8. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009;27:2758–65.
9. StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1822. doi: 10.1093/jnci/djq517.
10. Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer: state-of-the-art care. *CA. Cancer J. Clin.* 2000;50:241–68, <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.50.4.241>.
11. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56–68, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>.
12. INEGI, I. (2019). Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). [online] Inegi.org.mx. [consultado 23 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/default.html>.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, 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. Consultado 4 Mar 2016. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr>.
14. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol.* 2016;27:725–31, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw022>.
15. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatol.* 2013;15:8–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.10.001>.
16. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:535–45, <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-007-0266-2>.

17. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23:843–52, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr398>.
18. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2453–62, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3625-6>.
19. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007;96:507–9, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603571>.
20. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system: Report from the National Cancer Database. *Cancer.* 2007;110:738–44, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22852>.
21. Unger K, Mehta KY, Kaur P, et al. Metabolomics based predictive classifier for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2018;9:23078–90, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.25212>.
22. Lu C, Xu CF, Wan XY, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:8678–86, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i28.8678>.
23. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2013;63:318–48, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21190>.
24. De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician.* 2014;89:626–32.
25. Kim HS, Jang JY, Han Y, et al. Survival outcome and prognostic factors of neoadjuvant treatment followed by resection for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2017;93:186–94, <http://dx.doi.org/10.4174/astr.2017.93.4.186>.
26. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al., Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;155:977–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.02.001>.
27. Hackert T, Ulrich A, Büchler MW. Borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2016;375:231–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.039>.
28. Maley WR, Yeo CJ. Vascular Resections During the Whipple Procedure. *Adv Surg.* 2017;51:41–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yasu.2017.03.004>.
29. Sgroi MD, Narayan RR, Lane JS, et al. Vascular reconstruction plays an important role in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Surg.* 2015;61:475–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.09.003>.
30. Hartwig W, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann. Surg.* 2011;254:311–9, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31821fd334>.