

Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Cirugía

Doctorado de Cirugía

**TRANSECCIÓN PARENQUIMATOSA
PANCREÁTICA MEDIANTE DISPOSITIVO
ASISTIDO POR RADIOFRECUENCIA EN UN
MODELO PORCINO DE PANCREATECTOMÍA
DISTAL LAPAROSCÓPICA**

Tesis Doctoral

Año 2013

Autor: **Dimitri Dorcaratto**

Directores: **Luis Grande Posa**

Fernando Burdío Pinilla

a Cristina ...

...y la felicidad que llevas contigo...

Al Dr. Luis Grande, por el apoyo incondicionado que me ha demostrado durante estos seis maravillosos años.

Al Dr. Fernando Burdío, que me ha enseñado como ser cirujano y como ser investigador, sin perder la sonrisa y la humildad.

Al Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica por concederme la beca Jordi Gras y la ayuda para la finalización de la tesis doctoral.

A Anna, Xavi, Rosa, Anna M., Adriá, Félix García y todo el fantástico equipo de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona.

A Rita Quesada, porque sin ella esta tesis no existiría. Eres un sol!

A Dolors Fondevila, por su disponibilidad, profesionalidad y por su fuerza.
A Xavier Mayol por la ayuda.

A Enrique Berjano por los preciosos consejos. A Ignasi Poves por enseñarme a operar con y sin "palitos". A José Antonio Pereira por ser un amigo además que un maestro. Al Dr. Manuel Pera por su pasión y entusiasmo. A Sandra Alonso porque es por ella que hoy soy lo que soy. A Estela, Silvia, Yolanda, Claudio, Leyre, Xenia, Nuria, Marta, Marta, German, Alex, Patricia, Lourdes, Enric, Pili, Clara, a los residentes que fueron y los que serán: gracias por los días y las noches. A los adjuntos del servicio de Cirugía General del Hospital del Mar.

A Mao, Luca, Izaro, Fernanda, Ibon, Laia, Esther y todos los que han aportado sonrisas y felicidad en mi vida.

A Guido por compartir conmigo las fatigas de África y Nepal.

A Edu y Fer, mis hermanos.

A Niccoló, Francesca e la piccola Anita.

Alla mia famiglia.

Ai miei genitori, per esserci sempre.... ovunque.

A mia sorella Chiara perché con lei ho capito cosa vuol dire amare qualcuno piu di quanto ami te stesso.

A mio fratello Tommy che non smette di crescere e di sorprendermi.

A Cristina que es mi casa, mi viento y mi pasión...

1.INTRODUCCIÓN	1
1.1 Pancreatectomía distal	3
1.1.1 Indicaciones	3
1.1.1.1 Neoplasias quísticas del páncreas	3
A. Cistoadenoma seroso	6
B. Neoplasia quística mucinosa	8
C. Neoplasia intraductal papilar mucinosa	10
D. Tumor sólido pseudopapilar	14
1.1.1.2 Neoplasias sólidas de cuerpo y cola del páncreas	15
A. Adenocarcinoma del cuerpo y de la cola del páncreas	16
B. Tumores neuroendocrinos del páncreas	18
C. Metástasis pancreáticas	26
1.1.1.3 Otras indicaciones de pancreatectomía distal	27
A. Pancreatitis crónica	27
B. Traumatismos pancreáticos	30
1.1.2 Definición, historia y técnica quirúrgica de la pancreatectomía distal	33

1.1.2.1	Pancreatectomía distal laparoscópica	37
1.1.2.2	Métodos de transección parenquimatosa y cierre del remanente	41
A.	La controversia entre sutura manual y mecánica	43
B.	Cierre selectivo del conducto de Wirsung	44
C.	Métodos de barrera: pegamentos y parches	45
D.	Refuerzo de la línea de grapas	46
E.	Métodos de drenaje del conducto pancreático	47
F.	Los dispositivos de sellado térmico	48
I-	Ultrasonidos	49
II-	Dispositivos bipolares	50
III-	Dispositivos asistidos por radiofrecuencia	50
1.1.3	Fístula pancreática postoperatoria	53
1.2	Radiofrecuencia	61
1.2.1	Bases de la radiofrecuencia	61
1.2.1.1	Conceptos básicos sobre corrientes eléctricas	63
1.2.1.2	Acción de la corriente sobre los tejidos biológicos	65
1.2.1.3	Efectos del calor sobre los tejidos	69

1.2.2	Funcionamiento de los equipos de radiofrecuencia	72
1.2.3	Aplicaciones clínicas de la radiofrecuencia	75
1.2.3.1	Radiofrecuencia en cirugía hepática	75
A.	Ablación de tumores hepáticos	75
B.	Transección parenquimatosa hepática	80
1.2.3.2	Aplicación de la radiofrecuencia en la cirugía pancreática	81
1.2.3.3	Desarrollo y aplicación del dispositivo Coolinside®	83
2.	HIPÓTESIS	95
3.	OBJETIVOS	99
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	103
4.1	Modelo porcino	105
4.2	Cuidados preoperatorios	105
4.3	Técnica quirúrgica	106
4.4	Cuidados postoperatorios	107
4.5	Muestras y determinaciones	108

4.6 Necropsia	109
4.7 Estudio histopatológico	110
4.8 Variables analizadas	111
4.9 Análisis estadístico	112
5. RESULTADOS	115
5.1 Estudio 1	117
5.2 Estudio 2	119
6. DISCUSIÓN	123
7. CONCLUSIONES	131
8. BIBLIOGRAFÍA	135

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Pancreatectomía distal

Los avances de la técnica quirúrgica y, sobretodo, de los cuidados perioperatorios de los pacientes sometidos a pancreatectomía distal (PD) han permitido reducir de forma drástica las tasas de mortalidad postoperatoria. A pesar de ello, las complicaciones relacionadas con la transección parenquimatosa y el desarrollo de fístula pancreática postoperatoria (FPP) han persistido invariadas en las últimas décadas. La búsqueda de nuevos métodos de transección pancreática que permitan una disminución de tales complicaciones es actualmente un campo de investigación de gran importancia en los centros que se dedican a este tipo de cirugía.

1.1.1 Indicaciones

1.1.1.1 Neoplasias quísticas del páncreas

La primera descripción de las neoplasias quísticas del páncreas (NQP) se atribuye a Becourt (1), que en 1830 las definió como tumoraciones "...del tamaño de la cabeza de un niño y dotadas de una pared fibrosa e indurada". Entre los siglos XIX y XX se descubrió la potencial evolución hacia la malignización de algunas de estas neoplasias y la inutilidad de la simple aspiración de las mismas para su tratamiento (2). No fue hasta 1978, cuando Compagno et al (3,4) dividieron las tumoraciones quísticas del páncreas en dos categorías histológicas distintas: las neoplasias quísticas serosas o cistoadenoma seroso (CAS), de naturaleza benigna y las neoplasias quísticas

mucinosas (NQM), dotadas de un potencial de malignización. En 1982, Ohashi et al (5) describieron una “neoplasia productora de moco” en comunicación con el conducto pancreático principal o con una de sus ramas, hoy mundialmente conocida como neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM). En 1996, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación clara de las NQP según el tipo histológico y el grado de malignidad (6). Esta clasificación fue modificada en el año 2000 (7), enfatizando las diferencias entre NQM, caracterizada por la presencia de tejido ovárico y NIPM (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación OMS de los tumores quísticos del páncreas

1. Tumores quísticos serosos
a- Cistoadenoma seroso
I. Adenoma microquístico seroso
II. Adenoma oligoquístico seroso
b- Cistoadenocarcinoma seroso
2. Neoplasia quística mucinosa
a- Cistoadenoma mucinoso
b- Neoplasia quística mucinosa con displasia moderada
c- Cistoadenocarcinoma mucinoso
I. No invasivo
II. Invasivo
3. Neoplasia intraductal papilar mucinosa
a- Adenoma intraductal papilar mucinoso
b- Neoplasia intraductal papilar mucinosa con displasia moderada
c- Carcinoma intraductal papilar mucinoso
4. Neoplasia sólidaseudopapilar
a- Neoplasia sólidaseudopapilar
b- Carcinoma sólidoseudopapilar

En esta clasificación, las NQP se dividen en: cistoadenomas (micro o oligoquísticos) y cistoadenocarcinomas serosos; neoplasia quística mucinosa (a su vez clasificada según el grado de displasia y invasividad); NIPM (también clasificados según el grado de displasia y invasividad) y tumor o carcinoma sólidoseudopapilar (TSSP).

En las últimas dos décadas hemos asistido a un importante aumento del número de pacientes que son referidos a las consultas de cirugía para la evaluación de una lesión quística pancreática (8). Este incremento en el número de consultas no se relaciona tanto con un aumento real de la incidencia de esta patología, si no con la mejoría de las técnicas de imagen radiológica abdominales y la difusión de su uso en el diagnóstico de múltiples patologías, que conlleva la posibilidad de encontrar accidentalmente lesiones de pequeño tamaño y asintomáticas (2,8-10). El aumento de la longevidad es otro factor que parece relacionado con el aumento de la incidencia de esta patología (2,11).

Por estas razones, en las series de casos publicadas en los últimos diez años, la proporción entre lesiones quísticas inflamatorias (pseudoquistes) y neoplásicas parece haberse modificado a favor de estas últimas (8,9,12), que pueden llegar a ser consideradas la orientación diagnóstica más probable para un quiste pancreático solitario detectado en pacientes con una historia clínica compatible (8,13).

Las NQP se presentan en el 60-65% de los casos en mujeres (8,9), teniendo en cuenta que las NQM son una patología casi exclusiva del género femenino, con una proporción mujer-hombre de 20:1 (14). La edad media de presentación es la sexta década de la vida (8,9). Actualmente la mayoría de estas lesiones son asintomáticas en su presentación (8,9) y solo en el 25-30% de los casos evaluados de NQP hay una sintomatología inicial que se puede atribuir claramente a la lesión (8,9). En estos casos el síntoma más frecuente es el dolor, debido normalmente al efecto compresivo de la tumoración,

mientras la pérdida de peso, la pancreatitis y la insuficiencia endocrina o exocrina son causas menos frecuentes de consulta que hacen, sin embargo, sospechar la posibilidad de neoplasia maligna (2,8).

En la evaluación inicial de un paciente que presenta una lesión quística pancreática es fundamental la diferenciación entre NQP y pseudoquiste. La historia clínica es el primer paso a seguir para realizar este diagnóstico diferencial, dado que la mayoría de los pacientes con pseudoquistes pancreáticos refieren una historia previa de pancreatitis agudas o crónicas, enolismo o traumatismo abdominal (10,12). Posteriormente, las pruebas de imagen, endoscópicas y el análisis del líquido contenido en la lesión nos permitirán diferenciar estas dos entidades y planear el tratamiento correcto (14). La indicaciones para la resección quirúrgica de las NQP diagnosticadas de forma accidental son actualmente un tema de intenso debate a nivel mundial (9,15,16).

A. Cistoadenoma seroso (CAS)

Representa la NQP más frecuente (25-30% de los casos) (2,10,17), aunque solamente el 1-2% del total de las neoplasias pancreáticas (2). Puede distribuirse en toda la glándula pancreática, con una ligera preferencia por el cuerpo y la cola (2,10). Este tipo de NQP es típicamente asintomático, aunque puede provocar síntomas como dolor, ictericia u obstrucción gástrica cuando alcanza un gran diámetro (> 15cm) (2,10). No sorprende por lo tanto que el diámetro medio a la hora de ser diagnosticado sea de 5-8 cm (2).

El CAS se presenta en el 60-70% de los casos como una tumoración quística polilobulada, formada por microquistes con diámetro menor de 2cm que le confieren el aspecto típico en “panal de abejas” (Figura 1) (10,18). Estos microquistes están separados por septos de tejido conectivo fibroso que se irradian del centro a la periferia de la lesión y pueden calcificarse presentando

la típica imagen radiológica “en estrella” (2,10), muy específica aunque presente únicamente en el 20% de estas lesiones (19).

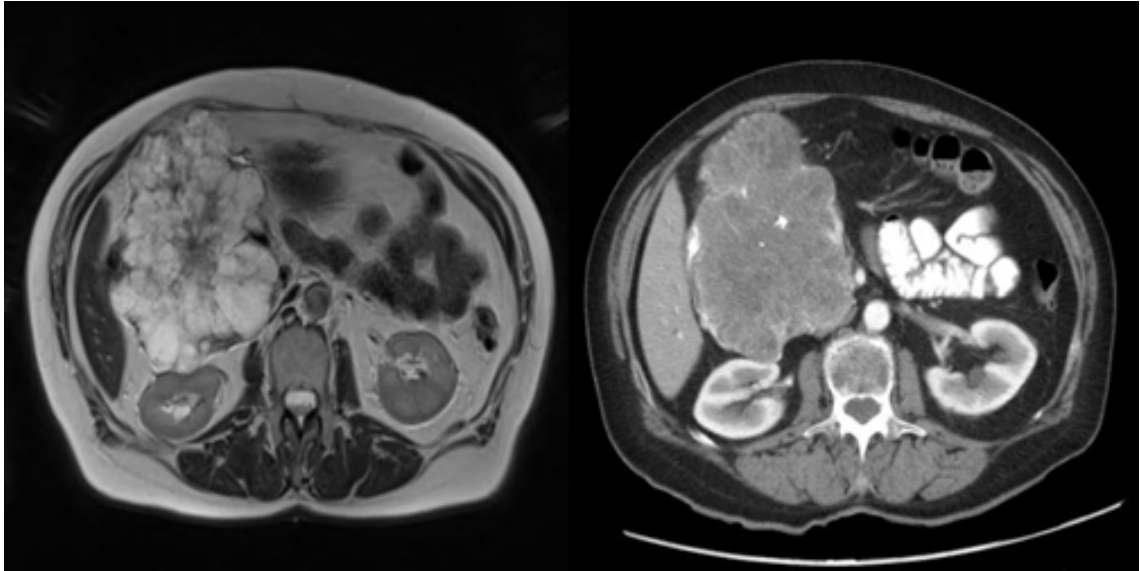


Figura 1: Imagen obtenida mediante resonancia magnética y tomografía computerizada de cistoadenoma seroso pancreático.

Los quistes de este tipo de neoplasia no comunican con los conductos pancreáticos. Más raras son las formas macroquísticas, a veces difíciles de diferenciar de las neoplasias mucinosas y la forma difusa, típica de la enfermedad de von Hippel-Lindau (10).

El diagnóstico inicial de este tipo de lesión se realiza normalmente mediante TC abdominal (9), aunque la exactitud de esta prueba, utilizada individualmente, es muy baja (23-41%) en el diagnóstico diferencial de las NQP (20). Asociar imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (RM) a las del TC abdominal puede incrementar su sensibilidad y especificidad, obteniendo una mejor definición de las características morfológicas del quiste y de su comunicación con los conductos pancreáticos (19,21). La ecoendoscopia digestiva (EED) es actualmente una herramienta fundamental para el diagnóstico diferencial de las NQP (22). Aunque la EED no pueda distinguir entre CAS y neoplasias quísticas mucinosas mediante el examen morfológico

(14,19,22), esta técnica permite obtener muestras del contenido quístico y la realización del análisis bioquímico, de marcadores tumorales y estudios citológicos, fundamentales en el diagnóstico diferencial de las lesiones con características morfológicas controvertidas. Los CAS están constituidos por epitelio cuboideo simple y presentan una baja o nula concentración de amilasa, una concentración de antígeno carcinoembrionario menor de 192 ng/MI (22) y una ausencia de marcadores de la mucina (14). La combinación de las pruebas de imagen y endoscópicas permite por lo tanto la identificación de la mayoría de los CAS y su diferenciación de otras NQP.

A pesar de numerosos casos de cistoadenocarcinomas del páncreas reportados en la literatura científica (23-25), la historia natural de esta neoplasia raramente comporta una evolución hacia la malignidad (9,19). Por esta razón la mayoría de los autores coinciden actualmente en mantener una actitud conservadora en el tratamiento de los CAS, realizando seguimiento radiológico anual de las lesiones (2,8,9,19,26). La cirugía se considera en los pacientes que presentan síntomas, una lesión con un diámetro mayor de 4 centímetros o un crecimiento rápido de la misma, aunque todavía no hay consenso unánime sobre estas indicaciones (8,9,12,19,26,27).

B. Neoplasias quísticas mucinosas

Las NQM se definen como lesiones quísticas, productoras de mucina, caracterizadas por la presencia de estroma de tipo ovárico (7,14,19,28). Estas lesiones se presentan, en el 90-95% de los casos, en mujeres con una edad media de 40-50 años (14,29-31) y tienen una clara predilección por el cuerpo y la cola del páncreas (95-98% de los casos) (14,16,30,32).

Son neoplasias típicamente asintomáticas y de crecimiento lento, siendo el diagnóstico accidental la forma de presentación más frecuente (12,33). Otras formas de presentación pueden ser la pesadez o la sensación de ocupación a nivel del epigastrio o más raramente náuseas, vómitos o dolor dorsal

(12,14,30,31,34,35). La aparición de anorexia y pérdida de peso hacen incrementar la sospecha de malignidad (14,32).

Las NQM se presentan habitualmente como lesiones únicas, macrocísticas multi o uniloculadas, conteniendo mucina y sin comunicación con los conductos pancreáticos (Figura 2) (14,16)

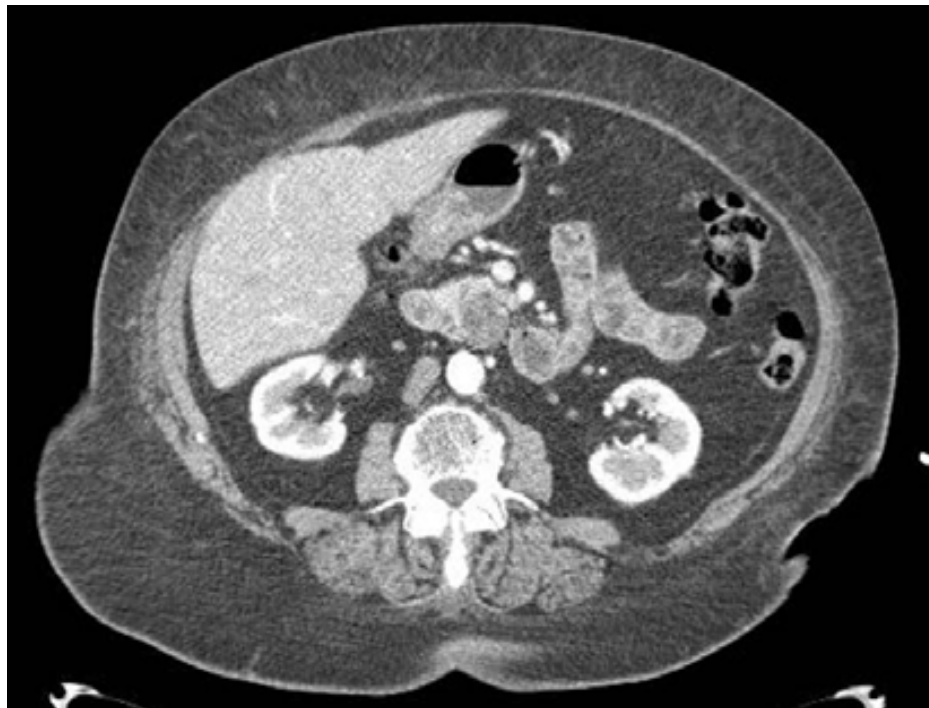


Figura 2: Imagen obtenida mediante tomografía computarizada de una neoplasia quística mucinosa del proceso uncinado del páncreas.

Desde el punto de vista radiológico, la presencia de una pared engrosada con calcificaciones en “cáscara de huevo” y proyecciones papilares, la invasión vascular o la hiper-vascularización son hallazgos altamente sugestivos de malignidad (33,36). Microscópicamente, la presencia de tejido ovárico es necesaria para el diagnóstico de NQM (16,28).

La exactitud diagnóstica de la TC abdominal combinada con la RM abdominal en el diagnóstico de las NQM varía entre 43 y 84% (21). La EED aporta informaciones fundamentales no solamente mediante una mejor

caracterización de la morfología de la lesión (componentes sólidos o presencia de septos) si no también mediante la posibilidad de realizar un análisis del líquido contenido en el quiste (14). Una concentración de CEA mayor de 192 ng/MI, la presencia de mucina, una citología compatible y una concentración de amilasa reducida son típicas de las NQM (14,22,37).

Las NQM se consideran lesiones premalignas, con una tasa de progresión hacia la malignidad que varía del 6% al 51% en las diferentes series (16,31,32). Este dato apoya la resección quirúrgica en todos los casos, si el estado clínico del paciente lo permite (10,16,19,32). A pesar de ello, algunos autores defienden la posibilidad de realizar un tratamiento conservador mediante seguimiento estricto de pacientes con edad más avanzada, tumoraciones de tamaño reducido y en ausencia de signos sugestivos de malignidad en el estudio preoperatorio (9). Dada la prevalencia de localización de estas neoplasias en el cuerpo y la cola del páncreas, la pancreatectomía distal es la técnica más realizada para su resección (14). Otras técnicas utilizadas pueden ser la enucleación en lesiones de tamaño reducido y sin evidencia de malignidad (38), la pancreatectomía medial en lesiones del cuello pancreático (39,40) y la duodenopancreatectomía cefálica en las lesiones más proximales (2,32).

C. Neoplasia intraductal papilar mucinosa

Las NIPM son neoplasias caracterizadas por la proliferación de células productoras de mucina que forman papilas y que nacen del conducto pancreático principal o de sus ramificaciones (2,6,41,42). Representan el 1-5% del total de las neoplasias pancreáticas reseçadas en centros de referencia y el 25% de las neoplasias quísticas del páncreas (41,43). Se distribuyen de modo homogéneo entre sexos (43,44) y tienen predilección por la porción proximal de la glándula pancreática (19,41,43).

Además de la clasificación histológica de las NIPM citada previamente (6) (Tabla 1), estas neoplasias se pueden clasificar en base a los estudios de imagen y anatomopatológicos en 3 grupos según la afección sea del ducto principal, de sus ramas secundarias o mixta (16,43). Esta clasificación es de fundamental importancia para decidir el tratamiento apropiado, porque varios estudios han demostrado una progresión hacia la malignidad que oscila entre el 57 y el 92% para las neoplasias del ducto principal (16,43,45,46) y entre el 6 y el 46% para las neoplasias de las ramas secundarias (16,45,47). La tipología mixta, que incluye casi el 40% de las NIPM (2), se asocia a malignidad en aproximadamente 35-40% de los casos (41,43,48) y actualmente su manejo terapéutico se realiza siguiendo las mismas indicaciones que para las neoplasias del ducto principal (16). La evolución hacia la malignidad de estas lesiones parece seguir un patrón similar al del cáncer de colon (43,44,49), con progresión hacia varios grados de displasia, carcinoma in situ y carcinoma invasor, en un tiempo medio de 5 años (43). Las NIPM se asocian además a otros tipos de neoplasias en un 30% de los casos (41), siendo el colon el órgano de mayor riesgo (50).

Aproximadamente el 30% de los pacientes con NIPM son asintomáticos en el momento del diagnóstico, mientras el dolor abdominal representa el síntoma de presentación más frecuente en los casos restantes (41,43,44,48). Los síntomas relacionados con la pancreatitis aguda o crónica son frecuentes debido a la obstrucción del ducto pancreático principal con mucina (10,41). Algunos síntomas como la pérdida de peso, la ictericia o la diabetes se asocian más frecuentemente a malignidad, pero su ausencia no descarta la misma, dado que hasta el 40% de los pacientes con neoplasias invasivas no presentan síntomas al momento del diagnóstico (16,41,46).

En la TC las NIPM del ducto principal se presentan usualmente como una dilatación difusa o parcial del mismo ducto, normalmente mayor de 10 mm de diámetro, mientras las lesiones de las ramas secundarias se presentan

como quistes periféricos, frecuentemente múltiples, en comunicación con un conducto de Wirsung no dilatado (22,27,41) (Figura 3).



Figura 3: Neoplasia intraductal papilar mucinosa tipología mixta. Se pueden observar múltiples tumoraciones quísticas de la cabeza y del cuerpo del páncreas.

La RM es más sensible que la TC para detectar la comunicación de pequeñas lesiones con los conductos pancreáticos (51) y es un excelente medio diagnóstico para la caracterización morfológica de los quistes (22,41). La EED permite una visión más exacta de algunas características de las NIPM como la dilatación del Wirsung, las proyecciones papilares o los nódulos murales (52). El aspirado de la lesión es normalmente un líquido que presenta marcadores de la mucina, un CEA elevado (>192 ng/ml) y una amilasa alta (22). La citología mediante EED tiene una sensibilidad que varía entre el 68 y el 91% en el diagnóstico de malignidad de estas lesiones (48,53). Son signos de riesgo de malignidad en el estudio preoperatorio de las NIPM la afectación del

conducto principal, la presencia de nódulos murales, la presencia de calcificaciones, las lesiones sintomáticas o una citología positiva (41).

El tratamiento de las NIPM depende del riesgo de su evolución hacia la malignidad (41). En 2006 un grupo de expertos reunidos en la Universidad de Sendai, en Japón, estipularon las indicaciones de resección quirúrgica de los NIPM, basándose en las características morfológicas preoperatorias que permiten diferenciar los tumores con alta probabilidad de progresión hacia la malignidad (16). Según los “criterios de Sendai”, todos los pacientes que presentan una lesión del conducto principal o mixta deberían ser intervenidos mediante una resección pancreática del segmento glandular afectado por la neoplasia, si su estado clínico lo permite (16). Asimismo, las NIPM de ramas secundarias, asintomáticas, cuyo diámetro es menor de 3 cm, sin dilatación del conducto principal (menor de 10 o 6 mm según diferentes publicaciones) y sin signos radiológicos de riesgo (nódulos murales) pueden tratarse de manera conservadora mediante seguimiento radiológico (9,16,54). En las neoplasias multifocales (hasta el 40% de las NIPM de ramas secundarias (16)) cada lesión se puede tratar por separado siguiendo estos criterios de resecabilidad (41). No obstante, los criterios de Sendai han sido recientemente puestos en discusión debido en parte a la evidencia de que los supuestamente inocuos NIPM de ramasecundaria, sin evidencia de factores de riesgo, pueden albergar un carcinoma infiltrante hasta en el 24% de los casos (15) y que los diferentes tipos histológicos de NIPM (tubular o coloide) presentan un pronóstico vital muy diferente entre sí (55). Estos criterios fueron revisados en 2012 en la ciudad de Fukuoka (369). La tasa de recurrencia y supervivencia a los 5 años tras resección de las NIPM es del 8% y 77-100% respectivamente para los tumores no invasivos y del 50-60% y 30-75% respectivamente para los tumores invasivos (41,43,46,48,56).

D. Tumor sólido pseudopapilar (TSSP)

Se trata un de tumor sólido en el que se produce una esclerosis a lo largo de su eje vascular que causa isquemia, hemorragia y aparición de zonas quísticas intratumorales (10). Son lesiones raras que representan aproximadamente el 1% de todas las neoplasias del páncreas exocrino y afectan preferentemente a mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida (57,58). Actualmente, gracias a la evolución de las técnicas de imagen abdominal, el 50% de los TSSP son diagnosticados de forma accidental, mientras la otra mitad se presenta en la mayoría de los casos con dolor abdominal o sensación de masa epigástrica (58,59). El diagnóstico preoperatorio de los TSSP se consigue en aproximadamente el 50% de los casos (60,61) y se realiza en la mayoría de los casos mediante técnicas de imagen; siendo la TC el instrumento más utilizado (58). Estas neoplasias se presentan en la TC como lesiones bien definidas, con captación periférica del contraste y un contenido mixto sólido-quístico con regiones de hemorragia y necrosis (62).

Tanto la RM como la EED se utilizan para completar el diagnóstico morfológico de estas lesiones, mientras el uso del análisis citológico está todavía controvertido (10,58). Dado que la tasa de evolución hacia la malignidad de los TSSP estimada en la literatura es de 15% (6,63) y la tasa de curación tras resección quirúrgica es del 95% (57), la cirugía representa actualmente la base del tratamiento de estas neoplasias, también en presencia de metástasis a distancia, si éstas permiten su resección completa (58). Mediante la realización de exéresis pancreáticas convencionales o con preservación de órganos, se han conseguido tasas de resecciones R0 cercana al 100% en la mayoría de las series publicadas (57,58,60).

1.1.1.2 Neoplasias sólidas del cuerpo y de la cola del páncreas

Los grandes avances en las técnicas diagnósticas de imagen y su uso cada vez más frecuente en un amplio número de pacientes no sólo han permitido un aumento del diagnóstico de lesiones quísticas del páncreas, sino también de las lesiones sólidas del cuerpo y de la cola pancreáticas, antes de que estas se presenten clínicamente debido a la compresión de las estructuras adyacentes (64). Estas lesiones están constituidas en su mayoría por carcinomas ductales, seguidos por neoplasias endocrinas funcionantes o no funcionantes y metástasis pancreáticas de otros tumores (64).

La TC es el procedimiento diagnóstico de elección para estos tipos de neoplasias dado que permite diagnosticar el cáncer de páncreas y evaluar su resecabilidad con una sensibilidad/especificidad del 91/85% y 81/82% respectivamente en tumores mayores de 1cm de diámetro (65). Ni la RM ni la EED han demostrado ser más exactas en el diagnóstico morfológico de las lesiones sólidas del páncreas distal que la TC, pero se consideran instrumentos importantes para complementar la información obtenida (65-67). La obtención de material citológico mediante punción con aguja fina puede ayudar en el diagnóstico en los casos de duda, con una alta especificidad (100%) y una buena sensibilidad (80-90%), aunque dado el riesgo de complicaciones o de diseminación de la enfermedad a lo largo del trayecto de la aguja, esta técnica se utiliza únicamente cuando puede aportar información que haga variar el manejo posterior de la lesión estudiada (64,68,69).

En las series de casos más recientes, las neoplasias sólidas y quísticas del páncreas izquierdo representan, en igual medida, casi el 90% de las indicaciones de pancreatectomía distal, siendo la pancreatitis crónica una indicación actualmente muy poco frecuente (35,70-72).

A. Adenocarcinoma ductal del cuerpo y de la cola del páncreas

Es el tumor sólido del cuerpo y de la cola del páncreas más frecuente y representa aproximadamente el 15-25% de los adenocarcinomas pancreáticos (73,74). Este tipo de tumor se distribuye homogéneamente entre sexos y se presenta más frecuentemente en pacientes con una edad media incluida entre la sexta y la séptima décadas de la vida (64,75).

Se trata de un tumor muy agresivo y de rápida evolución. El 80% de los pacientes que se diagnostican debido a la presencia de síntomas relacionados con el tumor presentan metástasis y solo el 10-16% de ellos son candidatos para la resección quirúrgica de la neoplasia, que hoy en día representa el único tratamiento curativo de esta enfermedad (73,75-80). La supervivencia media de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pancreático, incluyendo todos los estadios, es de 20% y 4% al año y a los 5 años del diagnóstico respectivamente (42,81). Revisando retrospectivamente TC abdominales realizados más de 6 meses antes del diagnóstico clínico de cáncer pancreático por diferentes razones, se puede observar que el 20% de los pacientes diagnosticados clínicamente ya presentaba una lesión pancreática en el momento de la realización de la prueba diagnóstica, y que ésta era resecable en la mayoría de los casos (80,82).

La alta letalidad de esta neoplasia justifica los grandes esfuerzos realizados en las últimas décadas para estudiar la fisiopatológica que regula su evolución clínica. En 2004 un grupo de expertos internacionales desarrolló una clasificación de consenso de los dos principales precursores del adenocarcinoma de páncreas: los NPMI y las neoplasias pancreáticas intraductales (PanIN) (42). La progresión de estas lesiones premalignas a carcinoma infiltrante, similar a la descrita para el cáncer de colon, y sus bases biológicas han sido ampliamente documentadas y demostradas en las últimas décadas (42,80,83). Desafortunadamente, al momento actual, no están todavía disponibles marcadores moleculares que hayan demostrado su eficacia en

detectar pacientes afectos de adenocarcinoma pancreático en fases precoces de su evolución, permitiendo aumentar las tasas de reseccabilidad y por lo tanto de supervivencia (80,83).

Los síntomas de presentación del cáncer de páncreas distal se deben usualmente al crecimiento y al efecto compresivo del tumor, siendo el más frecuente el dolor, seguido de la pérdida de peso, la anorexia y de la diabetes de nueva instauración (75,80,84). Otras formas de presentación posibles son las pancreatitis de repetición debidas a la obstrucción del conducto de Wirsung, la trombosis venosa superficial y profunda y más raramente la paniculitis o la depresión (80).

Como se ha comentado con anterioridad, la TC representa la técnica de elección para el diagnóstico y el estadiaje del adenocarcinoma pancreático (80,85). La precisión de la TC para establecer criterios de reseccabilidad preoperatorios (ausencia de enfermedad a distancia y de infiltración arterial) se sitúa alrededor del 80% (86). La RM y la EED representan instrumentos valiosos para complementar la información obtenida por el TC abdominal, especialmente en los casos más complicados y para valorar la extensión local de la enfermedad (87), pero no se indican de forma rutinaria. A pesar de los grandes avances en la calidad de las técnicas de imagen preoperatorias, la laparoscopia diagnóstica tiene todavía un importante papel en el estadiaje de estos pacientes, permitiendo evitar laparotomías innecesarias en hasta un 30% de pacientes candidatos a cirugía curativa mediante técnicas de imagen (88-90). Recientemente la tomografía por emisión de positrones (PET) ha sido introducida en el estudio preoperatorio del cáncer de páncreas como un instrumento sensible para la detección de metástasis a distancia (91).

El tratamiento del adenocarcinoma de páncreas distal se basa fundamentalmente en su resección quirúrgica mediante esplenopancreatectomía distal asociada a una adecuada linfadenectomía (64,73,80). La cirugía laparoscópica de resección del páncreas distal por adenocarcinoma

es una técnica que actualmente se considera factible y segura en pacientes seleccionados (80,92). En el año 2003, Strasberg et al (93) describieron la esplenopancreatectomía radical modular anterógrada, una técnica de resección de neoplasias malignas del páncreas distal que intenta aumentar el porcentaje de negatividad del margen posterior de resección y la radicalidad de la linfadenectomía (descrita en el apartado 1.2 “Definición y técnica quirúrgica”).

El tratamiento con radio-quimioterapia neoadyuvante puede estar indicado en pacientes localmente irreseccables por afectación venosa y sin enfermedad a distancia o borderline (94). Aunque actualmente el tratamiento mediante quimioterapia adyuvante esté indicado en todos los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa por cáncer de la región cefálica del páncreas (80,95), hay escasa evidencia sobre sus beneficios tras resección del páncreas distal (96).

La supervivencia media tras cirugía curativa de cáncer del cuerpo o de la cola de páncreas es de 12 a 15,9 meses (73,75,76), siendo el tamaño tumoral, el grado histológico y la edad del paciente factores pronósticos de la supervivencia (73,75,97).

B. Tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP)

Los TNEP son neoplasias que se originan en el tejido embrionario endodérmico del que se desarrollarán posteriormente los islotes de Langerhans, formadas por células capaces de decarboxilar los precursores de las aminas aromáticas (células APUD) (98). Representan aproximadamente el 1-4% del total de las neoplasias del páncreas (99) con una incidencia de 1-1.5 casos por 100.000 habitantes/año (98). La edad media de presentación es de 51-56 años sin una clara diferencia de incidencia entre sexos (100) y pueden presentarse de forma esporádica o en el contexto de síndromes hereditarios como la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (NEMI), la enfermedad de Von Hippel Lindau, la Neurofibromatosis tipo I o la esclerosis tuberosa (64).

Los TNEP se clasifican clínicamente en funcionantes y no funcionantes según su capacidad de secretar hormonas peptídicas que provoquen un síndrome clínico reconocible (64,98). Los TNEP no funcionantes representan aproximadamente el 15-30% de todos los TNEP (98) y su diagnóstico es especialmente complicado dada la ausencia de síntomas característicos. Estas lesiones se identifican en la mayoría de los casos durante el estudio de un dolor abdominal inespecífico o de una obstrucción intestinal o biliar (101). Recientemente, la proporción de tumores no funcionantes ha aumentado debido al aumento del diagnóstico accidental de lesiones clínicamente silentes (64).

En general todos los TNEP se asocian a un diagnóstico tardío, presentando el 75% de los pacientes enfermedad metastásica hepática u ósea al momento de la primera consulta (102).

En la TC abdominal los TNEP se presentan como lesiones sólidas hipervascularizadas, siendo su sensibilidad directamente proporcional al tamaño de la neoplasia (103), situación que se repite también con la RM (104), mientras la EED ha demostrado ser una herramienta muy sensible en detectar tumores de un tamaño de hasta 0,2-0,5 cm de diámetro, especialmente si están localizados en la cabeza o en el cuerpo del páncreas (105).

La gammagrafía para receptores de la somatostatina (Octreoscan) es actualmente la prueba diagnóstica no invasiva más sensible para detectar este tipo de tumores, excepción hecha de los insulinomas, que expresan estos receptores solo en un tercio de los casos (106,107). Recientemente la PET que utiliza DOPA o 5-hidroxitriptofano marcados parece haber demostrado una sensibilidad igual o mejor de la escintigrafía para detectar los TNEP (108).

Los TNEP funcionantes se clasifican a su vez según la hormona excretada y el síndrome clínico que esta provoca. Los más frecuentes son los insulinomas, seguidos por los gastrinomas. Estos dos tipos representan

conjuntamente el 95% de los TNEP funcionantes, seguidos por glucagonomas, vipomas y somatostatatomas (64).

Insulinomas

A pesar de ser neoplasias raras, con una incidencia de aproximadamente 1-4 casos por 100.000 habitantes/año, los insulinomas constituyen aproximadamente el 70-80% de los TNEP funcionantes (109,110). Se presentan en la mayoría de los casos durante la tercera y cuarta décadas de la vida y tienen una ligera preferencia por el sexo femenino (59%) (110). La gran mayoría de los insulinomas son tumores únicos, de tamaño reducido (<2cm de diámetro) y benignos, con una distribución uniforme entre cabeza, cuerpo y cola del páncreas (64,98,110). Solamente el 3-5% de estos tumores se clasifican como malignos, en base a la presencia de metástasis hepáticas o invasión local, siendo más frecuentes en el contexto de pacientes afectados por el síndrome MEN (111).

En 1935 Whipple (112) describió la triada clásica de presentación de los insulinomas, que cursa con síntomas neurológicos de hipoglucemia, niveles bajos de glucemia al momento de la presentación de los síntomas y mejoría clínica tras la administración de glucosa. Los síntomas debidos a la hipoglucemia se pueden diferenciar entre adrenérgicos (palpitaciones, sudoración, temblor, etc) y neurológicos (cefalea, mareo, visión borrosa, somnolencia, etc) y su presencia en pacientes jóvenes o previamente sanos debe hacer sospechar la presencia de un insulinoma oculto en el diagnóstico diferencial. El diagnóstico de insulinoma se puede realizar mediante pruebas de laboratorio como el test del ayuno durante 24-72 horas y la medición de precursores de la insulina como el péptido-C, importante para establecer el diagnóstico diferencial (64,110,113).

La localización preoperatoria de estos tumores puede ser muy complicada dadas sus dimensiones reducidas y la inutilidad de la realización

del octreoscan mencionada previamente. Aunque la pancreatectomía distal “ciega” para resear un insulinoma que no ha sido posible ubicar previamente a la cirugía hoy en día ya no está justificada, a menudo puede ser imposible establecer la localización exacta de neoplasias con diámetro menor de 1 cm mediante pruebas de imagen convencionales. La sensibilidad de la TC abdominal es tan solo del 64% (103), mientras la RM ha demostrado una sensibilidad que varía entre el 85% y el 95% para la localización del tumor primario y de sus metástasis (114). La EED es un instrumento altamente sensible, sobre todo para los tumores localizados en la cabeza y en el cuello del páncreas (105), así como la angiografía combinada con la estimulación mediante calcio, poco utilizada en la actualidad dada su invasividad y su difícil realización (110). Por estas razones un gran número de insulinomas se diagnostican actualmente durante la intervención quirúrgica, mediante la exploración manual, y sobre todo mediante la ecografía intraoperatoria, que asegura una elevada sensibilidad y especificidad en manos de cirujanos expertos (115,116).

El tratamiento de elección de los insulinomas es la resección quirúrgica mediante enucleación o resección pancreática segmentaria según la localización y el grado de malignidad de la lesión (64,98). Tras resección quirúrgica completa la tasa de curación es del 94% y la supervivencia a los 10 años cercana al 100% (111,117).

Gastrinomas

A diferencia de los insulinomas, el 50-60% de los gastrinomas presenta características de malignidad y el 40% presenta metástasis a distancia en los primeros 7 años después del diagnóstico (64,98). Hasta en el 90% de los casos, estos tumores se localizan en el llamado “triángulo del gastrinoma” descrito por primera vez por Stabile en 1984 (118). Esta región está delimitada cranealmente por la confluencia del conducto cístico con el colédoco,

caudalmente por la unión de la segunda y tercera porciones duodenales y medialmente por la unión entre el cuello y el cuerpo del páncreas. Aproximadamente el 30-50% de estos tumores se localizan en el duodeno, siendo el páncreas proximal la región donde asientan con más frecuencia (98,119,120).

Zollinger y Ellison (121) describieron en 1955 el síndrome homónimo, caracterizado por la presencia de úlceras yeyunales proximales, hipersecreción gástrica y tumoración de los islotes del páncreas. En la actualidad se piensa que los gastrinomas son el factor etiológico de aproximadamente el 1% de los pacientes con enfermedad ulcerosa (64). Aunque los síntomas relacionados con la presencia de enfermedad ulcerosa péptica son todavía el cuadro de presentación más frecuente de este tipo de tumor, actualmente hay un gran incremento del porcentaje de pacientes asintomáticos, diagnosticados mediante técnicas de imagen realizadas por otros motivos (122)

El diagnóstico de los gastrinomas puede ser muy difícil y se basa en determinaciones bioquímicas para confirmar la hipersecreción de gastrina y en pruebas de imagen para la localización del tumor. Una concentración plasmática de gastrina mayor de 1000 pg/ml se considera generalmente diagnóstica de gastrinoma, mientras en los casos de duda (gastrinemia entre 100 pg/ml y 1000 pg/ml) se utiliza el test de la secretina para el diagnóstico diferencial con otras causas de hipergastrinemia. El reducido tamaño, especialmente de los tumores duodenales, hace a veces muy difícil su localización con las técnicas de imagen habituales. La TC y la RM abdominal son altamente dependientes del tamaño tumoral y a veces son útiles solo para detectar enfermedad metastásica (123). Dado que el 85-100% de los gastrinomas presenta receptores para la somatostatina, el octreoscan ha demostrado ser una herramienta muy útil para el estudio preoperatorio de este TNEP, con una sensibilidad más elevada que la combinación de TC y RM (124-126). La ecoendoscopia es actualmente una prueba diagnóstica de

fundamental importancia para la localización y el estadiaje de los gastrinomas, especialmente para observar su relación con estructuras contiguas y para tumores localizados en el páncreas proximal (64,127).

En 1960 se publicó la primera experiencia de resección de un gastrinoma pancreático, realizada en la Universidad de Birmingham, que consiguió la curación de un paciente que presentaba un síndrome de Zollinger-Ellison (128). Actualmente la efectividad del tratamiento médico de la hipersecreción ácida gástrica mediante inhibidores de la bomba de protones permite un control óptimo de la sintomatología relacionada con el síndrome de Zollinger-Ellison (129). Por otra parte la resección quirúrgica del tumor primario y, si resecables, de las metástasis a distancia es el único tratamiento oncológicamente curativo para estos tumores, y su influencia sobre la supervivencia de los pacientes ha sido ampliamente demostrada (120,130,131).

Glucagonomas

Los glucagonomas son tumores que prefieren el cuerpo y la cola del páncreas como localización primaria y clásicamente presentan un diámetro mayor de 4 cm en el momento del diagnóstico, a diferencia de la mayoría de los otros TNEP (64).

Desde el punto de vista clínico se presentan con síntomas resumidos en la literatura anglosajona como “4-d syndrome”: diabetes mellitus, trombosis venosa profunda (deep venous thrombosis), depresión y dermatitis (eritema necrolítico migratorio) (98).

El diagnóstico bioquímico se realiza detectando niveles elevados de glucagon en el plasma (>500 pg/ml), mientras la TC abdominal es habitualmente una prueba suficientemente sensible para detectar estos tumores de gran tamaño (98). Tras un adecuado aporte nutricional que a veces requiere el uso de nutrición parenteral total en los pacientes más caquécticos y del tratamiento farmacológico mediante octreotide (132), la resección

quirúrgica de estos tumores representa la única opción curativa (98). Desafortunadamente, dado que el diagnóstico con frecuencia es tardío y a pesar de su poca agresividad, la resección completa del tumor primario y de las metástasis es posible sólo en un 30% de los pacientes (133).

Vipomas

La secreción inadecuada de peptido intestinal vasoactivo (VIP) aumenta la actividad de la musculatura lisa intestinal, la secreción exocrina del páncreas y la secreción intestinal, provocando una pérdida intestinal de electrolitos que es la base de la diarrea secretiva que domina la clínica de presentación de estos tumores (64). El diagnóstico se confirma mediante la determinación de unos niveles elevados de hormona en la sangre. Las dimensiones normalmente elevadas del tumor al momento de su presentación hacen de la TC abdominal una prueba suficientemente sensible para su localización, que en el 72% coincide con la cola del páncreas (64,98). Más del 50% de los vipomas presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico (98,134).

El uso de análogos de la somatostatina se ha demostrado altamente efectivo en el control de la sintomatología gastrointestinal mientras el paciente es preparado para el tratamiento definitivo de la enfermedad, la resección quirúrgica (132,135). La pancreatectomía distal es la técnica quirúrgica de elección en la mayoría de los pacientes afectados por estos tumores, asociada o no a la resección de metástasis (64). En el caso de que la resección R0 de la neoplasia no sea posible hay que intentar una reducción de su volumen dada la alta efectividad del tratamiento con octreotide después de la cirugía (98).

Somatostatinomas

Los somatostatinomas son tumores extremadamente raros, que representan menos del 1% de todos los TNEP (64). Descritos por primera vez en 1977 por Ganda et al (136), los síntomas de presentación más frecuentes

son diabetes mellitus (60%), colelitiasis (70%) y esteatorrea (64,98). Se trata de tumores de gran tamaño en el momento del diagnóstico, que afectan sobre todo a la cabeza del páncreas (64). La TC abdominal es la prueba de localización de elección tras confirmar un elevado nivel hormonal en el plasma (98). A pesar de que más del 70% de estos tumores se asocian a metástasis a distancia en el momento de la presentación (137,138), su resección quirúrgica permite una supervivencia libre de enfermedad cercana al 100% en pacientes que no presentan enfermedad metastásica y del 60% en los que presentan metástasis (98,139).

Tumores neuroendocrinos no funcionantes

Son los tumores neuroendocrinos pancreáticos más frecuentes (140). Se trata de tumores que nacen de los islotes pancreáticos y no se asocian a un síndrome clínico relacionado con la sobreproducción hormonal (64). Habitualmente presentan un diámetro mayor de los tumores funcionantes en el momento del diagnóstico, dado que su manifestación clínica se debe a síntomas compresivos como el dolor abdominal o sensación de masa (64,100,141). Los tumores asintomáticos que se diagnostican accidentalmente mediante prueba de imagen realizada por otros motivos suelen ser más pequeños y asociarse con un menor riesgo de malignización y una supervivencia más prolongada (100). Estos tumores se distribuyen de forma homogénea en la glándula pancreática (142). El diagnóstico y el estadiaje preoperatorios se realizan mediante TC abdominal (64).

En una serie publicada por Solórzano et al (64) sobre 163 pacientes afectados por TNEP no funcionante, 101 de ellos presentaban enfermedad metastásica a distancia. Solo en 42 pacientes (26%) fue posible intentar una resección radical del tumor primario en ausencia de metástasis, y la supervivencia media fue de 2,1 años para los pacientes con enfermedad a distancia y 7,1 años para los pacientes sin enfermedad a distancia (142). Se

trata por lo tanto de tumores agresivos y con un pronóstico pobre en presencia de metástasis o de enfermedad residual tras la cirugía (64,141).

C. Metástasis pancreáticas

Las metástasis pancreáticas son poco frecuentes y representan aproximadamente el 2% de todas las lesiones malignas del páncreas (143). Las neoplasias primarias que con más frecuencia metastatizan al páncreas son el hipernefoma, el cáncer de colon, el melanoma y el sarcoma, aunque en la literatura se pueden encontrar casos descritos de metástasis pancreáticas de múltiples orígenes (64,143).

La mayoría de los pacientes que presentan este tipo de lesiones están asintomáticos (43%) o pueden presentar dolor abdominal (24%), ictericia (22%) o hemorragia gastrointestinal (10%) (143). El diagnóstico se realiza mediante TC o RM abdominal, siendo lesiones que captan ávidamente contraste, contrariamente a lo que hace el adenocarcinoma (144). El pronóstico de la metástasis del páncreas depende del tumor primario de origen; cuando este presenta una biología favorable como es el caso del hipernefoma y el cáncer de colon, la resección quirúrgica de las lesiones pancreáticas está indicada, pudiéndose alcanzar una supervivencia a los 5 años del 66% (144). Desafortunadamente los pacientes que presentan metástasis en el páncreas presentan habitualmente enfermedad neoplásica diseminada por lo que raramente son tributarios de resección quirúrgica curativa.

1.1.1.3 Otras indicaciones de pancreatectomía distal

A. Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria progresiva en la que el parénquima pancreático es destruido y sustituido por tejido fibroso, pudiendo llegar a provocar, en sus fases más avanzadas, malnutrición y diabetes (145). Histológicamente, la PC se presenta con una triada característica que se compone de infiltración por parte de células mononucleares, pérdida de ácinos y fibrosis, que inicialmente tienen una distribución parcheada y posteriormente se extienden a toda la glándula, independientemente de la causa inicial de la enfermedad (146).

La fisiopatología de la PC no ha sido todavía clarificada por completo y actualmente existen varias teorías que intentan explicar donde empieza la serie de eventos que conducen a la inflamación crónica y la destrucción glandular, de forma similar a la secuencia hepatitis-cirrosis hepática (147,148). La teoría más aceptada es aquella que apoya la evolución de la pancreatitis aguda repetida a la PC (149) y la investigación se centra en el estudio del daño acinar y ductal debido a diferentes factores (145). Entre estos factores destacan, en el 90-95% de los casos, el alcohol, la presencia de litiasis o la combinación de factores ambientales y genéticos que se resumen en la llamada pancreatitis idiopática, cuando se observa una población no afectada por fibrosis quística (145). En el 2-4% de los casos la PC tiene una causa inmunitaria debida a la expresión aberrante de antígenos leucocitarios humanos DR1 en las células ductales (150). En la Tabla 2 se resumen otras causas de PC.

Tabla 2: Factores etiológicos propuestos en el desarrollo de de pancreatitis crónica.

Tóxicos		
Extérnos	Endógenos	Infecciosos
Alcohol, tabaco, hidrocarburos, volátiles, fármacos (valproato, estrógenos, etc.)	Hipercalcemia, Hiperparatiroidismo, IRC, Hiperlipidemia	HIV, virus coxsackie, Echinococcus, Cryptosporidium
Genéticos	Mutaciones: <i>CFTR</i> , <i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i>	
Obstructivos	Cáncer, post-traumático, cicatricial	
Autoinmune		
Mixto	Litiasis, trasplante, radioterapia, vasculopatías	

La edad de presentación clínica de la PC varía según su etiología, siendo la quinta década de la vida para la PC de origen enólico, la segunda y la sexta para la idiopática y la sexta para la autoinmune (145,151). La sintomatología se puede dividir en 4 grupos principales: pancreatitis aguda recurrente (que típicamente persiste después de la realización de colecistectomía), dolor constante, síntomas debidos a complicaciones locales (pseudoquistes, obstrucción de órganos contiguos, trombosis vascular), o secuelas del fallo de la función exocrina o endocrina del páncreas (esteatorrea, malnutrición y diabetes) (145). El dolor es el síntoma principal de la PC en el 90% de los pacientes, siendo su origen multifactorial (152). Puede ser episódico o continuo, y acompañarse de otros síntomas como nauseas o vómitos. La intensidad del dolor debido a PC es tal que puede llevar a la desnutrición por anorexia o a la adicción a mórnicos (145).

En los pacientes cuya clínica de presentación y historia clínica son altamente sugestivos de PC, es suficiente identificar la presencia de

calcificaciones pancreáticas en la radiografía simple abdominal o en el TC para confirmar el diagnóstico (145). Alteraciones de la glucemia, hiperlipidemia, hipercalcemia, o elevación de los enzimas hepáticos son hallazgos en los análisis básicos de laboratorio que pueden ayudar en la identificación de la enfermedad. En los centros donde está disponible, el test de secreción duodenal tras estimulación con secretina ha demostrado la sensibilidad y especificidad más alta para la confirmación diagnóstica (145).

Las técnicas de imagen y endoscópicas como la TC, la RM, la colangiografía (con o sin estimulación mediante secretina), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la EED tienen un rol fundamental en diferenciar la etiología de la PC y en valorar la extensión de la afectación parenquimatosa y ductal (145,153-156). Desafortunadamente, dada la dificultad para diferenciar algunos casos de PC del adenocarcinoma ductal sobre PC, ocasionalmente el diagnóstico definitivo se obtiene mediante el análisis patológico de la pieza de resección quirúrgica (157).

Hace solamente una década la PC representaba la principal indicación para la realización de pancreatectomía distal (158). Actualmente la gran evolución del tratamiento médico y endoscópico de esta patología y de sus complicaciones, asociado a la identificación de la cabeza del páncreas como “marcapasos” de los episodios de PC han sido motivo de una drástica reducción en la realización de esta técnica quirúrgica para tal indicación (72,159,160). Clásicamente la cirugía en pacientes con PC se ha realizado para el control del dolor, siendo las 3 principales áreas de actuación la descompresión de los conductos pancreáticos, los procedimientos de denervación y las resecciones segmentarias glandulares (160). La realización de anastomosis pancreático-yeyunal ha demostrado ser más efectiva de la descompresión endoscópica para el alivio del dolor (161) y las técnicas de resección segmentaria de la cabeza pancreática con preservación duodenal parecen alcanzar resultados prometedores sin asociar alta morbilidad (162,163).

B. Traumatismos pancreáticos

Los traumatismos pancreáticos son una entidad poco frecuente, pudiendo ocurrir en el 5% de los pacientes con traumatismo abdominal cerrado, el 6% de pacientes con herida abdominal por arma de fuego y el 2% con herida por arma blanca (164,165). Con frecuencia los traumatismos del páncreas se asocian a lesiones de otros órganos abdominales como duodeno, hígado o bazo en los traumatismos cerrados y riñón, estómago, colon o estructuras vasculares en los traumatismos penetrantes (165,166). Estas lesiones “asociadas” representan la causa principal de la elevada mortalidad asociada con los traumatismos pancreáticos (hasta el 18-20%) y justifican porque pacientes que presentan un traumatismo de este órgano normalmente se clasifican con un Injury Severity Score (ISS) mayor de 27 puntos (166-168).

La gravedad y el manejo clínico de las lesiones pancreáticas dependen principalmente de la afectación del conducto pancreático principal (165,169). Una posible clasificación de estas lesiones con implicaciones sobre su tratamiento es la propuesta por la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) (Tabla 3)(170).

En general las lesiones de grado I y II se pueden tratar con métodos conservadores, drenaje quirúrgico o guiado por técnicas de imagen, mientras las lesiones de grado III o mayores necesitan de intervención quirúrgica y a menudo de resección del segmento de glándula afectado, dado que implican una lesión del conducto pancreático principal (165).

El diagnóstico de este tipo de lesiones es casi siempre tardío, debido a la escasez de síntomas clínicos característicos y puede conllevar a complicaciones como la sepsis de origen intrabdominal, la fístula pancreática o la pancreatitis aguda grave (165,171). Aunque la medición de la amilasa plasmática no haya demostrado ser ni sensible ni específica para localizar estas lesiones y hasta el 35% de los pacientes con una sección completa del

conducto principal puedan presentar unos niveles de amilasa normales (172), una elevación en un paciente con traumatismo abdominal hace obligatorio un estudio más detallado.

Tabla 3: Clasificación de las lesiones traumáticas del páncreas según la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) (170).

Grado	Lesión
I	Contusión simple
II	Contusión mayor o laceración sin pérdida de tejido ni afectación del conducto principal
III	Sección parenquimatosa completa o laceración con afectación del conducto distal a la vena mesentérica superior (VMS)
IV	Sección del conducto o laceración parenquimatosa mayor a la derecha de la VMS
V	Dstrucción de la cabeza pancreática

La TC abdominal representa la primera prueba de imagen que se realiza en pacientes hemodinámicamente estables en los que se sospecha un traumatismo pancreático (171). La visualización de una laceración parenquimatosa, de la sección del conducto principal, de un hematoma que circunda la cabeza del páncreas, de líquido en la retrocavidad de los epiplones o de un engrosamiento de la porción anterior de la fascia de Gerota son signos muy sugestivos de lesión, aunque la sensibilidad de esta prueba no parece superar el 68% (168). La CPRE es una prueba muy sensible y específica para detectar fugas de contraste debidas a lesiones incluso pequeñas del conducto pancreático, y además puede ser una modalidad terapéutica en determinados pacientes (173,174). Desgraciadamente esta prueba no se puede practicar en pacientes hemodinámicamente inestables, conlleva los riesgos de una técnica

invasiva y no está disponible en el contexto de emergencias en muchos centros (165). La colangiografía tras estimulación con secretina es otra prueba sensible en detectar lesiones del conducto de Wirsung y no invasiva, aunque presenta los inconvenientes de ser una prueba con un coste elevado y lenta en su realización (175).

En los pacientes hemodinámicamente inestables debido a la presencia de otras lesiones o con una alta sospecha a pesar de las pruebas diagnósticas negativas, el diagnóstico definitivo se consigue mediante la laparotomía exploradora (165). En el caso de lesiones menores del parénquima pancreático (grado I o II) o de lesiones mayores asociadas a lesiones de otros órganos que obligan a la realización de una cirugía de “control de daños”, la colocación de drenajes aspirativos cerrados es la actitud aconsejada en la mayoría de estudios (165,169,176). La pancreatectomía distal se realiza en el caso de lesiones mayores del cuerpo o de la cola del páncreas (mayoritariamente grado III), pudiéndose intentar la preservación esplénica en los raros pacientes que no asocian lesiones de los vasos del bazo y permiten un tiempo quirúrgico más prolongado (165,169,177).

1.1.1.4 Definición, historia y técnica quirúrgica de la pancreatectomía distal

El término pancreatectomía distal incluye las resecciones quirúrgicas de las porciones del páncreas hasta el límite definido medialmente por la vena mesentérica superior (158,178). Se define pancreatectomía corporocaudal la resección del cuerpo y de la cola del páncreas mediante transección glandular a nivel del cuello.

La cirugía del páncreas y sus resultados iniciales se asocian claramente a la dificultad de acceso de este órgano, situado profundamente en la cavidad abdominal y rodeado de estructuras nobles y extremadamente frágiles. No sorprende por lo tanto que haya que esperar hasta finales del siglo XIX y principios del siglo XX para encontrar descripciones de las primeras resecciones pancreáticas. Hasta este momento, las escasas y no muy positivas experiencias de manejo quirúrgico de enfermedades del páncreas se limitaban casi exclusivamente al drenaje de lesiones quísticas. En las últimas décadas del 1800 y las primeras del 1900 coincidieron por un lado las figuras de grandes cirujanos como Billroth, Trendelenburg o Mayo, y por el otro los comienzos de las técnicas de anestesia general; factores que permitieron establecer las bases de la cirugía pancreática actual (179). La pancreatectomía distal, gracias a su mayor accesibilidad anatómica y al mejor estado preoperatorio de los pacientes con lesiones distales, que no producían ictericia, era la técnica por la que empezar.

La paternidad de la primera pancreatectomía distal realizada y descrita es discutida, y en la contienda están dos de las figuras más importantes de la historia de la cirugía moderna.

En 1882 Friedrich Trendelenburg, entonces profesor de Cirugía en la Universidad de Bonn, realizó la resección de un tumor de origen desconocido que incluyó la exéresis del bazo y de la cola del páncreas. La experiencia fue descrita cuatro años más tarde por su asistente Oscar Witzel. Solo dos años más tarde Theodor Billroth realizó una esplenopancreatectomía para reseccionar un sarcoma esplénico (179). Las experiencias posteriores de resecciones pancreáticas fueron muy esporádicas (solo hay 11 casos documentados y ninguna serie de más de dos casos) hasta principio del siglo XX, cuando Finney en Baltimore y Mayo en Rochester, describieron la técnica quirúrgica y reportaron las primeras series de casos observando la supervivencia de 9 pacientes sobre 17 intervenidos mediante esta técnica (158,179,180).

El primer paso en la realización de una pancreatectomía distal es la disección coloepiploica para abrir ampliamente la transcavidad de los epiplones. La sección del ligamento gastroesplénico y de los vasos cortos permite la liberación de la curvatura mayor gástrica y el desplazamiento craneal del estómago y caudal del colon, obteniendo una exposición completa de la cara anterior de la glándula. Posteriormente se identifica, disecciona y secciona la arteria esplénica en su origen del tronco celíaco. Tras diseccionar el peritoneo del borde superior e inferior del páncreas a nivel del istmo se disecciona el espacio entre la cara posterior del páncreas y la vena mesentérica superior a este nivel. Se colocan dos puntos de tracción en cada lado de la línea de sección del parénquima pancreático y se procede a la transección pancreática mediante la modalidad elegida. Se disecciona y liga la vena esplénica en su origen. Posteriormente se puede proceder a la movilización del bazo mediante la sección de sus ligamentos, seguida de la liberación de toda la pieza quirúrgica en dirección latero-medial. Una alternativa puede ser empezar la disección medialmente liberando la cara posterior del páncreas del retroperitoneo hasta llegar al bazo. En ambos casos hay que tener cuidado en identificar y ligar la vena mesentérica inferior en su punto de entrada en la vena esplénica (181,182).

La pancreatectomía distal con preservación esplénica se puede realizar manteniendo los vasos esplénicos o utilizando la arcada gastroepiplóica y los vasos gástricos cortos como soporte vascular del bazo (Figura 4).

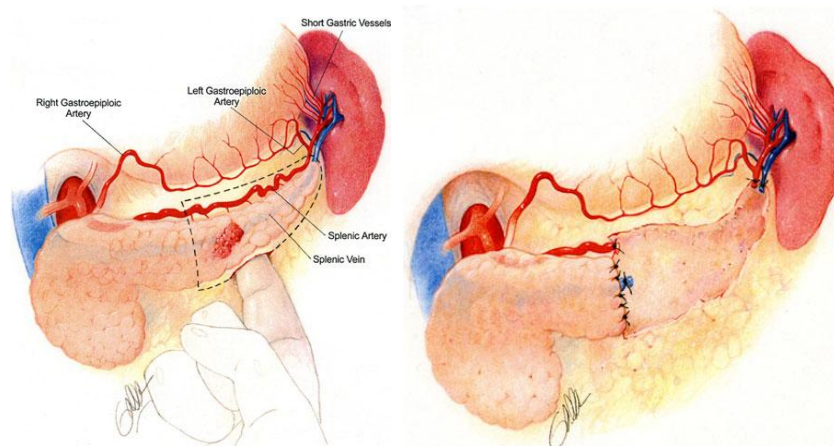


Figura 4: Ejemplo de pancreatectomía distal con preservación esplénica y ligadura de los vasos esplénicos.

En el primer caso hay que proceder a la disección de la vena esplénica de la cara posterior del páncreas mediante sección de los múltiples colaterales de esta última que entran en la glándula, siempre de derecha a izquierda, hasta llegar al hilio esplénico y posteriormente realizar la separación del borde superior de la glándula de la arteria esplénica (181,182). En el segundo caso, descrito inicialmente por Warshaw en 1988 (183), hay que tener extremo cuidado durante la disección coloepléica inicial en no seccionar la arcada gastroepiplóica y los vasos gástricos cortos. Luego se entra en la transcavidad de los eplones exteriormente a los vasos gastroepiplóicos y se disecciona el páncreas muy cerca de su borde superior, todo ello con el objetivo de no comprometer la vasculatura residual del bazo.

En 2003, Strasberg et al (93) describieron la esplenopancreatectomía anterograda modular radical (RAMPS), una nueva técnica de resección pancreática para neoplasias malignas del páncreas distal, que intenta obtener una mayor radicalidad oncológica mediante una disección más posterior del plano retroperitoneal y una linfadenectomía más extensa. En esta intervención

se realiza una linfadenectomía de los ganglios portales, del tronco celíaco hasta la arteria hepática propia y de los paraaorticos hasta el origen de la arteria mesentérica superior. La disección retroperitoneal puede realizarse anteriormente a la glándula suprarrenal izquierda (disección anterior), o posteriormente a la misma, incluyéndola en la pieza quirúrgica (disección posterior). De esta manera el plano posterior de disección queda delimitado por las venas renal y suprarrenal en la disección anterior (Figura 5) o por la arteria renal y los pilares diafragmáticos en la disección posterior. La seguridad de esta técnica ha sido validada por diferentes estudios prospectivos (184,185), pero su ventaja en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global con respecto a las técnicas de resección habitual no ha sido demostrada mediante estudios prospectivos aleatorizados.

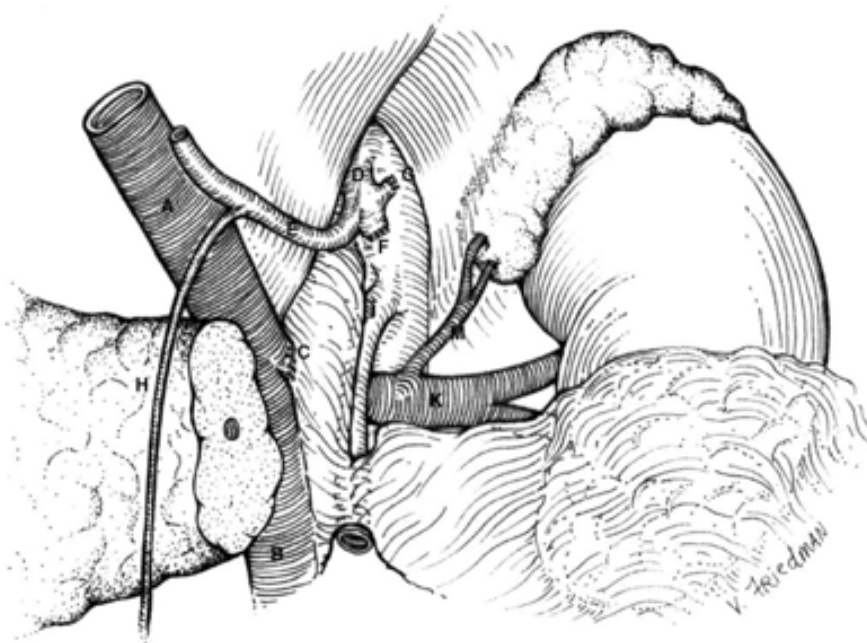


Figura 5: Esquema del lecho operatorio tras realización RAMPS con disección anterior a la glándula suprarrenal. A: vena porta; B: vena mesentérica superior; C: muñon de la vena esplénica; D: tronco celíaco; E: arteria hepática común; F: muñon de la arteria esplénica; G: muñon de la arteria gástrica izquierda; H: arteria gastroduodenal; J: arteria mesentérica superior; K: vena renal izquierda; M: vena suprarrenal (93).

1.1.1.5 Pancreatectomía distal laparoscópica

Las primeras experiencias en cirugía mínimamente invasiva del páncreas se realizaron en los años 90 (186). Inicialmente este tipo de acceso quirúrgico fue utilizado como una herramienta diagnóstica para evidenciar la presencia de invasión tumoral a distancia y ahorrar al paciente una laparotomía inútil (187,188). En los años anteriores al desarrollo de las modernas técnicas de imagen abdominal este tipo de exploración permitía un cambio en la decisión terapéutica en hasta el 30% de los pacientes con carcinoma del páncreas (189). Actualmente algunos grupos, como el del Sloan Kettering Memorial Hospital de Nueva York, utilizan rutinariamente la laparoscopia diagnóstica preoperatoria en pacientes que presentan un CA 19-9 elevado (77).

Las primeras pancreatectomías distales asistidas por laparoscopia fueron realizadas por Sussman (190) y Gagner (191) en 1996. Desde entonces la pancreatectomía distal laparoscópica (PDL) ha experimentado una difusión muy rápida siendo actualmente el procedimiento laparoscópico realizado con más frecuencia sobre el páncreas (186). A pesar de las dificultades debidas al complejo acceso a la región retroperitoneal, a la cercanía con estructuras vasculares mayores y a la potencial gravedad de las complicaciones postoperatorias, la PDL presenta la importante ventaja de no necesitar la realización de anastomosis pancreato-intestinales, por lo que su difusión ha sido mucho mayor que la de la duodenopancreatectomía mínimamente invasiva (186,192,193).

Durante los últimos 5 años hemos asistido a una proliferación exponencial de trabajos que describen las experiencias de centros de alto volumen en la realización de PDL sobre un número cada vez más elevado de pacientes. A estos hay que añadir la información obtenida mediante múltiples meta-análisis comparativos entre el abordaje abierto y el laparoscópico (6

publicados solo durante el año 2012). Aunque ninguno de estos trabajos sea un estudio comparativo aleatorizado que pueda efectivamente demostrar las ventajas para los pacientes derivadas del abordaje laparoscópico, cada vez más grupos están adoptando la cirugía mínimamente invasiva como el estándar para la resección de lesiones del páncreas izquierdo.

Kooby et al (70) publicaron en 2008 un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 159 pacientes intervenidos mediante PDL entre los años 2002 y 2006. Los resultados de la cirugía se compararon con un grupo control similar en términos de edad, ASA preoperatorio, tamaño de la porción de páncreas resecado, tamaño del tumor y diagnóstico final. Los autores concluyeron que la PDL está asociada con unas menores pérdidas hemáticas intraoperatorias, una tasa de complicaciones postoperatorias menor, una estancia hospitalaria más corta y un mayor número de pancreatectomías con preservación esplénica. La tasa de fístulas postoperatorias fue parecida entre los dos grupos (aunque los autores no utilizaron la definición del ISGPF). La limitación más importante de este estudio es obviamente la falta de aleatorización y el riesgo de sesgo de selección que esta conlleva.

El grupo de la clínica Mayo de Rochester (194) publicó en 2010 otro estudio comparativo caso control no aleatorizado entre abordaje laparoscópico y abierto en PD (100 pacientes en cada grupo). Los dos grupos fueron apareados según la edad, el porcentaje de patología maligna y el tamaño de la pieza. En este estudio los autores confirmaron la disminución de las pérdidas hemáticas intraoperatorias y de la estancia hospitalaria mediante el abordaje laparoscópico, pero no hubo diferencias entre grupos en la tasa global de complicaciones postoperatorias ni de FPP utilizando la definición del ISGPF.

El grupo del Sloan Kettering Memorial Hospital de Nueva York (195) no tardó en publicar su propia experiencia en PDL. En los años comprendidos entre 2003 y 2009 realizaron 107 PDL (de las cuales el 30% se convirtieron a cirugía abierta) y 236 resecciones abiertas. Tanto la comparación entre estos

dos grupos como la comparación de dos subgrupos apareados según edad, diagnóstico anatomopatológico y tamaño tumoral confirmaron la disminución de las pérdidas hemáticas intraoperatorias y de la estancia hospitalaria en el grupo de laparoscopia.

En 2011 Song et al (196) publicaron un estudio retrospectivo de la serie más larga de PDL realizada hasta el momento, incluyendo 359 pacientes consecutivos. Los autores no comentaron la cantidad de pérdidas hemáticas intraoperatorias, pero resaltaron una estancia media postoperatoria de 8 días, una tasa de FPP según la definición ISGPF del 27,9% (6,9% clínicamente significativas), una tasa de preservación esplénica del 49,6% y una media de 10,3 ganglios resecaos en pacientes intervenidos por enfermedad maligna. Los autores concluyeron que la PDL es un procedimiento seguro y que se realiza con una frecuencia cada vez mayor.

El proliferar de series de casos cada vez más amplias y la ausencia de estudios comparativos aleatorizados, ha seguramente estimulado la comunidad quirúrgica en buscar una evidencia científica sobre la que basar el aumento exponencial del uso del abordaje laparoscópico para las resecciones del páncreas izquierdo. Esta evidencia se ha intentado conseguir mediante la realización de meta-análisis.

En 2011 Nigri et al (193) publicaron un meta-análisis comparando los resultados de PDL realizada sobre 349 pacientes comparados con 380 pacientes intervenidos mediante abordaje abierto. De los 10 estudio incluidos en el análisis, ninguno era un estudio aleatorizado. Los autores asociaron la cirugía mediante abordaje abierto a una mayor tasa de pérdida hemáticas intraoperatorias, mayor tasa de complicaciones como infección de herida y fístula y a una más larga estancia hospitalaria.

Después de este trabajo inicial, durante el año 2012, se han publicado 6 nuevos meta-análisis de comparación entre los dos abordajes (197-202). En estos trabajos no hay datos derivados de estudios aleatorizados, por lo que el

riesgo de errores sistemáticos a la hora de sacar conclusiones es muy alto. A pesar de ello el número de individuos incluidos en los meta-análisis ha alcanzado cifras muy elevadas (773 pancreatectomías laparoscópicas y 1041 abiertas en el trabajo de Venkat (201) y 805 laparoscópicas comparadas con 1130 abiertas en el trabajo de Sui (199)). En conjunto, estos seis trabajos evidenciaron una disminución de las pérdidas hemáticas intraoperatorias, un aumento de pancreatectomías con preservación esplénica y una menor estancia hospitalaria obtenidos gracias al abordaje laparoscópico. Ninguno de los trabajos pudo demostrar una disminución en las tasas de FPP en el grupo de cirugía mínimamente invasiva. Hay que recordar que habitualmente la cirugía laparoscópica ha sido empleada para reseca tumores de menor tamaño y con una sospecha de malignidad menor (202).

La experiencia sobre el uso de la laparoscopia para la exéresis de tumores malignos del páncreas distal es todavía muy escasa y basada sobre series reducidas de pacientes, por lo que no se pueden al momento traer conclusiones definitivas sobre su eficacia, cuando esta se compara con la cirugía convencional (186). Recientemente Kooby et al (92) compararon los resultados de la realización de PDL realizada en 23 pacientes afectos por adenocarcinoma ductal con un grupo de control no aleatorizado de pacientes en los que se realizó cirugía abierta, sin encontrar diferencias en el número de ganglios resecaos, tasa de márgenes positivos y supervivencia media (con un seguimiento medio de 10 meses).

1.1.1.6 Métodos de transección parenquimatosa y cierre del remanente pancreático

En 2004, Knaebel et al (203), de la Universidad de Heidelberg, realizaron una revisión sistemática de los artículos publicados en la literatura científica entre 1966 y 2004 sobre cierre del remanente pancreático tras pancreatectomía distal, encontrando un total de 262 trabajos. De ellos solo dos eran ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron los mínimos requerimientos metodológicos para ser incluidos en la revisión. Los autores concluyeron que no había suficiente evidencia que demostrara la superioridad del uso de una técnica de cierre con respecto a las otras.

Esta gran cantidad de publicaciones pone de manifiesto por un lado la persistencia de una tasa de fístulas pancreáticas postoperatorias invariada en las últimas dos décadas, y por el otro lado el gran empeño con el cual la comunidad científica intenta encontrar una solución al problema mediante el uso de nuevas tecnologías y nuevas técnicas quirúrgicas.

La persistencia de altas proporciones de fístulas postoperatorias a pesar del uso de suturas, grapadoras o del cierre selectivo del conducto pancreático ha justificado la búsqueda de nuevos mecanismos de sellado del remanente mediante oclusión con pegamentos, parches heterólogos o autólogos (yeyunales o gástricos), dispositivos de refuerzo de las suturas mecánicas, diferentes técnicas de drenaje del conducto pancreático principal y métodos de sellado térmico como los asistidos por ultrasonidos o radiofrecuencia.

La magnitud y la actualidad del problema de la FPP tras PD se puede deducir fácilmente de la tabla 4, donde se observa como a los 2 estudios aleatorizados realizados sobre transección parenquimatosa en PD antes del 2009 se han añadido otros 6 solamente en los últimos 3 años, y se conoce la

existencia de otros 3 trabajos más que actualmente están en fase de reclutamiento. Asimismo es muy interesante observar como solo en uno de los estudios aleatorizados realizados hasta el momento, los autores consiguieron demostrar una reducción de la tasa de FPP mediante el sistema de transección y cierre parenquimatoso propuesto.

Tabla 4: Ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta el año 2012 sobre métodos de transección y cierre del parénquima pancreático en PD.

N: numero paciente incluidos en el estudio. US: ultrasonidos

§: P<0,05. *no utiliza definición ISGPF

Autor	Año	Método de transección	N	Tasa FPP
Bassi	1999	Sutura manual	14	33
		Sutura mecánica	15	14*
Suzuki	1999	Sutura manual + ligadura ducto	31	25.8
		Disección US + ligadura ductos	27	3.7§*
Olah	2009	Sutura mecánica	35	20
		Sutura mecánica + parche yeyunal	35	8.5
Diener	2011	Sutura manual	175	37
		Sutura mecánica	177	36
Montorsi	2012	Sutura manual/mecánica	130	68
		Sutura manual/mecánica + parche de fibrina	145	62
Carter	2012	Sutura manual/mecánica	51	20
		Sutura manual/mecánica + parche lig. falciforme + pegamento fibrina	50	20
Hamilton	2012	Sutura mecánica	46	56.5
		Sutura mecánica + refuerzo línea grapas	54	38.8
Frozanpor	2012	Sutura mecánica	27	37
		Sutura mecánica + drenaje transpapilar remanente	24	50

A. La controversia entre sutura manual y sutura mecánica

Tradicionalmente el cierre del remanente pancreático se realizaba mediante sutura continua manual con o sin ligadura selectiva del conducto de Wirsung (178,204). El nacimiento y gran desarrollo ergonómico y funcional de las suturas mecánicas ha condicionado su creciente uso en la cirugía pancreática a partir de los años setenta (178,205,206). En la última década hemos asistido a una mayor difusión de este método de transección probablemente en relación a la propagación de las técnicas laparoscópicas de resección pancreática y por la dificultad de realizar una sutura manual mediante este tipo de abordaje (186).

A pesar de ser los dos métodos habituales para el cierre del remanente pancreático en la actualidad, sorprende encontrar en la literatura únicamente dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan el uso de grapadoras mecánicas con la sutura parenquimatosa manual. El primer trabajo, publicado por Bassi et al en 1999 (203,207), parecía favorecer el cierre mediante sutura mecánica, sin llegar a la significación estadística (prevalencia de fístula postoperatoria del 14% con cierre mediante sutura mecánica y del 33% mediante sutura manual), aunque la fiabilidad de estos resultados se pone en discusión por el número reducido de pacientes incluidos en cada grupo y la ausencia de descripción de la técnica de aleatorización (203). El segundo trabajo, publicado en 2011 (208), es un estudio multicéntrico europeo realizado sobre 352 pacientes. En este estudio los autores no encontraron diferencias significativas en la proporción de fístula pancreática ni otras complicaciones a los 30 días del postoperatorio comparando los dos métodos de cierre, siendo la proporción de fístula del 32% para las grapadoras mecánicas y del 28% para el cierre manual.

Recientemente Zhou et al (209), con la intención de actualizar los datos recogidos en 2005 por Knaebel (203), realizaron un nuevo meta-análisis comparando las dos técnicas de cierre. De los 16 estudios incluidos solo uno era un ensayo clínico aleatorizado (207) y los 15 restantes eran estudios

observacionales, con un total de 671 pacientes tratados mediante cierre mecánico y 1615 pacientes tratados mediante sutura manual. Las tasas de fístula pancreática post-operatoria variaban entre el 0 y el 45,7%. Esta gran heterogeneidad en los resultados traduce la falta de una definición común de fístula post-operatoria en los estudios analizados hasta el año 2005. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando las dos técnicas de cierre, aunque declararon una tendencia favorable hacia el cierre mediante grapadora mecánica. Diener et al (210) incluyeron su propio estudio aleatorizado en un nuevo meta-análisis de comparación entre las dos técnicas que incluía 2466 pacientes. En este trabajo los estudios observacionales parecían favorecer el uso de grapadoras mecánicas, aunque este resultado no se confirmó mediante los estudios aleatorizados.

Aunque la evidencia científica disponible no pueda demostrar la superioridad de un método de cierre con respecto al otro, pone en evidencia la rapidez, comodidad y seguridad del cierre mediante grapadoras mecánicas (203,206). Posiblemente la adopción de la técnica de abordaje laparoscópica como referencia para la cirugía del páncreas izquierdo en los centros de alto volumen represente un factor fundamental para la gran difusión de las endograpadoras (186).

B. Cierre selectivo del conducto de Wirsung

A pesar de resultados discordantes, se ha puesto gran interés en la necesidad de localizar y ligar selectivamente el conducto pancreático previo al cierre del remanente, sobre todo si este último se realiza mediante sutura manual (203). En 2003, Bilimoria (178) publicó un trabajo retrospectivo sobre 126 pacientes donde se evidenciaba una disminución de la tasa de fístula pancreática tras ligadura selectiva del conducto de Wirsung. Estos resultados, si bien avalados por otros estudios (211), son contestados por algunos autores (212,213) y no han sido confirmados mediante estudios aleatorizados

prospectivos. En 2009 Nathan et al (213) publicaron, en un estudio retrospectivo, la serie más amplia de pancreatectomías distales realizadas hasta el momento en un único centro (704 pacientes), sin encontrar diferencias en las tasas de fístula post-operatoria dependiendo de la ligadura selectiva del conducto de Wirsung ni de la técnica de cierre utilizada.

C. Métodos de barrera: pegamentos, parches autólogos y heterólogos

El uso de sellantes de fibrina para recubrir la superficie del remante pancreático ha sido propuesto por Ohwada et al en 1998 (214) y por Suzuki et al en 1995 (215), en estudios no aleatorizados, con resultados favorables, aunque ambos trabajos presentaban una definición imprecisa de fístula pancreática y un alto riesgo de sesgo de selección debido a la importante proporción de pacientes intervenidos por neoplasia gástrica. Dos estudios aleatorizados realizados en Francia en 2003 (216) y en Italia en 1994 (217) compararon los resultados postoperatorios de diferentes técnicas quirúrgicas pancreáticas con y sin el uso de pegamentos, sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

En 1995, un grupo Japonés (370), propuso infiltrar el conducto pancreático principal mediante pegamento, tras realizar la sección del páncreas distal. Los resultados de los 51 casos realizados, todos pacientes afectados por neoplasia gástrica, fueron positivos, aunque los autores ligaban selectivamente el conducto pancreático principal y realizaban una sutura para cerrar el muñón distal.

En 2009, Olah et al (218) realizaron un estudio aleatorizado sobre un reducido número de pacientes comparando el cierre mediante sutura mecánica sola o reforzada mediante un parche seromuscular de yeyuno. Los resultados globales de complicaciones relacionadas con la cirugía parecían favorecer este segundo método aunque la tasa de fístulas clínicamente significativas fuera la misma en los dos grupos.

Otros autores han propuesto el refuerzo del cierre del muñón pancreático mediante recubrimiento con la pared gástrica (219,220), con el ligamento falciforme (221), con una combinación de sellante y omento (222) o con el ligamento redondo (223). Todos estos estudios refieren resultados positivos en términos de reducción de la proporción de fístulas postoperatorias, aunque se basan en técnicas a veces de difícil empleo, que se deben asociar a otros métodos de cierre como la sutura manual y realizadas sobre un número reducido de pacientes.

En 2012 se publicó un estudio aleatorizado italiano que comparaba la tasa de FPP tras realizar transección parenquimatosa mediante varios métodos, con o sin refuerzo mediante un parche de fibrina (224). Los autores observaron una tasa de FPP global del 62% en el grupo de pacientes tratados mediante refuerzo con parche y del 68% en el grupo control, sin diferencias significativas entre grupos (la tasa de FPP clínicamente significativa era respectivamente del 9 y 14%, también sin diferencias estadísticamente significativas).

Los resultados recientemente publicados de un estudio aleatorizado norte americano, donde se evaluaba la utilidad de recubrir el muñón del remanente pancreático con parche autólogo con ligamento falciforme y pegamento de fibrina tras su cierre mediante sutura manual o mecánica, confirman la no utilidad de estos métodos de barrera para la prevención de la FPP (225).

D. Refuerzo de la línea de grapas mediante materiales reabsorbibles

El refuerzo de la línea de grapas del cierre pancreático mediante material reabsorbible ha sido evaluado positivamente por varios autores en estudios no aleatorizados (226-229). Este tipo de refuerzo no requiere gestos añadidos que aumenten la dificultad de la técnica quirúrgica y es fácilmente aplicable en cirugía laparoscópica. En 2013, Jensen et al (230) publicaron un meta-análisis que evaluaba los resultados de 5 series de casos prospectivas y

5 retrospectivas realizadas entre 2007 y 2009, sin encontrar diferencias significativas en la prevalencia de complicaciones postoperatorias entre pacientes en los que se realizó refuerzo de la línea de grapas con material reabsorbible (n:234) o no (n:249). Sin embargo, el análisis por subgrupos, que incluía únicamente las series prospectivas, evidenció un aumento del riesgo de FPP en ausencia de refuerzo de la línea de grapas. Ninguno de los estudios incluidos en el meta-análisis era un trabajo comparativo aleatorizado. En 2012 el grupo del profesor Strasberg de Sant Louis (231), publicó un trabajo prospectivo y aleatorizado comparativo entre cierre del remanente pancreático mediante sutura mecánica con o sin refuerzo. En este estudio no hubo diferencias significativas entre grupos en el porcentaje general de fístulas pancreáticas postoperatorias, pero sí, a favor del cierre con refuerzo, en el análisis del subgrupo de pacientes que presentaron una fístula clínicamente significativa (grado B o C de la clasificación internacional (232)). Hay que resaltar, como posible factor de sesgo del trabajo, la presencia de una diferencia significativa en el Índice de Masa Corporal preoperatorio entre grupos (mayor en el grupo control), factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de FPP (233,234), y la peculiaridad de que casi la mitad de los pacientes en ambos grupos recibieron el alta hospitalaria antes de haber retirado el drenaje abdominal quirúrgico.

E. Métodos de drenajes del conducto pancreático

Algunos autores han propuesto el drenaje del muñón pancreático mediante anastomosis con un asa yeyunal desfuncionalizada (Y de Roux), presentando resultados favorables en estudios retrospectivos (235-239). Por supuesto ésta es una opción que aumenta considerablemente la dificultad técnica de la intervención, sobre todo mediante abordaje laparoscópico. Hay que considerar además el mayor riesgo que conlleva una fístula pancreática donde hay contacto entre líquido intestinal y pancreático, debido a la activación de los enzimas contenidos en este último (238). Actualmente en la universidad

japonesa de Wakayama se está llevando a cabo el primer estudio aleatorizado comparativo para comparar la tasa de FPP tras PD realizando anastomosis pancreato-yeyunal o cierre del remanente glandular (240).

El hipótesis de la relación directa entre riesgo de FPP y dificultad de drenaje glandular a través del conducto de Wirsung ha llevado diferentes autores a estudiar la efectividad del drenaje endoscópico del conducto pancreático, antes o durante el acto quirúrgico, para la prevención de esta complicación. Los resultados iniciales de series de casos y estudios retrospectivos han sido positivos y prometedores (241-245), hasta el punto de estimular la realización de 2 diferentes trabajos aleatorizados en Estados Unidos (246) y en Suecia (247). Desafortunadamente los resultados del estudio sueco han demostrado un aumento del riesgo de FPP asociado al drenaje endoscópico preoperatorio.

F. Los dispositivos de sellado térmico

Desde finales de la década de los 90 hemos asistido a un rápido incremento de comunicaciones y series clínicas sobre el uso de diferentes fuentes de energía para la ablación de tumores en órganos sólidos (248,249). Posteriormente se desarrollaron varios dispositivos que utilizaban dichas fuentes de energía térmica (principalmente radiofrecuencia y ultrasonidos) para la hemostasia quirúrgica y la transección parenquimatosa de órganos sólidos, en particular del hígado (250-255). Los resultados positivos de estas experiencias y la gran difusión de estos aparatos de coagulación han estimulado la curiosidad de diferentes grupos a nivel internacional sobre la posibilidad de su uso en cirugía del páncreas. El fundamento de uso de aparatos asistido por radiofrecuencia (RF) u otras fuentes de hipertermia para el sellado del remanente pancreático en la PD se basa en la posibilidad de alcanzar temperaturas suficientemente elevadas en el parénquima glandular para causar necrosis coagulativa, retracción de las fibras de colágeno y

secundariamente sellado de vasos y ductos (256-259). Además algunos de estos dispositivos podrían permitir la realización tanto del corte parenquimatoso como de su sellado, sin necesidad de gestos añadidos, facilitando enormemente la realización de la transección pancreática sobre todo mediante abordaje laparoscópico.

I- Ultrasonidos

La posibilidad de utilizar instrumentos de transección y sellado que utilizan la energía generada por los ultrasonidos para el sellado del remanente pancreático ha sido evaluada en trabajos experimentales sobre modelos animales (260,261) y en humanos (259,262-264). En 1999, Suzuki et al (259) evaluaron, en un estudio prospectivo aleatorizado, el uso de una herramienta de disección asistida por ultrasonidos (CUSA system; Cooper Medical Devices, Mountainview, California, EEUU) con resultados muy favorables. A pesar de representar uno de los pocos estudios aleatorizados sobre transección pancreática en PD este estudio presenta varias limitaciones. Primero, el dispositivo utilizado es un dispositivo válido únicamente para la disección parenquimatosa por lo que los autores ligaban sistemáticamente el conducto pancreático principal y los conductos secundarios durante la transección.

Además el estudio utiliza una definición de FPP menos estrictas que la posteriormente propuesta por el International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) y la mayoría de los pacientes fueron intervenidos con el diagnóstico de neoplasia gástrica (factor común a la mayoría de series japonesas sobre PD). Por lo tanto, y a pesar de ser, hasta el momento, el único trabajo aleatorizado sobre un método de resección parenquimatosa pancreática con resultados claramente positivos (Tabla 4), este estudio no ha tenido una gran repercusión posterior sobre la difusión del método utilizado. En 2001, Sugo et al (263) evaluaron, en un trabajo retrospectivo sobre un número reducido de pacientes, el uso de un dispositivo de transección y sellado

(Harmonic scalpel; Johnson & Johnson Medical, Ethicon, Tokyo, Japan). En este estudio los autores no identificaban ni ligaban el conducto pancreático principal durante la transección asistida por ultrasonidos y consiguieron una reducción significativa de la tasa de FPP. Matsumoto (264) evaluó los resultados obtenidos realizando la transección parenquimatosa mediante otro dispositivo (Coagulating shears, CS, Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, EEUU) en 5 pacientes sometidos a PD, objetivando 1 FPP. Otro grupo japonés (262) realizó un estudio sobre el uso de un dispositivo de disección (UAS; Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, EEUU) y posterior ligadura del ducto pancreático, incluyendo 8 pacientes intervenidos de PD de los cuales 2 presentaron FPP.

II- Dispositivos bipolares

La utilidad del uso de dispositivos bipolares asociados a energía electrotérmica ha sido evaluada recientemente en diversos estudios sobre modelos animales (265-267), en casos clínicos aislados (268) o en series de casos reducidas (269,270). Aunque la evidencia alcanzada mediante estos estudios es todavía escasa, estos instrumentos parecen conseguir un grado elevado de seguridad, asociado a la simplicidad de manejo necesaria para la cirugía laparoscópica. En un trabajo experimental sobre modelo porcino realizado por el grupo de la universidad de Heidelberg (266), se analiza la seguridad y eficacia de uno de estos dispositivos (LigaSure Impact device; Covidien, Boulder, CO, EEUU) con resultados prometedores que confirman la necesidad de ulteriores estudios clínicos.

III- Dispositivos asistidos por radiofrecuencia

En 2007, Truty et al (257) realizaron un estudio aleatorizado sobre modelo porcino comparando el cierre del remanente pancreático tras pancreatometomía distal mediante sutura manual o con un dispositivo (Tissuelink®; Salient Surgical Technologies, Portsmouth, NH, EEUU) que utiliza

la RF para la termocoagulación, asociado a goteo de solución salina para disminuir la temperatura del interfase entre la cabeza metálica del instrumento y el tejido. Los autores demostraron una significativa reducción en la tasa de fístula pancreática en el grupo de animales tratados mediante RF.

Hanly y colaboradores (257), también utilizaron el modelo porcino comparando la eficacia de diferentes métodos de transección y cierre parenquimatoso en PD laparoscópica (PDL): el cierre mediante endograpadora convencional, mediante un dispositivo asistido por ultrasonidos y con un prototipo de endograpadora conectada a una fuente de RF. No se observaron FPP en los grupos de cierre realizados mediante ultrasonidos, mientras los grupos de endograpado convencional y asociado a RF presentaron 1 caso de FPP respectivamente (33% de FPP en cada grupo).

En 2010, Fronza (271) describió su experiencia, no del todo positiva, en el uso de otro dispositivo asociado a radiofrecuencia (Habib 4x, Angiodynamics, Queensbury, NY, EEUU) para el sellado del remanente pancreático tras PDL en 14 pacientes. De ellos 4 pacientes presentaron una fístula clínicamente silente (28%) y 2 una fístula de grado B o C según la definición del ISGPF (14%) (232).

Posteriormente, el grupo de Blansfield (256) realizó un estudio prospectivo sobre 29 pacientes intervenidos de PD a los que la transección parenquimatosa se realizó únicamente mediante el dispositivo asistido por RF Tissuelink®. Los autores compararon estos resultados con los obtenidos en un grupo control histórico de 33 pacientes. Así se observó no solamente una disminución en la tasa de FPP (36 vs. 10%), sino también una reducción del tiempo operatorio y de las pérdidas hemáticas intraoperatorias en el grupo de casos. En este estudio 19 de los 29 pacientes fueron intervenidos por vía laparoscópica.

Rostas et al (272), evaluaron retrospectivamente los resultados obtenidos en 33 pacientes mediante el uso de una variación del dispositivo

asistido por RF y asociado a goteo de suero salino (Tissuelink® EndoSH 2.0™; Salient Surgical Technologies, Portsmouth, NH, EEUU) durante la realización de PDL asistida con la mano. Los autores observaron únicamente 3 FPP, dos de grado A y una de grado B.

Los resultados positivos obtenidos tanto en cirugía experimental como en series clínicas, han estimulado los investigadores de la clínica Mayo, en EEUU a iniciar un trabajo multicéntrico aleatorizado comparando la eficacia de sellado del remanente pancreático mediante dispositivo Tissuelink® o con grapado mecánico reforzado mediante material reabsorbible (273). Actualmente el estudio se encuentra en fase de reclutamiento.

1.1.2 Fístula pancreática postoperatoria (FPP)

Los avances en la comprensión de la fisiopatología del páncreas, en el cuidado pre y postoperatorio de los pacientes y en la técnica quirúrgica han permitido una importante disminución de la mortalidad relacionada con la pancreatectomía distal (35,203,213,274) que actualmente se estima entre el 3 y el 5% en los centros de referencia (203,213,232,237,275).

A pesar de estos datos positivos, la morbilidad postoperatoria persiste muy elevada, con tasas que oscilan entre el 30 y el 50% (35,209,232,237,274,275). Todos los autores coinciden en identificar la fístula pancreática postoperatoria como la principal causa de morbilidad después de cirugía pancreática, relacionándola con complicaciones a veces graves, aumento de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios (203,210,232). Los abscesos intra-abdominales, la infección de herida quirúrgica, el retraso en el vaciamiento gástrico, la presencia de hemorragias intra-abdominales postoperatorias precoces y tardías, las alteraciones respiratorias y la sepsis son algunas de las posibles consecuencias asociadas a la FPP (203,209,211-213,237). Asimismo se ha demostrado la asociación entre fuga del remanente pancreático e incremento de la mortalidad postoperatoria en series de casos realizadas en centros de alto volumen quirúrgico (213,276).

La FPP después de resección pancreática por enfermedad neoplásica parece además aumentar el riesgo y la rapidez de recidiva tumoral (277). Algunas fístulas pancreáticas pueden tardar hasta seis meses en resolverse (210). En el caso de fístulas sin gran repercusión clínica para el paciente, el diagnóstico puede resultar complicado y realizarse de forma tardía, hasta semanas después de la intervención quirúrgica, la retirada de los drenajes abdominales y el inicio de la ingesta oral (211).

Clásicamente se definía como fístula pancreática la fuga de líquido desde el remanente pancreático y la presencia de este líquido en la cavidad abdominal en forma de líquido libre o de colección (276). La concentración de amilasa en el líquido abdominal drenado, la cantidad del débito de los drenajes y su persistencia en el tiempo son los parámetros fundamentales para sospechar la presencia de una fuga pancreática (209,211).

Antes del 2005 la falta de una definición clara y común de esta complicación hacía imposible comparar resultados entre los distintos estudios con frecuencias que oscilaban entre 2 y 51% dependiendo de la definición utilizada (278). Una revisión bibliográfica realizada por Bassi et al (279) en 2004 encontró 26 definiciones diferentes de fístula pancreática, en la mayoría de los casos utilizadas únicamente por parte de sus propios creadores y sin trabajos posteriores de validación clínica.

Durante la última década se han realizado grandes esfuerzos en la búsqueda de una definición común y clínicamente reproducible de fístula pancreática postoperatoria (35,237,274,275). En 2005 el International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF), compuesto por 37 cirujanos especialistas en cirugía del páncreas, creó una definición simple y fácil de aplicar para la fístula pancreática (232). Esta definición fue validada posteriormente en trabajos prospectivos sobre un elevado número de pacientes (35,274,280,281). La ISGPF define la fístula pancreática postoperatoria como la presencia de cualquier cantidad de líquido drenado a través de un drenaje abdominal con una concentración de amilasa que supere a tres veces la concentración de amilasa normal en suero a partir del tercer día postoperatorio (232). Dada la posibilidad de incluir en esta definición tanto pacientes con una fuga asintomática como pacientes con una repercusión grave sobre su estado de salud, se decidió añadir un sistema de graduación basado en la repercusión clínica de la complicación. Según la definición original del trabajo de Bassi (232) el grado A define la "fístula transitoria", sin repercusión clínica. Este tipo de

fístula no debería requerir cambios en el manejo postoperatorio del paciente ni asociarse con un retraso en el alta hospitalaria. Típicamente no se observan colecciones o líquido libre en las pruebas de imagen realizadas. A pesar de ello en algunos trabajos de validación de la clasificación podemos observar como los pacientes afectados de una fístula que se clasificó como grado A presentaron una estancia hospitalaria más prolongada y mayor necesidad de tratamiento antibiótico que los pacientes sin fístula (35). Este grado de fístula se puede tratar en la mayoría de los casos únicamente mediante el mantenimiento más prolongado de los drenajes intra-abdominales (35,232).

El grado B se refiere a pacientes que necesitan alguna actuación terapéutica y se desvían del curso postoperatorio normal. Incluye la necesidad de dieta absoluta con nutrición parenteral o enteral mediante sonda, el uso de antibióticos o de análogos de la somatostatina. Las pruebas de imagen pueden evidenciar colecciones intra-abdominales o líquido libre y el paciente puede necesitar un retraso del alta hospitalaria o un reingreso precoz. En los trabajos clínicos de validación este grado de FPP ha demostrado estar asociado a un aumento de la estancia hospitalaria, de los costes hospitalarios, de la tasa de readmisiones y de otras complicaciones (35,280,281). Por último el grado C incluye aquellas fístulas que causan una repercusión grave sobre el estado clínico del paciente, con posibilidad de sepsis, fallo multi-orgánico o muerte y que requieren un manejo agresivo con ingreso en una unidad de cuidados intensivos, drenaje percutáneo de colecciones intra-abdominales o reintervención (232).

Posteriormente a su creación, la clasificación de la ISGPF ha recibido varias críticas sobre diferentes aspectos prácticos y teóricos. Una posible crítica se centra en la falta de diferenciación entre fallo de la anastomosis pancreato-digestiva tras duodenopancreatectomía cefálica y la fuga de líquido pancreático tras pancreatectomía distal, puesto que la primera implica la activación de los enzimas pancreáticos al contactar con el contenido intestinal,

asociándose de esta manera a mayor gravedad (282). Otro factor importante es la falta de inclusión en la clasificación de la ISGPF de complicaciones derivadas de la FPP como la hemorragia tardía o los abscesos intra-abdominales. Por último los detractores de esta clasificación han evidenciado el hecho que los pacientes que presentan fístula de grado A en realidad son pacientes que no presentan ningún tipo de cambio en el curso clínico postoperatorio, y por lo tanto no presentan una complicación como tal. Además la diferenciación de una FPP grado B o C es, a veces, muy difícil y se basa en límites poco definidos y subjetivos (282). A pesar de las críticas recibidas, hoy en día esta es la clasificación de FPP más utilizada en la literatura internacional, en todos los estudios sobre complicaciones postoperatorias tras pancreatomecía distal o cefálica y con un grado mayor de validación clínica en trabajos posteriores (35,186,208,213,274,281).

Otras clasificaciones dignas de mención por su alta difusión y su rigor científico son la clasificación realizada por las Universidades de Heidelberg y John Hopkins (283,284) y la adaptación de la clasificación de Dindo-Clavien publicada en 2007 por Strasberg (282). Esta última combina la subdivisión de Clavien de las complicaciones post-operatorias en cinco grados según su repercusión clínica (285) y la definición de Yeo et al (283) de fístula pancreática (presencia en los drenajes de más de 50 mililitros diarios de líquido con concentración de amilasa tres veces el valor normal de amilasa sérica, durante o después del décimo día post-operatorio) (282).

Varios autores han intentado identificar los factores de riesgo perioperatorios asociados con un aumento del riesgo de fístula pancreática (35,211,213,233,237,286-289). Aunque la mayoría de los trabajos se centran en factores relacionados con la técnica de cierre del remanente, algunos grupos han estudiado factores relacionados con el paciente o con otros aspectos de la técnica quirúrgica.

En un reciente estudio realizado por el Colegio Americano de Cirugía (233) sobre 2322 pacientes intervenidos de PD de forma programada, se evidenció una tasa de complicaciones postoperatorias a los 30 días del 28,1%. Los factores de riesgo para el desarrollo de dichas complicaciones y relacionados con el paciente fueron el sexo masculino, el sobrepeso, el tabaquismo, el uso de esteroides, la enfermedad neurológica, la sepsis preoperatoria, la hipoalbuminemia, la elevación de la creatininemia y la disminución del recuento plaquetario; mientras los relacionados con la cirugía fueron un tiempo quirúrgico prolongado y la necesidad de transfusión de hemoderivados. Desafortunadamente en este estudio no se hace referencia a la fístula pancreática como complicación independiente si no que se incluye en el grupo de las complicaciones infecciosas abdominales.

En 2009, Nathan et al (213) publicaron la serie más extensa de pancreatectomías distales hasta el momento realizada en un único centro, analizando los factores de riesgo relacionados con la FPP cuya prevalencia fue del 33%. El desarrollo de fístula se relacionaba con el uso de tabaco y la indicación de pancreatectomía distal por traumatismo o pseudoquiste pancreático. La diabetes demostró en este estudio un rol de protección frente al desarrollo de fístula mientras no había diferencias según la técnica de cierre del remanente empleada. Otros autores han confirmado el posible potencial protector de la diabetes y de la fibrosis pancreática en el desarrollo de fístula pancreática tras PD (287,290,291).

Un estudio realizado en el Massachusetts General Hospital sobre 462 pacientes sometidos a PD (234), puso de manifiesto como factores de riesgo de fístula pancreática un Índice de Masa Corporal (IMC) de más de 30 kg/m², el género masculino y la resección combinada de otros órganos. El IMC elevado ha sido confirmado como factor de riesgo para el desarrollo de fístula pancreática en múltiples estudios (212,234,288).

Utilizando una definición más restrictiva de fístula postoperatoria, Kleef et al (237) identificaron la edad del paciente, la duración de la cirugía y el uso de grapadoras mecánicas como factores de riesgo independientes. Hasta el momento solo el grupo de Belghiti en París (211) ha observado un aumento del riesgo de fístula realizando la transección a nivel del cuerpo del páncreas en lugar que en el cuello. Reeh et al (286) confirmaron en su serie el aumento del riesgo de complicaciones tras PD con una duración prolongada de la cirugía, resección multivisceral o uso de grapadoras mecánicas, sin encontrar relación entre estos factores y la frecuencia de fístula postoperatoria. El tiempo quirúrgico prolongado y la hipoalbuminemia fueron también identificados como factores de riesgo por Goh et al (35). Por lo que concierne la vía de acceso laparoscópica Weber et al (292), en un estudio concluido en 2009, confirmaron como factores de riesgo el sobrepeso, las pérdidas hemáticas y la longitud de la porción de páncreas resecada. Revisando la literatura disponible parece por lo tanto que el riesgo de FPP no se relacione tanto con el tipo de instrumento utilizado para el cierre del muñón cuanto más bien con la consistencia del páncreas. Un páncreas fibroso e indurado parece ser menos propenso a desarrollar una FPP que una glándula infiltrada de grasa y blanda.

Por lo que concierne la prevención del desarrollo de FPP en un reciente meta-análisis se demuestra que el uso rutinario de drenajes cerrados intrabdominales después de la realización de cirugía pancreática no parece prevenir la formación de fístulas ni anticipar su diagnóstico (293). En 2012 Gurusamy et al (294) publicaron el segundo meta-análisis de la Cochrane sobre la utilidad de la somatostatina y sus análogos, administrados perioperatoriamente, en la prevención de la FPP tras cirugía del páncreas. En este estudio, realizado sobre 19 ensayos clínicos aleatorizados que incluían 2245 pacientes, los autores pudieron observar una reducción significativa de la tasa de FPP global y de complicaciones postoperatorias en el grupo de pacientes tratados mediante análogos de la somatostatina. Sin embargo no se pusieron

de manifiesto diferencias en la mortalidad global ni en la morbi-mortalidad en el subgrupo de pacientes intervenidos realizándose PD.

A pesar de que la repercusión, a veces grave, de la FPP sobre el estado clínico del paciente haya sido ampliamente demostrada, la mayoría de los autores coinciden en tratar alrededor del 90% de los pacientes que presentan esta complicación mediante un manejo conservador, sin necesidad de una reintervención quirúrgica (211,275,295). Este alto porcentaje de tratamiento conservador efectivo se ha hecho posible en los últimos años gracias a los grandes avances en terapia antibiótica, soporte nutricional y sobre todo técnicas de radiología intervencionista.

En un paciente intervenido mediante resección pancreática, no solamente la calidad y cantidad del líquido contenido en los drenajes abdominales tiene que ayudarnos en el diagnóstico precoz de fístula, si no también cualquier desviación del curso clínico normal (275). El dolor abdominal, las náuseas o los vómitos y sobre todo cualquier signo de sepsis de origen intrabdominal deben hacer sospechar la presencia de dicha complicación (275). En la mayoría de los casos no es necesario realizar pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico de fístula, aunque la ecografía y la TC abdominal son herramientas muy útiles para establecer la presencia de colecciones intrabdominales (232).

El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente. Como se ha mencionado previamente, la gran mayoría de las fístulas pancreáticas se resolverán mediante un tratamiento conservador basado en el control clínico estricto, el aporte nutricional adecuado y, si es necesario, el drenaje (211,275,295). Algunos autores defienden mantener el paciente en dieta absoluta y realizar aporte nutricional mediante nutrición parenteral total (NPT) (276,296), mientras otros permiten el aporte oral por lo menos en paciente con débitos fistulosos bajos (211,290).

El tratamiento médico mediante análogos de la somatostatina está controvertido en estos pacientes (295). En 2012 Gans y colaboradores (297) realizaron un meta-análisis de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de la somatostatina y de sus análogos en el tratamiento de la FPP. Analizando los resultados de 7 trabajos que incluían 297 pacientes con fístulas gastrointestinales (109 de ellos con FPP), los autores no evidenciaron una mejoría en el porcentaje de cierre de las fistulas mediante el uso de dicho tratamiento. Uno de los estudios incluidos en el meta-análisis previamente citado, aunque no evidenciara una mejoría en el porcentaje de cierre de FPP, demostró una reducción del tiempo de cierre de 9 días así como una reducción del débito de la fístula (298).

De los pacientes que asocian algún síntoma clínico o signo de sepsis a la presencia de la fístula, la mayoría se podrá tratar mediante técnicas de radiología intervencionista como el drenaje percutáneo o reposicionamiento de drenajes previos (211,275,280,295); algunos pacientes se podrán beneficiar del drenaje del conducto pancreático mediante técnicas endoscópicas (211,275,295) y solo una pequeña minoría necesitará una reintervención quirúrgica (35,213). Habitualmente las causas más frecuentes de la necesidad de reintervención quirúrgica por FPP son la presencia de colecciones no alcanzables por radiología intervencionista, complicaciones asociadas graves como la hemorragia tardía no solucionable mediante angio-radiología o la sepsis grave (211,275). La técnica quirúrgica empleada para la resolución de estas complicaciones varía, dependiendo del cuadro presentado por el paciente, desde el desbridamiento de colecciones y colocación de drenajes hasta la pancreatectomía total (276).

1.2 Radiofrecuencia

1.2.1 Bases de la radiofrecuencia

La radiofrecuencia (RF) es un tipo de energía que forma parte del “espectro de ondas electromagnéticas”. Estas son ondas transversales que se originan por el movimiento oscilatorio en el espacio de partículas con un determinado potencial eléctrico y magnético (fotones), generando por lo tanto energía. Característica intrínseca de las ondas electromagnéticas es su capacidad de poder moverse a la velocidad de la luz en el espacio vacío, sin necesitar de un medio de propagación. El espectro electromagnético abarca múltiples tipos de energía, desde los Rayos gamma hasta la RF pasando por el espectro de la luz visible, las microondas, el láser etc. Estos tipos de energía se reparten dentro del espectro electromagnético según la frecuencia y la longitud de su onda (Figura 6).

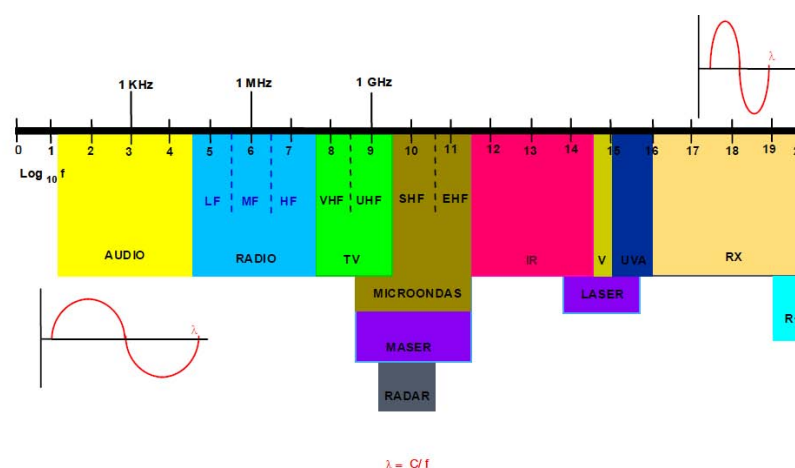


Figura 6: Espectro de las ondas electromagnéticas.

La frecuencia de una onda electromagnética es el número de oscilaciones que realiza con respecto a un punto fijo determinado en la unidad de tiempo y se mide en ciclos por segundo o Hertzios (Hz). Es una característica fundamental de las ondas electromagnéticas que, junto con la amplitud y la longitud, determina algunas propiedades importantes como su energía, su visibilidad y su poder de penetración. La longitud de la onda es la distancia que hay entre dos crestas de onda consecutivas siguiendo la dirección de su propagación (Figura 7). La amplitud de onda es la distancia que hay entre una cresta y un valle en dirección de la oscilación (Figura 7). La frecuencia y la longitud de onda tienen una relación inversa, por lo tanto a mayor frecuencia corresponde una longitud de onda menor. Asimismo las ondas con mayor frecuencia y menor longitud son las que presentan una energía y un poder de penetración más elevados. La RF ocupa la porción del espectro situada entre una frecuencia de 3 KHz y 300MHz.

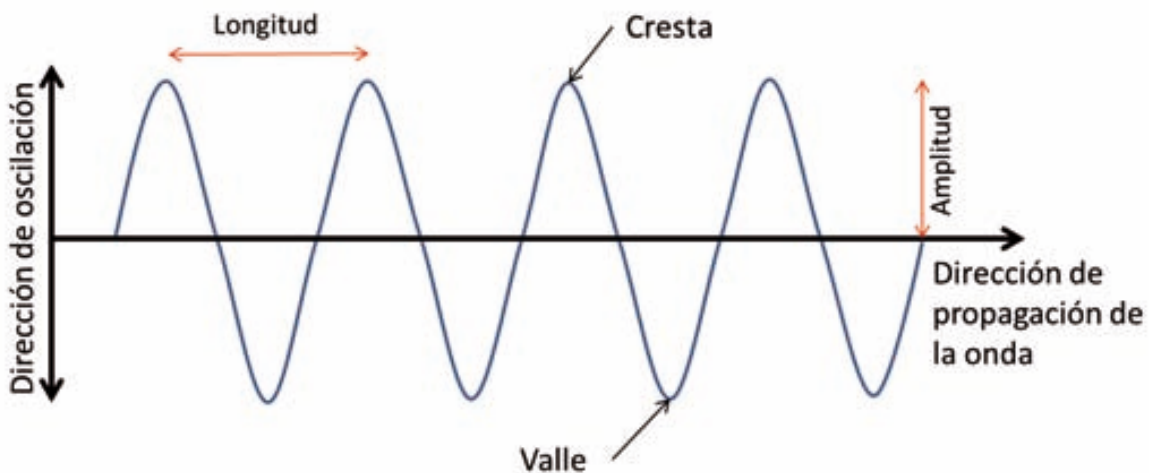


Figura 7: Ejemplo de onda transversal. La dirección de oscilación es perpendicular a la dirección de propagación de la onda.

Las ondas electromagnéticas se pueden además clasificar en ionizantes y no ionizantes. Las radiaciones ionizantes (Rayos X y Rayos Gamma) son ondas

de muy alta frecuencia y energía, capaces de producir ionización, es decir romper las uniones moleculares y las estructuras atómicas. Esto provoca la creación de cargas positivas o negativas y por lo tanto la ionización de los átomos que antes eran neutros. La ionización de una molécula de un material biológico deja a la citada molécula cargada con una carga positiva o negativa, alterando sus propiedades y aumentando la capacidad de interactuar con las moléculas vecinas. Los efectos causados por la absorción de esa energía por parte de los materiales biológicos son acumulativos e irreversibles, alterando profundamente su biología.

Las radiaciones no ionizantes, en cambio, forman parte del espectro de los fotones de baja energía (baja frecuencia y alta longitud de onda), incapaces de romper la estructura atómica o molecular. Las radiaciones ultravioleta, la luz visible, los infrarrojos, la RF y las microondas, incluso con la más alta intensidad, son incapaces de ionizar los medios biológicos, pero pueden causar otros efectos como la generación de una corriente eléctrica que atraviesa el medio donde actúan y provoca su calentamiento.

1.2.1.1 Conceptos básicos sobre corrientes eléctricas

Las unidades de medida fundamentales utilizadas en el estudio de las corrientes eléctricas son:

- *La potencia:* es el paso de energía de flujo en la unidad de tiempo. La unidad de medida de la potencia es el vatio (W).
 - *La intensidad:* es el flujo de carga eléctrica por unidad de tiempo que recorre un material. La unidad de medida es el Amperio (A).
 - *La resistencia:* es la medida de la oposición de un objeto al paso de corriente que lo atraviesa. La unidad de medida es el Ohmio (Ω).
-

- *La tensión eléctrica* (también denominada voltaje o diferencia de potencial): es el trabajo ejercido por el campo eléctrico sobre una partícula cargada para moverla entre dos posiciones determinadas. La unidad de medida es el voltio (V).

La ley de Joule permite cuantificar la cantidad de calor producida en un conductor (por ejemplo un tejido biológico), cuando este es atravesado por una corriente eléctrica. Esta cantidad de calor (Q) es directamente proporcional al cuadrado de la intensidad de corriente (I), a la resistencia del conductor (Ω) y al tiempo de aplicación de la corriente (t).

$$Q = I^2 \cdot \Omega \cdot t$$

Se intuye por lo tanto de la ley de Joule, que la resistencia que ofrece un tejido biológico al paso de corriente eléctrica a la que es sujeto, determinará la cantidad de calor generada en dicho tejido.

La ley de Ohm explica como la intensidad de la corriente eléctrica (I) que circula por un conductor eléctrico es directamente proporcional a la diferencia de potencial aplicada al conductor (V) e inversamente proporcional a la resistencia del mismo (Ω).

$$I = V / \Omega$$

Otros dos conceptos fundamentales para entender el funcionamiento de los aparatos asistidos por RF, explican la relación entre el calor producido en el conductor (en este caso el tejido biológico) y la distancia del electrodo que transmite la corriente, así como la superficie de contacto del electrodo con el tejido. La intensidad de la corriente generada es inversamente proporcional a la distancia entre electrodo y tejido y, en consecuencia, lo será también el calor generado en el conductor. Asimismo el calor producido en un determinado

punto del tejido es directamente proporcional a la intensidad de corriente e inversamente proporcional al área del electrodo utilizado.

Por lo tanto, observado lo expuesto hasta este momento, se puede entender como el calor generado en un tejido mediante la aplicación de corriente depende de la potencia de la corriente aplicada, de la resistencia generada por el tejido, de la superficie de contacto del electrodo con el tejido (relación inversa) y de la distancia del electrodo con el punto donde se mide la temperatura (relación inversa).

1.2.1.2 Acción de la corriente sobre los tejidos biológicos

El efecto más investigado y documentado de la RF sobre los tejidos biológicos es la transformación de la energía eléctrica que penetra en los mismos en un aumento de la energía cinética de las moléculas, que produce un calentamiento del medio donde asientan (299).

Este calentamiento se debe a dos razones: la conducción capacitiva y la resistiva. La conducción capacitiva (vibración que se produce en las moléculas de agua y proteínas al actuar como dipolos) es despreciable en la RF y adquiere importancia en el calentamiento por microondas. En la conducción resistiva los iones intentan desplazarse en sentido de la corriente, la cual al ser alterna cambia de sentido muchas veces por segundo, resultando en una serie de fricciones moleculares que provocan el calentamiento de los tejidos.

Como comentado anteriormente, cuanto más alta sea la intensidad de la corriente aplicada al tejido más vigoroso será el movimiento de las moléculas y mayor temperatura se alcanzará. El calor generado en el tejido es por lo tanto

proporcional a la corriente que lo atraviesa y se propagará a lo largo del tejido por difusión y convección térmica.

Las propiedades eléctricas de los tejidos, como la resistencia que ofrecen al paso de la corriente que los atraviesa y por consecuencia el calor generado, vienen determinadas en general por el contenido de sal, agua y proteínas de los mismos. Dado que los electrolitos son las moléculas más abundantes contenidas en los tejidos, son los que mayor influencia tienen sobre estas propiedades.

Por esta razón la resistencia eléctrica que ofrece el organismo al paso de corriente no es la misma en toda su anatomía, dado que la sangre y los tejidos bien irrigados ofrecen menor resistencia que los tejidos “secos” como por ejemplo las aponeurosis y los huesos.

El grado de calor que se produce en los tejidos por el paso de la corriente eléctrica viene determinado por (299):

- Las propiedades dieléctricas y térmicas de los tejidos. La absorción de energía será alta en los tejidos con un gran componente de agua (como el músculo) y será baja en los que poseen menos agua (tejido graso).
- Los mecanismos de refrigeración (flujo de calor de las zonas más calientes a las más frías), fundamentalmente debido a la circulación sanguínea. Los tejidos con poca circulación sanguínea, es decir menos refrigerados, estarán expuestos a una mayor elevación de temperatura que los que estén mejor irrigados.
- La distancia entre la fuente de aplicación de radiación (electrodos) y el tejido. Los tejidos más cercanos al electrodo sufrirán un mayor calentamiento que las zonas más alejadas. En la situación ideal de un tejido homogéneo la temperatura alcanzada sigue una distribución de líneas ovoides concéntricas con la máxima

temperatura en las áreas más cercanas al electrodo (líneas isotérmicas).

- La cantidad de corriente generada por el electrodo.

La “**Bioheat Equation**”, enunciada por primera vez en 1948 por Pennes (300), es un compendio de todos los fenómenos que ocurren durante el calentamiento de los tejidos biológicos al ser atravesados por una corriente eléctrica. Cuando una corriente atraviesa un conductor biológico, la energía electromagnética se convierte en calor y la cantidad de calor producido en los tejidos dependerá de:

- El calor in situ generado por la corriente.
- La conductividad térmica del tejido.
- La refrigeración por convección debida al flujo sanguíneo.
- La energía generada por el metabolismo del paciente.

El enunciado de la Bioheat Equation es el siguiente:

$$\rho c \frac{\alpha T}{\alpha t} = \nabla \cdot k \nabla T + j \cdot E - Q_p$$

Siendo:

ρ : densidad del tejido

c : calor específico del tejido

T : temperatura

t : tiempo

k : conductividad térmica del tejido

j : densidad de la corriente

E : intensidad del campo eléctrico

Q_p : la pérdida de calor debida a la circulación de la sangre

Se puede observar por lo tanto como en la aproximación descrita por la bioheat equation, la temperatura alcanzada por el tejido sometido a corriente dependerá de características físicas propias del tejido (densidad, calor específico y conductividad), de la energía generada por la corriente (densidad de corriente e intensidad del campo eléctrico) y de la pérdida de calor (refrigeración por circulación sanguínea).

Diagrama de la ecuación bioheat con anotaciones de los términos:

$$\rho c \frac{\alpha T}{\alpha t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + j \cdot E - Q_p$$

Las anotaciones son:

- Conductividad del tejido (punto a k)
- Refrigeración debida a circulación sanguínea (punto a Q_p)
- Densidad y calor específico del tejido (punto a ρc)
- Densidad de corriente e intensidad del campo eléctrico (punto a $j \cdot E$)

Se ha demostrado que el aumento de temperatura mantenido en el tiempo debido a la aplicación RF provoca daño y consecuente muerte celular, la llamada “necrosis coagulativa” (301).

La bioheat equation ha sido simplificada, como aproximación, para describir las relaciones básicas que guían la formación de necrosis coagulativa en el daño tisular debido a RF mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Necrosis coagulativa} = (\text{energía depositada} \times \text{interacciones locales de los tejidos}) - \text{pérdida de calor.}$$

Queda claro pues que los tres parámetros modificables para incrementar la necrosis tisular debida a RF son la energía depositada por el electrodo, la conductividad del tejido y su vascularización (302).

1.2.1.3 Efectos del calor sobre los tejidos

Los mecanismos homeostáticos celulares pueden soportar temperaturas de hasta 42°C, dependiendo también del tiempo durante el cual están sometidos a tales temperaturas (Tabla 5). Entre los 42 y 45°C las células son más susceptibles a los daños provocados por mecanismos externos (por ejemplo radiaciones o quimioterapia), mientras a partir de los 45°C se empiezan a producir daños estructurales irreversibles (299). Estos daños se deben a la desnaturalización de proteínas de la membrana celular, del citoplasma, de los enzimas mitocondriales y de los ácidos nucleicos (303,304).

Tabla 5: Alteraciones tisulares según la temperatura.

Temperatura	Cambios macroscópicos	Cambios biológicos
37° a 60° C	Cambios mínimos	Inicio de la destrucción celular
60° a 65° C.	Cambios de color (blanquecino)	Coagulación, fusión de la colágena, necrosis tisular
65° a 90° C.	Cambios extensos de color (brillante)	Desecación, desnaturalización proteínas
90° a 100° C.	Formación de vapor, encogimiento	Vaporización, desecación
120° C.	Aparecen penachos de humo	Carbonización

El daño tisular provocado depende no solamente de la temperatura alcanzada en los tejidos sino también del tiempo de exposición: cuanto mayor es la temperatura menor es el tiempo necesario para producir muerte celular y necrosis coagulativa (305). Por ejemplo, con una temperatura de 46°C se necesitan 8 minutos de exposición para alcanzar muerte celular y con una temperatura de 51°C solo se necesitan 2 minutos (306). Durante la aplicación de la RF los tejidos se suelen calentar de forma paulatina, llegando, por encima de los 60°C, momento en el cual la muerte celular es casi instantánea.

Al aumentar la temperatura, las zonas que están más íntimamente en contacto con el electrodo llegan a alcanzar una temperatura de hasta 100°C, produciéndose necrosis coagulativa instantánea y vaporización de los tejidos. Con el aumento de la temperatura por encima de los 100°C, alrededor del electrodo se produce la desecación de los tejidos formándose una escara carbonizada íntimamente unida a la superficie del electrodo (fenómeno que se puede observar al utilizar de forma continuada un bisturí eléctrico convencional). Esta escara actúa como un aislante provocando la interrupción del circuito eléctrico y el cese de la deposición de energía en los tejidos, suponiendo el fracaso de la aplicación de la RF (302).

Uno de los primeros efectos que sufren los tejidos expuestos a una elevación progresiva de la temperatura es la retracción de las fibras de colágeno tipo 1, las cuales se encuentran principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, de los canalículos biliares y de las vías aéreas de pequeño tamaño. La retracción de las fibras de colágeno tiene el resultado de colapsar de forma permanente arterias, venas, conductos biliares y vías aéreas de pequeño diámetro. Este mecanismo representa por lo tanto la base de la capacidad de hemostasia y sellado de los dispositivos asistidos por RF.

La RF es capaz de destruir todo tipo de tejidos, incluida la pared de los vasos sanguíneos de gran tamaño, aunque, cuando el electrodo está localizado en las cercanías de grandes vasos, la circulación sanguínea actúa como un

circuito cerrado de refrigeración evitando la elevación de la temperatura, la trombosis y protegiendo el endotelio vascular. Este hecho es una constante en todos los experimentos donde los vasos de diámetro mayor suelen preservarse tras la termoablación (307). Esto implica una mayor seguridad del método en cuanto a evitar importantes lesiones vasculares, pero a tiene inconvenientes, como la destrucción inadecuada de los tejidos alrededor de los grandes vasos, al no lograr alcanzar la temperatura adecuada.

Mediante la tinción de los tejidos con hematoxilina y eosina, los signos de necrosis coagulativa celular más frecuentemente observados en la microscopía óptica son la picnosis nuclear, la desestructuración citoplasmática, la pérdida del patrón de reticulina, la eosinofilia citoplasmática y la elongación nuclear. Además de estos efectos directos sobre el tejido también se produce oclusión microvascular y arteriolar y por lo tanto isquemia alrededor de la zona tratada (308). Un método más preciso para determinar la viabilidad celular tras la aplicación de calor es la tinción con colorantes vitales como la Nicotinamida-adenina-dinucleotido-diaforasa (NADH-diaforasa) (309). La NADH-diaforasa es capaz de detectar células con metabolismo aerobio activo y por lo tanto viables. La actividad de la diaforasa desaparece una vez las células han sido expuestas a temperaturas que inducen necrosis celular, antes de que ocurran cambios morfológicos celulares visibles mediante hematoxilina y eosina.

1.2.2 Funcionamiento de los equipos de RF

Los aparatos de electrocoagulación asistidos por RF utilizados en medicina tienen todos una base de funcionamiento común, cuyos fundamentos radican en la transformación de corriente eléctrica en calor y en los efectos de este sobre los tejidos. Por lo tanto, entender la estructura de una unidad de bisturí eléctrico convencional es la base para entender la de los más modernos generadores de RF.

Las unidades de bisturí eléctrico transforman la corriente eléctrica comercial, de una frecuencia de 60 Hz, en otra con una frecuencia más alta de 500 KHz, que posee efectos térmicos sobre los tejidos tratados. Aunque la tecnología de estos generadores ha progresado mucho, los mecanismos de acción no han variado desde que Cushing y Bovie publicaron su experiencias iniciales sobre termocoagulación (310).

La electrocoagulación se puede utilizar en modalidad unipolar o bipolar. En el modo unipolar la corriente eléctrica obtenida por el generador entra desde un polo (la punta del bisturí o electrodo activo) atraviesa el organismo o el tejido conductor y sale por el otro polo (placa base o electrodo de dispersión) retornando al aparato. La corriente se concentra en una superficie muy pequeña en el electrodo activo (la punta del bisturí), produciendo por lo tanto calor suficiente para provocar efectos tisulares. El electrodo de retorno es una placa de amplia superficie en contacto con una gran área de la piel del paciente, donde la energía eléctrica se distribuye y disipa sin producirse, por lo tanto, lesión térmica (Figura 8).

En el bisturí bipolar la corriente viaja entre los dos polos que generalmente son las dos ramas de la pinza por lo que la corriente atraviesa solamente el tejido situado entre las mismas.

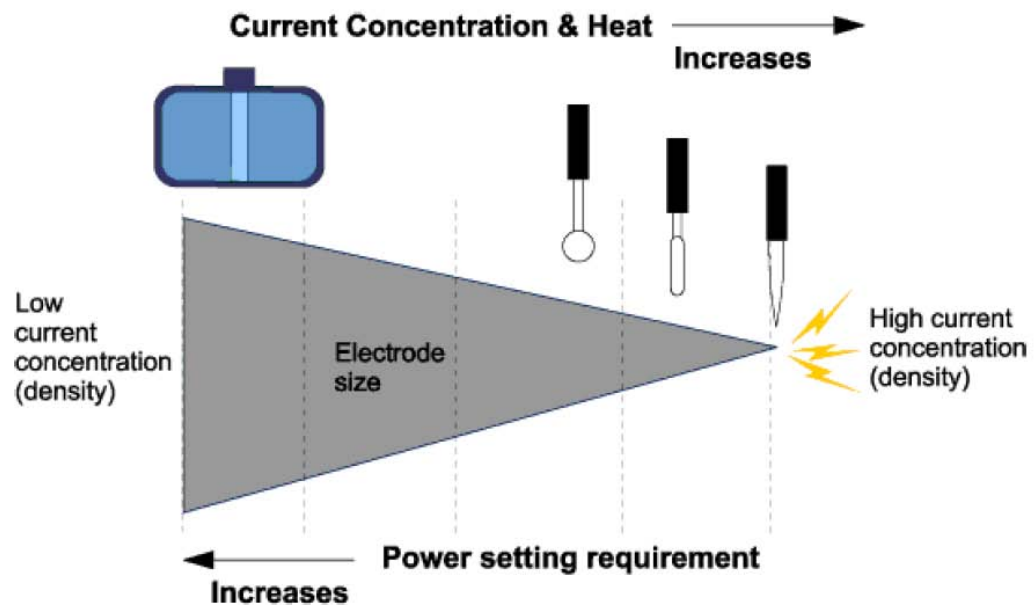


Figura 8: Esquema de la acción de la RF producida por el bisturí eléctrico. Hacia la derecha. Se concentra toda la energía en un pequeño punto produciéndose el corte o la coagulación. A la izquierda. Al aumentar la superficie de contacto (placa de retorno) la energía se disipa en un área muy grande no produciéndose elevación de la temperatura.

Los aparatos de RF actuales se componen de tres elementos principales: la fuente o generador de RF (donde se modula la corriente eléctrica), los electrodos de aplicación (modificaciones más o menos complejas del simple electrodo utilizado en el bisturí eléctrico) y los aparatos de control y medida (de impedancia, potencia generada, temperatura etc.).

Las fuentes de RF convierten la energía eléctrica comercial (con una frecuencia de 50-60 Hz) en energía de RF (con una frecuencia de 450-600 KHz). La potencia generada por las primeras fuentes era de apenas 50 W, aunque las más modernas son capaces de liberar una potencia de más de 250 W. La mayoría de ellas poseen sensores que miden la temperatura en la punta del electrodo y tienen capacidad de medir las constantes eléctricas durante la termoablación (impedancia del tejido diana e intensidad de la corriente generada), mediante un circuito de control paralelo, así como el tiempo de

duración del procedimiento. Los parámetros de las fuentes de RF se pueden así ajustar de forma manual o automática para mantener, durante el procedimiento, temperatura, impedancia, intensidad de corriente constantes y una duración del procedimiento determinada.

Durante la aplicación de la RF no es el electrodo el que se calienta sino el tejido que lo rodea (el que opone resistencia al paso de la corriente). La temperatura medida será por lo tanto la temperatura del tejido alrededor del electrodo. Mediante la medición de la impedancia y de la temperatura del tejido (o de la energía aplicada) podremos calcular el diámetro de tejido que someteremos a un calor suficiente para causar muerte celular (basándonos en la bioheat equation y en las otras leyes físicas descritas previamente).

Actualmente hay en el comercio una gran cantidad de diferentes tipos de electrodos para la aplicación de energía electrotérmica y RF. Las variaciones del tamaño, número, forma y mecanismo de refrigeración de estos instrumentos tienen el objetivo fundamental de conseguir un aumento controlado de la profundidad de la lesión de necrosis coagulativa provocada por el electrodo en el tejido diana (307). Es sobre todo en el campo de la ablación térmica de tumores de órganos sólidos, como el hígado, que la investigación se ha esforzado de modificar dichos parámetros para que la lesión coagulativa generada pudiese asumir forma esférica (la forma de la mayoría de las lesiones tumorales parenquimatosas) y aumentar su diámetro (307). A los electrodos monopolares únicos y no refrigerados utilizados durante las primeras experiencias de termoablación (311,312), se han añadido, en un breve plazo de tiempo, electrodos múltiples (313), con distintas formas geométricas y distribución espacial (314) y electrodos bipolares (315). Otro importante avance técnico ha sido el descubrimiento que la perfusión de suero salino en el tejido alrededor del electrodo, o la refrigeración del mismo mediante un circuito cerrado, permiten una mayor deposición de energía en el tejido (299,307).

1.2.3 Aplicación de la RF en la práctica clínica

La capacidad de generar necrosis coagulativa mediante la aplicación de RF ha sido utilizada en la práctica clínica mediante numerosas aplicaciones, dirigidas, en la mayoría de los casos, a la ablación y destrucción de tumoraciones de órganos sólidos. La RF ha demostrado su utilidad para el tratamiento mediante ablación de tumores hepáticos (253,316), pancreáticos (317), pulmonares (318), renales y suprarrenales (319).

Es a partir de los primeros años de la década pasada, cuando el interés en la capacidad hemostática y de sellado de los aparatos asistidos por RF ha experimentado un crecimiento exponencial, sobre todo en aquellos campos de la cirugía donde de esta capacidad puede depender el éxito o el fracaso de una intervención, como es el caso de la cirugía hepática y pancreática (250,254,256,320).

1.2.3.1 Aplicación de la RF en cirugía hepática

Las dos principales aplicaciones de la RF en cirugía hepática son la ablación de tumores (principalmente hepatocarcinoma o metástasis de carcinoma colorectal) y la transección y sellado del parénquima durante las resecciones segmentarias.

A. Ablación de tumores hepáticos

Las primeras experiencias de ablación de tumores hepáticos se realizaron a finales de los años 90 utilizando electrodos unipolares y únicos que

alcanzaban un diámetro máximo aproximado de necrosis tisular de 1,6 cm (321,322). La evolución tecnológica tanto de los generadores de RF como de los electrodos utilizados ha permitido durante la última década un desarrollo excepcional de esta técnica y una gran ampliación en sus indicaciones (302,316,323).

El objetivo de la ablación por RF es alcanzar la necrosis coagulativa del tumor y de una porción de tejido alrededor de ello que permita obtener un margen libre de enfermedad de aproximadamente 0,5-1 cm (302). Desafortunadamente, mientras en las resecciones tumorales quirúrgicas el estudio anatomopatológico de la pieza extraída puede asegurar, casi sin posibilidad de error, la ausencia de enfermedad residual en los márgenes, esto no se puede realizar en las ablaciones por RF, donde solo se puede obtener una idea de la área de tejido tratada mediante la realización de pruebas de imagen posteriores a la intervención (316). Hay que recordar además que la necrosis tisular provocada por RF consta de una muerte celular instantánea, apreciable durante la misma intervención, y de un daño más tardío que se puede apreciar solamente días después del tratamiento (302).

El uso de electrodos refrigerados internamente o que liberan solución salina en el tejido adyacente ha permitido mejorar la conducción del calor y mantener la temperatura tisular entre los 60° y 100°, temperatura ideal en la ablación por RF para obtener muerte celular sin provocar escarificación del tejido alrededor del electrodo (302,321,323). Los electrodos múltiples o con formas distintas (en abanico o paraguas) permiten conseguir una superficie esférica de tejido necrosado que se acopla mucho mejor a la forma tumoral que la superficie ovoidea obtenida por los antiguos electrodos lineares (302,323). Los nuevos electrodos bi o multipolares permiten un claro aumento del área de tejido necrosada, si son comparados con los unipolares (302,323). Estas mejoras técnicas, al incrementar la eficacia y seguridad de la ablación mediante RF, han permitido una ampliación de sus indicaciones.

Actualmente la ablación mediante RF se considera, conjuntamente con el trasplante hepático y la resección quirúrgica, la opción curativa de primera línea en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC) clasificados como estadios precoces, como el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 0 y A (323,324). La ablación por RF ha sido comparada con la inyección de etanol para establecer cual fuera el tratamiento percutáneo del HCC más efectivo en 5 estudios clínicos aleatorizados y tres meta-análisis, quedando demostrada su superioridad en términos de supervivencia libre de enfermedad (325-327). La ablación por RF representa por lo tanto hoy en día el tratamiento percutáneo curativo de elección para el HCC. En los pacientes que presentan un HCC de diámetro menor de 2 cm y con una función hepática conservada (BCLC 0) las dos técnicas curativas de elección son la resección quirúrgica y la ablación por RF.

No existen todavía estudios aleatorizados que hayan determinado la superioridad de una de estas dos opciones terapéuticas sobre la otra, por lo que, en este momento, la decisión debe ser individualizada en cada paciente, teniendo en cuenta sobre todo la localización del tumor y el estado clínico del paciente (324,328). Tumores situados profundamente en el hígado, cuya resección comportaría la pérdida de una gran cantidad de parénquima sano deberían tratarse mediante ablación, mientras tumores subcapsulares o cercanos a grandes vasos se tratarán mejor mediante resección quirúrgica. La duda permanece en los pacientes que presentan menos de 3 tumores con diámetro menor de 3 cm o un tumor con diámetro menor de 5 cm (BCLC A). Si estos pacientes no son elegibles para trasplante hepático las dos técnicas de elección son la resección quirúrgica o la ablación por RF. Los dos ensayos aleatorizados realizados en 2006 (329) y 2010 (330) que comparan la efectividad de dichas técnicas en términos de supervivencia global han obtenido resultados discordantes entre ellos. La tendencia actual es de realizar resección quirúrgica en pacientes que no presentan hipertensión portal y cuando esta no comporte una pérdida excesiva de parénquima hepático, sobre

todo si el tumor presenta un diámetro mayor de 3 cm. La mayor limitación de la ablación mediante RF sigue siendo su escasa efectividad en tumores con un diámetro mayor de 3 cm (324).

La posibilidad de asociar la ablación por RF con otras técnicas percutáneas como la quimioembolización transarterial parece aumentar la efectividad, permitiendo tratar con seguridad tumores de hasta 5 cm de diámetro (331). Recientemente la ablación por RF ha demostrado ser una terapia puente eficaz en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, permitiendo una permanencia mayor en las listas de espera, sin consecuencias negativas sobre la supervivencia global (332).

Aunque la ablación mediante RF haya demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal (MCCR), las indicaciones de empleo de esta técnica no están del todo determinadas. A día de hoy un ensayo clínico aleatorizado que compare la eficacia entre la ablación por RF y la resección quirúrgica de MCCR no ha sido todavía realizado (333). Existen sin embargo múltiples estudios comparativos no aleatorizados que, a pesar de las limitaciones metodológicas, parecen indicar que la resección quirúrgica pueda obtener mejores resultados en el tratamiento de metástasis con diámetro mayor de 3 cm, mientras en lesiones más pequeñas las tasas de recidivas y supervivencia pueden ser comparables (316). De hecho el diámetro de la lesión tumoral hepática es un factor predictivo de fracaso del tratamiento con RF (334,335) pero no de la resección quirúrgica (336).

Actualmente la ablación por RF es por lo tanto la primera opción terapéutica en pacientes que no pueden someterse a resección quirúrgica curativa de MCCR por su estado clínico, porque el remanente hepático previsto tras resección sería inferior al 30% del preoperatorio y porque presentan lesiones consideradas irresecables por su localización o número (316).

Además, la ablación por RF es utilizada cada vez con más frecuencia y con resultados muy esperanzadores, en asociación a la resección quirúrgica, en pacientes que presentan múltiples lesiones consideradas irresecables en su totalidad (337,338).

Como se ha comentado previamente, hoy en día las principales limitaciones de la ablación de tumores hepáticos mediante RF siguen siendo la tasa de recidivas locales en tumoraciones con diámetro mayor de 3 cm (339), la dificultad de ablación de tumoraciones cercanas a estructuras vasculares hepáticas mayores ,debido a la pérdida de calor por el flujo sanguíneo, (302) y la imposibilidad de obtener un estudio anatomopatológico de los márgenes de la porción de tejido tratada. Algunas posibles respuestas a tales limitaciones se obtienen mediante el uso de nuevos electrodos múltiples (340), mediante la oclusión del flujo portal durante la sesión de ablación (320) y mediante el uso de técnicas de imagen cada vez más precisas en el seguimiento de los pacientes tratados (316).

B. Transección parenquimatosa hepática

Múltiples estudios han demostrado que la hemorragia intraoperatoria que ocurre durante la transección parenquimatosa del hígado es una de las principales complicaciones de la resección quirúrgica de este órgano, siendo causa de un aumento de la morbilidad postoperatorias, de un incremento de la tasa de recidivas tumorales locales y de una disminución de la supervivencia a largo plazo (250,341). Por esta razón, en las últimas décadas, se han realizado variaciones y mejoras de la técnica quirúrgica y anestésica para minimizar la hemorragia intraoperatoria debida a la transección parenquimatosa. Estas variaciones se pueden dividir en 3 grupos principales: la oclusión profiláctica del flujo arterial y portal del hilio hepático mediante la maniobra de Pringle y sus variantes, la disminución de la cantidad de sangre contenida en las venas hepáticas mediante disminución de la presión venosa

central y la prevención de la pérdidas hemáticas por parte de los vasos presentes en la superficie de transección parenquimatosa mediante su coagulación (254).

La observación empírica de la capacidad de coagular vasos de calibre de hasta 3-5 mm de diámetro mediante el uso de aparatos asistidos por RF durante las sesiones de ablación tumoral, fue la base de las primeras experiencias de transección parenquimatosa hepática mediante estos dispositivos (250,342).

Inicialmente se utilizaron los mismos dispositivos empleados en la ablación para coagular la porción de parénquima que posteriormente se seccionaba mediante un instrumento cortante tradicional como el bisturí (250).

En 2002, Weber et al (250) presentaron su experiencia en realizar transección hepática mediante el uso de un innovador dispositivo asociado a RF en 15 pacientes que se sometieron a resecciones segmentarias o atípicas. Los autores observaron una disminución de la hemorragia intraoperatoria y ausencia de morbimortalidad postoperatorias. Diez años después, el mismo grupo presentó una serie que incluya 604 hepatectomías, realizadas entre 2001 y 2010, utilizando una versión modificada del mismo dispositivo, y confirmaron unas pérdidas hemáticas intraoperatorias reducidas, así como bajas tasas de morbimortalidad postoperatorias (343).

Los resultados inicialmente positivos promovieron la búsqueda de dispositivos asistidos por RF especialmente creados para la coagulación y el sellado del tejido durante la transección hepática. El empleo de la solución salina para disminuir la temperatura del electrodo y del parénquima alrededor de ello y para aumentar la conductividad tisular ha permitido aumentar la eficacia de los dispositivos asociados a RF que se han empleado en resecciones hepáticas cada vez más complejas, a veces sin la necesidad de realizar clampaje vascular hepático (344,345). La aplicación de instrumentos asistidos por RF en la realización de resecciones hepáticas ha ganado grande

popularidad durante los últimos años siendo actualmente estos los dispositivos de coagulación más utilizados (346). A pesar de ello hay una escasa evidencia basada en estudios aleatorizados que avale la seguridad y eficacia del uso de estos dispositivos cuando se comparan con los métodos de transección y hemostasia tradicionales (346). La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis realizados hasta el momento para comparar los dispositivos asistidos por RF con otras técnicas no han demostrado un beneficio claro del uso de las modernas tecnologías sobre métodos más tradicionales (346-350). Otra limitación importante de estos dispositivos es la necesidad de ser asociados a otros métodos de disección del parénquima hepático como la tradicional disección con pinzas o los más modernos dispositivos de ultrasonidos o asociados a chorros de agua (342).

1.2.3.2 Aplicación de la RF en la cirugía pancreática

La ablación de neoplasias pancreáticas mediante RF es actualmente una técnica mucho más controvertida que la ablación de lesiones en otros órganos sólidos, principalmente a causa de la ubicación anatómica de esta glándula, rodeada de importantes estructuras vasculares y digestivas. Los resultados excelentes obtenidos mediante la aplicación de RF en el tratamiento de tumores hepáticos han estimulado los investigadores a intentar su uso en la patología tumoral pancreática, especialmente en aquellos casos irresecables por extensión local de la enfermedad (351). La ablación de tumores pancreáticos ha sido empleada como técnica quirúrgica paliativa en pacientes afectados por neoplasias irresecables no metastásicas del páncreas proximal y distal en reducidas series de casos y con resultados discordantes (352). Algunos autores han evidenciado los resultados positivos obtenidos por la

ablación, en términos de reducción del dolor (352,353) o incluso del aumento de la supervivencia, cuando esta se asocia a otras técnicas (354,355). Sin embargo, este tipo de tratamiento se ha asociado a complicaciones a veces graves, como la pancreatitis necrohemorrágica y las hemorragias masivas, y con una mortalidad postoperatoria de hasta el 25%, cuando se emplea en tumoraciones de la cabeza del páncreas (353,356).

Sin embargo, en el campo de la transección parenquimatosa seguimos sin disponer de un método que permita una disminución de la tasa de FPP, situación que es un estímulo continuo para la búsqueda de nuevas técnicas e instrumentos, en la mayoría de centros de investigación dedicados a la cirugía pancreática.

Como para la ablación de tumores, la idea de realizar la transección parenquimatosa pancreática mediante dispositivos asistidos por RF tiene sus fundamentos en la efectividad de los mismos dispositivos demostrada en la cirugía hepática. Los dispositivos asistidos por RF han demostrado, cuando utilizados en la cirugía hepática, su capacidad de sellar no solamente vasos sanguíneos sino también canalículos biliares de hasta 3-5 mm de diámetro (251,342,348), Esto fue el motor de las primeras experiencias en cirugía experimental para demostrar su capacidad sellante sobre el parénquima pancreático (257,260). El uso de aparatos asistidos por RF para realizar la transección pancreática es reforzado por la necesidad inminente de encontrar un instrumento fácil de utilizar y ergonómico, adaptado para realizar la cirugía del páncreas por vía laparoscópica y que permita una disminución de la tasa de FPP, sellando los conductos pancreáticos principales y secundarios (213,257,260).

La experiencia acumulada hasta el momento en el uso de dispositivos asistidos por RF en la transección del parénquima pancreático en la PD ha sido resumida en el Capítulo 1.2.2.6.3. Esta se limita a 2 estudios experimentales

sobre modelo porcino, 3 estudios clínicos no aleatorizados y un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico actualmente en fase de reclutación (tabla 6).

Tabla 6: Estudios de evaluación de la efectividad de dispositivos asistidos por RF en la transección parenquimatosa pancreática durante PD.

Autor	Año	Tipo de estudio	Dispositivo empleado	FPP N(%)
Hanly	2004	Experimental comparativo aleatorizado sobre modelo porcino	Grapadora mecánica asociada a RF	1(33)
Truty	2007	Experimental comparativo aleatorizado sobre modelo porcino	Tissuelink®	1(5,5)
Fronza	2010	Restrospectivo	Habib 4X®	6(42,8)
Blansfield	2012	Comparativo no aleatorizado	Tissuelink®	3(10)
Rostas	2012	Retrospectivo	Tissuelink®	3(9,1)
Florencia		Prospectivo aleatorizado	Tissuelink®	

1.2.3.3 Desarrollo y aplicación del dispositivo Coolinside®

El dispositivo utilizado en nuestro trabajo (Coolinside®, Apeiron Medical, Valencia, España) fue inicialmente desarrollado y aprobado para su uso como dispositivo para la transección del parénquima hepático (342,357-359).

El dispositivo consiste de un electrodo conectado a un generador de RF e internamente refrigerado por la circulación de suero fisiológico en un circuito cerrado.

El electrodo utilizado en nuestro estudio es la versión desarrollada para la aplicación del dispositivo en cirugía laparoscópica. Se trata de un electrodo con

una longitud total 445 mm, recubierto de material aislante, que incluye los siguientes sistemas (Figura 9 y 11):

- *Sistema de coagulación*: en su extremo distal el electrodo presenta un ángulo con inclinación de aproximadamente 135° y una porción distal activa, sin aislante de aproximadamente 20 mm de longitud y 3 mm de diámetro, que distribuye la energía en el tejido generando calor.
- *Sistema de corte*: El electrodo presenta en la porción final del extremo distal una hoja de bisturí de 2.5 mm de altura que permite la sección del parénquima previamente coagulado mediante un movimiento retrógrado.
- *Sistema de refrigeración interno*: El electrodo presenta 2 conductos internos comunicantes entre ellos que constituyen un circuito de entrada de suero frío y salida de suero caliente. La circulación de suero frío permite disminuir el calor en la punta del electrodo, con un fenómeno parecido a la refrigeración por flujo de sangre en los tejidos. La ventaja de la refrigeración del electrodo es la posibilidad de disminuir el fenómeno de escarificación del tejido que, como comentado previamente, reduce la conductividad del mismo y la efectividad de la aplicación de RF.

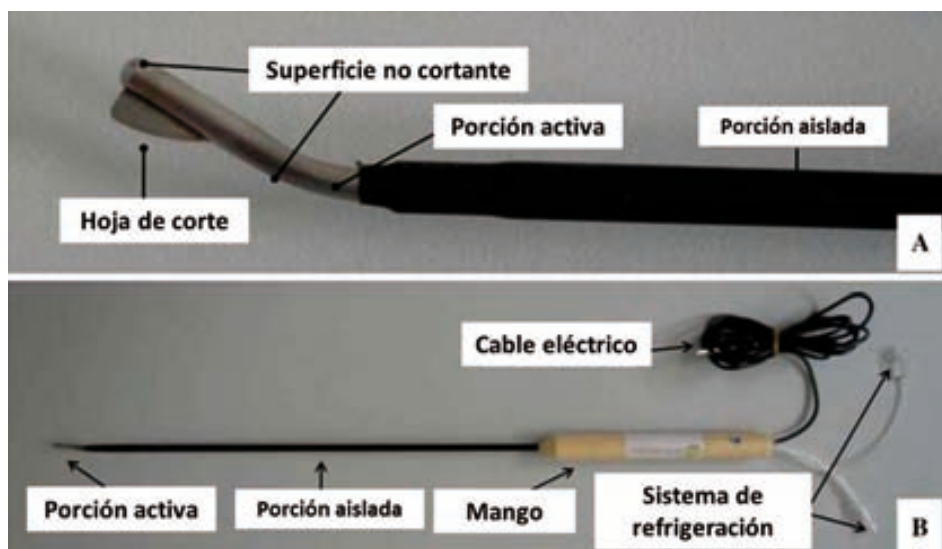


Figura 9: Versión laparoscópica del electrodo del dispositivo Coolinside[®].

A través de una bomba peristáltica (Radionics, Burlington, EEUU) (Figura 10 y 11) se recoge suero enfriado con hielo pilé (suero salino 0.9% a una temperatura aproximada de 0°C) introduciéndolo en el interior del electrodo a un ritmo de 130 ml/min. El suero caliente eferente, una vez refrigerada la porción no aislada y activa del electrodo, es recogido en un recipiente.

El electrodo está conectado a un generador de RF convencional de 485 KHz y que genera una potencia de 0 a 150 W (Radionics CC-1, Burlington, Massachussets), utilizado en modo manual (Figura 10 y 11).

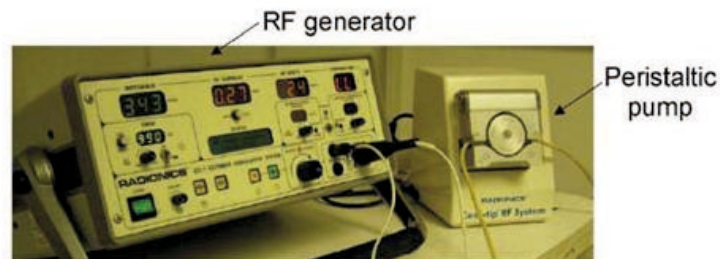


Figura 10: Generador de RF y pompa peristáltica

La Figura 11 resume de forma esquemática el circuito de conexiones entre generador, sujeto sometido al tratamiento (en este caso animal de experimentación) y bomba peristáltica, así como los componentes fundamentales del electrodo en contacto con el tejido (en este caso parénquima hepático).

El funcionamiento del dispositivo consiste principalmente en dos acciones:

- 1- *Cortar y coagular simultáneamente el tejido (Figura 12):* Al aplicar el dispositivo y moverlo retrógradamente sobre la superficie del parénquima, la parte roma del dispositivo coagula el tejido y la parte cortante secciona la porción de tejido coagulada por la parte roma.

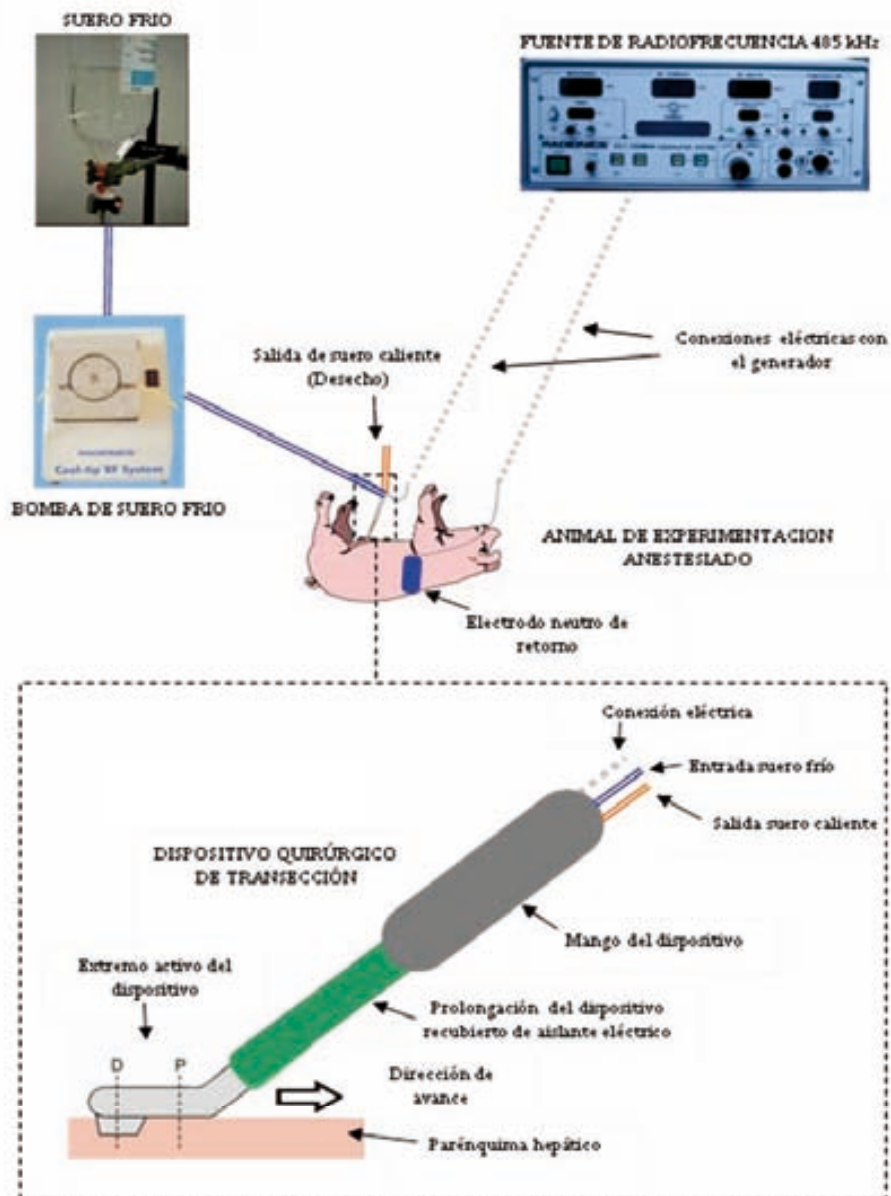


Figura 11: En la parte superior de la figura el esquema de las conexiones entre sujeto sometido al tratamiento, generador de RF y bomba peristáltica. En la parte inferior las componentes del electrodo. D = porción distal del electrodo. P = porción proximal del electrodo.

2- *Coagular la superficie del tejido sin cortar (Figura 13):* el cirujano utiliza únicamente la parte roma del extremo del electrodo para coagular una superficie de tejido.

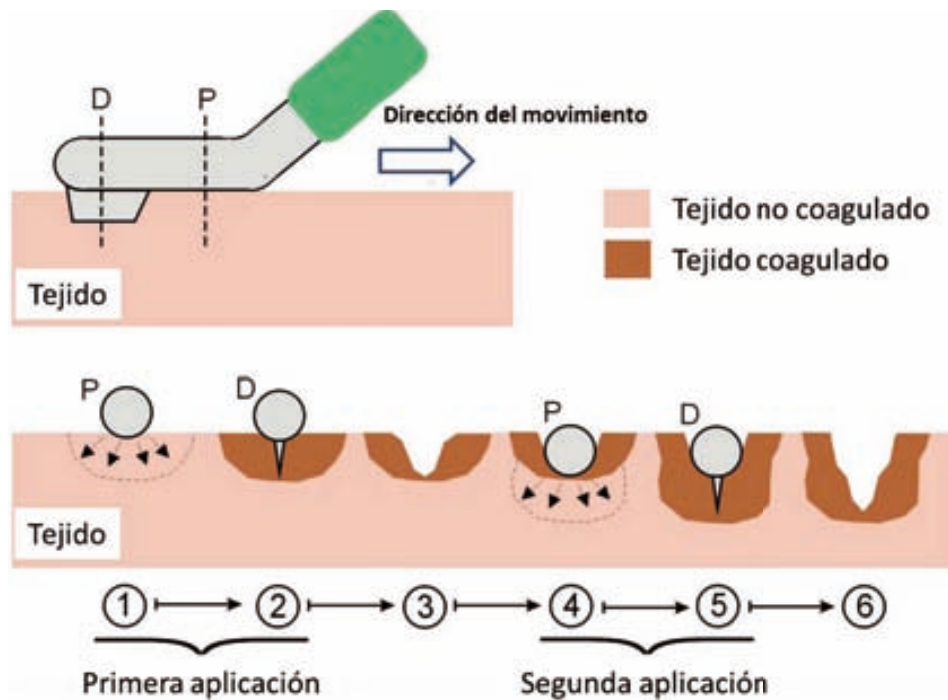


Figura 12: Funcionamiento principal del dispositivo Coolinside®. Arriba: sección lateral de la parte activa del dispositivo, mostrando la parte distal (D) con la hoja de bisturí, la parte proximal (P) conectada a la parte no activa (en verde) y la dirección del movimiento del electrodo. Abajo: sección transversal de la acción del electrodo sobre el tejido mediante dos aplicaciones consecutivas. Cada aplicación consiste en dos partes: primero la coagulación del tejido con la parte P del electrodo aplicando RF (flechas) como en los pasos 1 y 4; posteriormente la sección del tejido coagulado mediante la hoja de bisturí (D) como en los pasos 2 y 5.

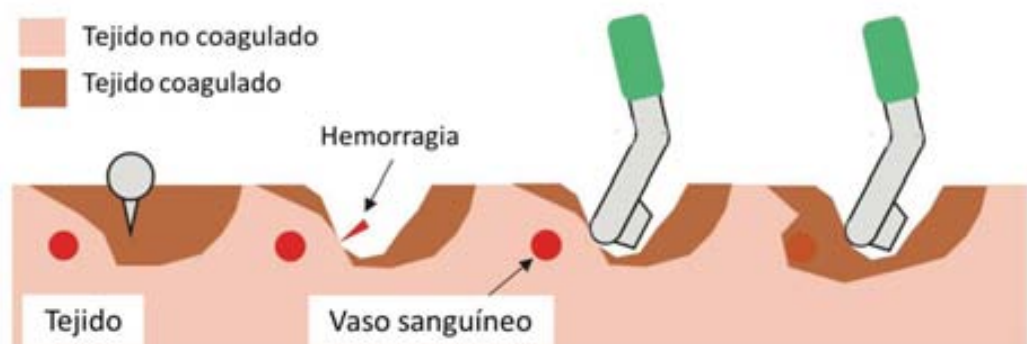


Figura 13: Función secundaria del dispositivo Coolinside®. Secciones transversales y laterales que esquematizan el empleo de la parte no cortante del extremo del electrodo en caso de hemorragia de la superficie de transección del tejido.

Las fases de desarrollo del dispositivo fueron las siguientes:

1- Fase de desarrollo y testado computacional: La primera fase del desarrollo del dispositivo fue el estudio teórico del funcionamiento de prototipos de electrodos sobre tejido biológico utilizando un modelo matemático virtual (Modelo de Elementos Finitos o FEM) (357). De manera muy simplificada, mediante el FEM se aplica la aproximación de la bioheat equation a un modelo computacional que simula la aplicación de energía en un tejido. El modelo calcula la cantidad de energía aplicada al tejido y la elevación de temperatura consecuente en cada punto del mismo, teniendo presente las características físicas del tejido biológico, el algoritmo de deposición energética y la forma y dimensiones del electrodo empleado (Figura 14).

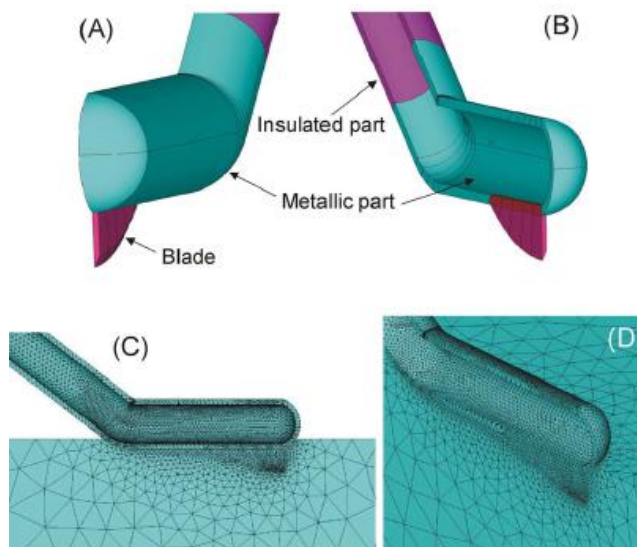


Figura 14: De Burdío et al. *Biomed Eng Online*, 2009. 8: p. 6. A y B corresponden a dos proyecciones tridimensionales del modelo computacional del dispositivo. C y D representan dos ejemplos de simulación de la propagación del calor en tejido biológico realizados mediante FEM

De esta forma, El FEM, teniendo en cuenta la elevación de temperatura en cada punto, permite estimar la geometría de la lesión de ablación tisular creada.

En el estudio de aplicación del Coolinside[®], las simulaciones se interrumpieron si la temperatura máxima alrededor del electrodo sobrepasaba los 100°C y se analizaron la distribución de los voltajes y temperaturas en el tejido usando la isoterma de 55°C como límite térmico de la lesión, asumiendo esta como temperatura mínima necesaria para alcanzar necrosis coagulativa (Figura 15).

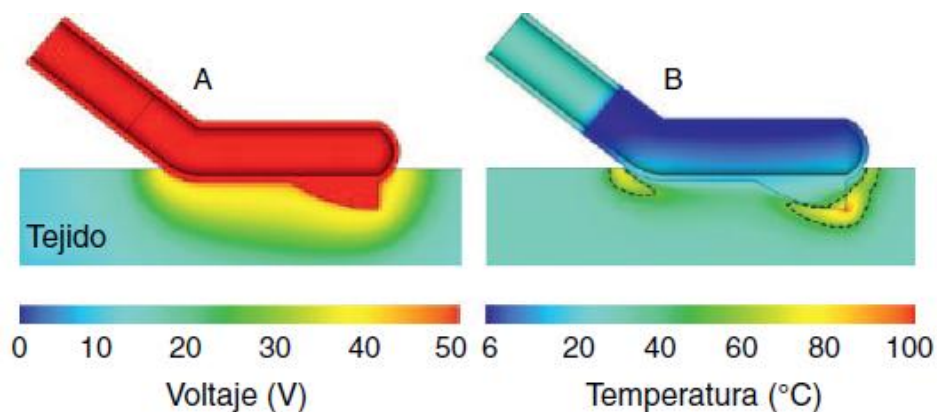


Figura 15: Resultados de simulaciones por computador del modelo térmico del dispositivo Coolinside[®]. Distribución de voltaje eléctrico (A) y temperatura (B) en el tejido a los 4 s de aplicación de 50 V. La línea discontinua representa la isoterma de 55°C que sirve como estimador del límite de lesión térmica.

El modelo FEM permitió realizar aproximaciones teóricas a los problemas de distribución de la corriente y de la temperatura a lo largo de la lesión producida. De esta manera se pudieron desechar los modelos de electrodos y los algoritmos de administración de la energía que no obtenían los resultados deseados antes de empezar la fase de experimentación animal.

2- Fase de experimentación ex vivo e in vivo: Posteriormente a la fase de modelo computacional, el dispositivo se estudió en un modelo de hígado porcino ex vivo e in vivo, comparándolo con otro dispositivo asistido por RF (Tissuelink[®]), habitualmente empleado en la transección hepática (358). El primer resultado de este estudio fue confirmar la factibilidad de la aplicación

del dispositivo Coolinside® para la transección parenquimatosa hepática en un modelo animal. La comparación con Tissuelink® in vivo permitió evidenciar una disminución de las pérdidas hemáticas intraoperatorias y del tiempo de transección hepática en los animales tratados mediante el dispositivo Coolinside®. Estas diferencias se explicaron por una mayor profundidad de coagulación tisular en la superficie de transección hepática, alcanzada por Coolinside® y demostrada mediante tinción con NADH del margen de transección hepática (Figura 16).

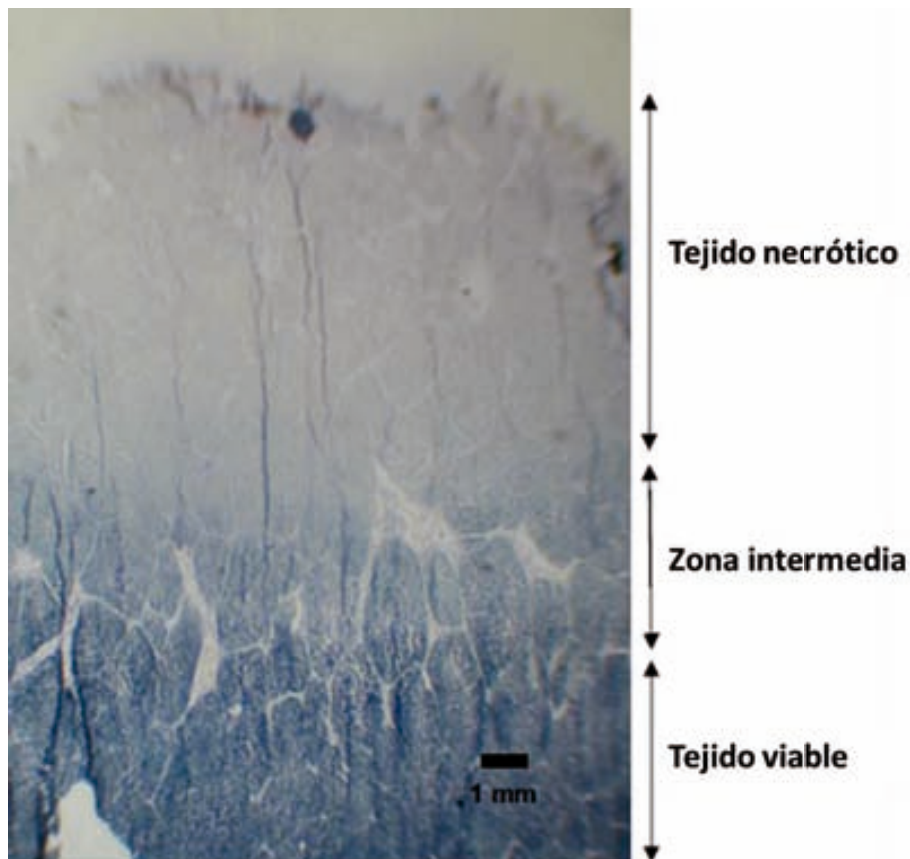


Figura 16: Tinción mediante NADH de una sección transversal de tejido hepático coagulado mediante el dispositivo Coolinside®. En la parte superior tejido donde se ha alcanzado muerte celular completa debida a la aplicación de RF. En la parte central zona intermedia de muerte celular no completa. En la parte inferior zona de tejido hepático viable. Obsérvese la lesión de ablación hepática (tejido necrótico) y la práctica ausencia de carbonización y escarificación propia de otros dispositivos.

La profundidad de coagulación tisular en los dos grupos fue de 6 mm para Coolinside® y 3 mm para Tissuelink®. Esta importante diferencia se podría explicar en parte por el efecto de la distribución de forma no uniforme del suero salino sobre la superficie hepática por el dispositivo Tissuelink®. Sin embargo, el sistema de refrigeración interna en circuito cerrado propio del dispositivo Coolinside® permite una refrigeración uniforme en todo momento de la parte activa del dispositivo. Dicho efecto, unido al empleo de un generador propio de ablación hepática (con tensiones eléctricas 4 veces inferiores a las generadas por el sistema Tissuelink®), reduce el fenómeno de arco eléctrico, la formación de humo y por tanto la cantidad de tejido carbonizado y escarificado. Este funcionamiento eléctrico más eficiente y las potencias de aplicación superiores explican la mayor profundidad de penetración de la lesión de ablación.

El mismo año 2008, se testó la aplicabilidad del dispositivo en la hepatectomía laparoscópica sobre modelo porcino (359). Los resultados del estudio realizado confirmaron la factibilidad de aplicación de la versión laparoscópica del dispositivo y los resultados positivos en términos de reducción de las pérdidas hemáticas y tiempos de transección, así como capacidad de sellado de canalículos biliares.

3- Fase de validación clínica: Los resultados positivos obtenidos en el modelo animal permitieron realizar un estudio clínico “de seguridad” con la aprobación previa del Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital del Mar de Barcelona y de la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados de este estudio, en el que se realizaron 11 hepatectomías en ocho pacientes afectados por metástasis hepáticas de carcinoma colorectal se publicaron en 2010 (342). Todas las hepatectomías fueron completadas únicamente mediante el uso del dispositivo, sin necesidad de utilizar otros métodos de coagulación o

disección y en ausencia de estrategias de oclusión vascular temporal (maniobra de Pringle). El tiempo medio de resección en cada paciente fue de 51 minutos (rango 38-87) y la velocidad media de transección hepática fue de 1,28 cm²/min. La hemorragia intraoperatoria media relacionada con la sección hepática fue de 42,5 ml (rango 5-420). Ninguno de los ocho pacientes precisó transfusión de hemoderivados durante la cirugía ni el postoperatorio. No hubo fugas biliares ni mortalidad postoperatorias.

Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico aleatorizado que compara la eficacia del dispositivo Coolinside[®] con otros métodos de hemostasia durante la realización de resecciones hepáticas (registro: 312/08 EC).

4- Fase de validación de uso en otros órganos: Paralelamente a las diferentes fases de estudio de la aplicación del dispositivo en cirugía hepática se ha empezado la evaluación de su empleo en la realización de nefrectomía parcial laparoscópica (NPL) (360). El primer estudio comparativo sobre modelo porcino ha permitido disponer de datos iniciales positivos sobre la capacidad hemostática del dispositivo en riñón, aunque la tasa de fuga urinaria permanecía similar a la del grupo control.

Como en el caso de otros dispositivos asistidos por RF, inicialmente empleados con éxito en cirugía hepática, cuyo uso ha sido ampliado a la cirugía pancreática, el estudio de la factibilidad y eficacia del empleo de Coolinside[®] en la realización de PD parece ser un paso natural y lógico, a la vista de los resultados experimentales y clínicos obtenidos hasta este momento.

2. HIPÓTESIS

- 1- La realización de la transección del parénquima pancreático mediante el dispositivo Coolinside® en un modelo porcino experimental de pancreatectomía distal laparoscópica es un procedimiento seguro y factible en términos de complicaciones intra y postoperatorias.

- 2- La realización de la transección del parénquima pancreático mediante el dispositivo Coolinside® en un modelo porcino experimental de pancreatectomía distal laparoscópica permite la disminución de la tasa de FPP cuando comparada con el grapado mecánico, con una diferencia clínica relevante del 37%. Concretamente, basándonos en estudios previos (257), esperamos encontrar una disminución de la tasa de FPP desde el 42% en el grupo de animales tratados mediante grapado mecánico hasta el 5%, previsto en el grupo de animales tratados mediante RF, con una potencia del 70% y un error alfa del 0,05%.

Objetivos

3. OBJETIVOS

Objetivos

3.1 Estudio de factibilidad

El objetivo de la primera parte de nuestro trabajo fue evaluar la factibilidad y seguridad de la realización de la transección parenquimatosa pancreática mediante el dispositivo Coolinside® en un modelo porcino de PDL. Se analizaron por lo tanto parámetros intraoperatorios indicadores de la manejabilidad del método de transección empleado como el tiempo quirúrgico, el tiempo de transección pancreática y las complicaciones intraoperatorias. Se midió asimismo la tasa de FPP como parámetro indicativo de efectividad del método empleado en cuanto al sellado del parénquima. Se midió la amilasemia, la glucemia, la amilasa en líquido peritoneal, el peso y la morbimortalidad postoperatoria. Se estudiaron además los cambios histológicos sobre el remanente glandular un mes después de la intervención.

3.2 Estudio de efectividad

El objetivo de la segunda parte de nuestro trabajo fue comparar la efectividad del dispositivo Coolinside® como método de transección parenquimatosa en un modelo porcino de PDL frente al grapado mecánico. Se midió la tasa FPP como indicador de efectividad de los dos métodos. Se analizaron además parámetros intraoperatorios como el tiempo quirúrgico, el tiempo de transección y las complicaciones; así como parámetros postoperatorios como la amilasemia, la glucemia, la concentración de amilasa en líquido peritoneal, la concentración de interleukina 6 (IL6) en el líquido peritoneal, la morbimortalidad, las variaciones del peso y los cambios histopatológicos del remanente pancreático.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Modelo porcino

Se emplearon cerdos de la raza Landrace como animal de experimentación por las características favorables de su anatomía y fisiología y la experiencia en la literatura sobre su manejo en estudios de cirugía experimental en páncreas (257,260).

Todos los animales provenían de una granja asociada a la Universidad Autónoma de Barcelona que cuenta con las autorizaciones pertinentes para la cría de animales de experimentación. Todos los aspectos de este estudio fueron evaluados y aprobados previamente por el Comité de Ética en Experimentación Animal de la Generalidad de Cataluña.

4.2 Cuidados preoperatorios

Los cuidados preoperatorios y anestésicos intraoperatorios fueron realizados por personal veterinario acreditado por la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona siguiendo el protocolo previamente aprobado por el Comité de Ética en Experimentación Animal de la Generalitat de Catalunya.

Los animales fueron sometidos a ayuno para alimentos sólidos durante las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, luego fueron transportados desde la granja al estabulario donde empieza la preparación preanestésica. Se produjo la sedación preoperatoria mediante Azaperona (4 mg/Kg, IM) + Ketamina (10 mg/Kg, IM). Posteriormente el animal se trasladó a quirófano donde se colocó un catéter venoso 20-22 G en la vena auricular y se administraron las primeras dosis de analgesia (morfina 0,4 mg/kg IM y meloxicam 0,2 mg/kg IV). La inducción anestésica se realizó mediante propofol (4mg/Kg, IV). Una vez comprobada la pérdida de reflejos se realizó la

intubación orotraqueal y la anestesia se mantuvo mediante isoflurano 1,5-2% y oxígeno al 100%. Durante toda la duración del procedimiento quirúrgico se realizó fluidoterapia de mantenimiento con Ringer Lactato (10 mg/kg/h) y se controlaron los principales parámetros cardiovasculares y respiratorios (frecuencia cardíaca, presión arterial, ECG, SpO₂, ETCO₂ Frecuencia respiratoria y temperatura).

4.3 Técnica quirúrgica

El animal se colocó en la mesa operatoria en posición de decúbito supino y se colocaron 2 placas de disipación eléctrica en contacto con la piel del flanco derecho del animal, que fueron conectadas con el generador de RF. Se rasuró el abdomen, se lavó con agua y jabón y posteriormente se preparó el campo quirúrgico mediante paños estériles y solución de Povidona Iodada. Se realizó neumoperitoneo mediante trocar de Hasson colocado en posición supraumbilical, con una presión máxima de 12 mmHg. Se colocaron posteriormente bajo visión directa 2 trocares de 5 mm de diámetro en hipocondrio derecho y flanco derecho y un trocar de 10 mm en flanco izquierdo. Se utilizó una óptica con angulación de 30° conectada a una torre de laparoscopia.

Se accedió a la transcavidad de los epiplones mediante movilización craneal del estómago y apertura del epiplon mayor mediante tijeras. Se identificaron el páncreas, el duodeno y los vasos esplénicos. Se realizó la disección del borde inferior y superior del páncreas izquierdo de manera retrograda, desde la cola hacia el cuerpo. En el borde superior se identificaron y respetaron los vasos esplénicos. Se procedió a la disección del borde posterior del páncreas y a la movilización de la cola de la glándula hasta liberar una porción distal de aproximadamente 5 cm de longitud. Se realizó en este nivel la transección parenquimatosa pancreática.

La transección pancreática se realizó mediante dos dispositivos: Coolinside[®] o grapadora mecánica EndoGIA[®] 60 mm con cargas azules de 3,5 mm (Covidien, Norwalk, CT, EEUU). Ambos dispositivos se introdujeron en la cavidad abdominal mediante el trocar posicionado en hemiabdomen izquierdo. No se identificó ni suturó el conducto pancreático principal en ninguno de los casos. Posteriormente la porción de páncreas resecado se extrajo de la cavidad abdominal a través del orificio del trocar umbilical en una bolsa protectora. Se revisó la hemostasia del campo operatorio y de los trocares bajo visión directa y se colocó un drenaje de silicona multiperforado en el lecho de transección. Tras extraer los trocares se cerró la aponeurosis de los orificios de 10 mm con hilo monofilamento de reabsorción lenta y la piel con hilo irreabsorbible. El drenaje abdominal se extrajo a través del orificio de trocar de 5 mm en flanco derecho, se tunelizó en el subcutáneo del animal hacia la región lumbar derecha, se fijó a la piel mediante hilo no reabsorbible y se conectó a una bolsa de aspiración mediante vacío. Posteriormente se procedió a despertar y extubar el animal cuando estuvo clínicamente indicado.

4.4 Cuidados postoperatorios

Una vez despiertos los animales fueron trasladados a jaulas aisladas de estabulación que cumplen las normas de la legislación vigente. Todos los animales recibieron buprenorfina (0,02–0,03 mg/kg IM, cada 12 horas) durante las primeras 24 horas del postoperatorio y meloxicam (0,2 mg/kg IM, cada 24 horas) durante los primeros 3 días del postoperatorio como pauta de analgesia.

Los animales se valoraron dos veces al día durante los primeros 4 días del postoperatorio por el equipo de veterinarios para evidenciar cualquier signo de sospecha de infección intrabdominal (fiebre, anorexia, vómitos, letargia, etc) o cambios en la cantidad y calidad del débito de los drenajes abdominales Se

realizó una pauta de nutrición con agua durante las primeras 24 horas y posteriormente con pienso convencional dos veces al día.

En el momento que su estado clínico lo permitía, los animales fueron trasladados a la granja de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona, a partir de 4º día del postoperatorio. Allí siguieron la pauta de nutrición con pienso convencional dos veces al día y fueron valorados diariamente por el equipo de cuidadores de la granja.

4.5 Recogida de muestras y determinaciones

Se recogieron muestras de sangre de los animales inmediatamente antes de la intervención, a las 4 horas, al 4º día del postoperatorio e inmediatamente antes de la necropsia. Asimismo se recogieron muestras del líquido abdominal a través del drenaje quirúrgico el 4º día del postoperatorio y, si hubo, durante la necropsia. Las muestras de sangre obtenidas se centrifugaron con una centrifuga para productos hematológicos a una velocidad de 2.500 revoluciones por minuto y el suero obtenido se congeló a -80°C. Se determinaron los niveles de amilasa y glucosa en todas las muestras de líquido peritoneal y suero. Se midió la concentración de interleukina 6 en las muestras de líquido peritoneal del 4º día y de la necropsia.

Todas las determinaciones analíticas séricas o del líquido peritoneal se realizaron en Laboratorio del Servicio de Bioquímica Clínica Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona o en el laboratorio de Biología Molecular del Institut Hospital del Mar de Investigació Médica.

4.6 Necropsia

Cuatro semanas después de la intervención quirúrgica los animales fueron nuevamente trasladados al estabulario, anestesiados e intubados siguiendo el procedimiento descrito.

Se realizó una laparotomía xifo-púbica. Se exploró la cavidad abdominal para descartar adherencias, líquido libre o colecciones de líquido no drenadas. En caso de presencia de líquido libre se recogió una muestra con jeringa estéril para determinar la concentración de amilasa del mismo. Posteriormente se realizó disección del remanente pancreático de las estructuras contiguas, buscando eventuales colecciones de líquido o fístulas con órganos cercanos, y se completó la pancreatectomía incluyendo en la pieza la segunda porción duodenal (Figura 17).

El espécimen se guardó temporalmente en una solución de formalina al 10%. El animal fue posteriormente sacrificado mediante una solución comercial para eutanasia y la pared abdominal cerrada con sutura continua de hilo monofilamento no reabsorbible. Los restos fueron tratados como residuo biológico convencional, conservado en cámara frigorífica hasta su incineración.



Figura 17: Visión macroscópica del remanente pancreático y del duodeno tras su exéresis en bloque.

Una vez finalizado el procedimiento, en una mesa de trabajo, el conducto pancreático principal del remanente pancreático fue canulado mediante un catéter endovenoso en el interior del parénquima (Figura 18).



Figura 18: Inyección de solución al 20% de tinta china de manera retrógrada en el conducto pancreático de la porción distal del remanente pancreático.

Se inyectó una solución al 20% de tinta china de manera retrógrada en el conducto pancreático para poner en evidencia una eventual fístula pancreática mediante fuga de colorante en la superficie de transección. El espécimen posteriormente fue nuevamente almacenado en solución de formalina al 10% y enviado para el estudio histopatológico.

4.7 Estudio histopatológico

Se realizó el estudio anatomopatológico de los especímenes del remanente pancreático por parte de un patólogo de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. Se realizaron cortes consecutivos del parénquima pancreático de aproximadamente 2 mm de espesor a partir de la superficie de transección del remanente pancreático hasta incluir tejido pancreático normal. Las secciones se incluyeron en parafina y cortaron con un espesor de 5 μ m mediante micrótopo. Luego se tiñeron con hematoxilina y eosina y analizaron mediante microscopio óptico.

Se observaron la presencia y tipo de necrosis tisular, el estado del conducto pancreático y sus ramas, las características del tejido de transección del remanente y la presencia de signos inflamatorios locales. Se midió el espesor máximo y mínimo y el diámetro de la reacción fibrosa en el margen pancreático si presente.

4.8 Variables analizadas

- **Estudio 1:** La variable principal analizada en el estudio fue el desarrollo de fístula pancreática postoperatoria definida como:
 - Fuga macroscópica, extravasación del contraste inyectado retrógradamente en el conducto de Wirsung en la superficie de transección.
 - Presencia de colecciones, abscesos o líquido libre intrabdominal con una concentración elevada de amilasa.
 - Una concentración de amilasa en el líquido del drenaje abdominal recogido a partir del 4º día del postoperatorio, mayor a 3 veces la concentración normal de amilasa plasmática (definición de fístula pancreática postoperatoria según el International Study Group of Pancreatic Fistula) (232).

Las variables secundarias analizadas fueron: tiempo operatorio, tiempo de transección parenquimatosa, complicaciones intraoperatorias, mortalidad postoperatoria, infección de herida, tolerancia a la ingesta oral, vómitos, fiebre, necesidad de analgesia y peso postoperatorio.

- **Estudio 2:** La variable principal analizada en el estudio fue el desarrollo de fístula pancreática postoperatoria utilizando la misma definición que en el estudio 1.

Las variables secundarias fueron tiempo quirúrgico y de transección parenquimatosa, las complicaciones intraoperatorias, las variaciones de peso, la concentración de amilasa y glucosa en sangre, la concentración de amilasa y IL6 en líquido peritoneal, las alteraciones histopatológicas del remanente pancreático y la morbimortalidad postoperatoria.

4.9 Análisis estadístico

La recogida de datos y el análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el programa SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA). En el análisis estadístico descriptivo de los resultados los parámetros se expresaron como medianas y valores de máximo y mínimo. El test de Kolmogorov–Smirnov se utilizó para valorar la distribución de las variables continuas. Las variables continuas se compararon utilizando el test T de student o U de Mann-Whitney según su distribución. Las variables categóricas se compararon utilizando el test Chi cuadrado.

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1

LAPAROSCOPIC DISTAL PANCREATECTOMY: FEASIBILITY STUDY OF RADIOFREQUENCY-ASSISTED TRANSECTION IN A PORCINE MODEL

Dimitri Dorcaratto, Fernando Burdío, Dolors Fondevila, Anna Andaluz, Ignasi Poves, Maria Angeles Martinez, Rita Quesada, Enrique Berjano, Luis Grande.

Journal of laparoendoscopic and advanced surgical techniques. Volumen 22, Número 3, 2012.

Se investigó la seguridad y factibilidad del empleo del dispositivo Coolinside® para la realización de transección pancreática en un modelo porcino de PDL, en cerdos de la raza Landrace. Se incluyeron en el estudio los primeros 10 cerdos intervenidos de forma consecutiva mediante el dispositivo Coolinside® en el marco del estudio comparativo aleatorizado descrito a continuación (Estudio 2). No hubo complicaciones intraoperatorias graves. El tiempo quirúrgico mediano fue de 93,5 minutos (rango 46-140), con un tiempo de transección de 4,5 minutos (2-26). La mediana del peso preoperatorio de los animales fue de 39,6 kg (rango 29,7-74) y todos los animales presentaron un incremento de su peso 4 semanas después de la intervención, con una mediana de 55 kg (rango 43-80). Un solo animal presentó una elevación de la concentración de amilasa en líquido peritoneal por encima del límite establecido como FPP utilizando la definición del ISGPF (7122 IU/L). Hubo por lo tanto solamente una FPP clínicamente silente. La mediana de concentración de amilasa a los 4 días de la intervención en líquido peritoneal fue de 2399 IU/L (rango 819,2-7122). Todos los animales presentaron una elevación de la concentración de amilasa en plasma 4 horas después de la intervención quirúrgica que volvió a niveles similares a los preoperatorios al cuarto día. No hubo morbimortalidad postoperatoria. En la necropsia realizada a las 4

semanas de la intervención no se evidenció en ningún caso salida de contraste inyectado retrógradamente en el conducto pancreático ni colecciones intrabdominales. El estudio histopatológico del remanente glandular puso de manifiesto un patrón común de necrosis coagulativa del margen pancreático rodeada por una espesa capa de fibrosis, sin signos de pancreatitis.

Laparoscopic Distal Pancreatectomy: Feasibility Study of Radiofrequency-Assisted Transection in a Porcine Model

Dimitri Dorcaratto, MD,^{1,2} Fernando Burdío, MD, PhD,^{1,2} Dolors Fondevila, PhD,³ Anna Andaluz, DVM, PhD,³ Ignasi Poves, MD, PhD,¹ Maria Angeles Martinez, MD,¹ Rita Quesada, MSc,^{1,4} Enrique Berjano, PhD,⁵ and Luis Grande, MD, PhD^{1,2}

Abstract

Background and Aim: Despite technological improvements in pancreatic surgery, the incidence and morbidity of pancreatic leak after resection of distal pancreas are persistently high in most series. Laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) is today the gold standard procedure for benign and certain malignant neoplasms of the pancreatic body and tail in specialized centers. This study evaluated safety and feasibility of a radiofrequency (RF)-assisted transection device in a porcine model of LDP.

Materials and Methods: LDP was performed on 10 pigs (median weight, 39.6 kg) using a new device based on an internally cooled RF-assisted electrode (Coolinside[®], Apeiron Medical, Valencia, Spain). The animals were subjected to daily observation and then sacrificed and necropsied at 4 weeks postoperatively. Primary end points were the development of postoperative pancreatic fistula using the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group definition and/or the presence of abdominal amylase-rich fluid collections or abscesses during necropsy and pathological study and/or dye extravasation from the pancreatic remnant duct. Secondary end points were intra- or postoperative complications, surgery, and transection duration.

Results: No clinically relevant postoperative pancreatic fistulas were observed. In one case a grade A postoperative fistula was diagnosed due to amylase drain concentration of more than 6200 IU/mL on postoperative day 4. Median peritoneal liquid amylase concentration on postoperative day 4 was 2399.0 IU/L (range, 819.2–7122.0 IU/L), similar to the median plasma amylase level of 1520.8 IU/L (range, 1015.3–4056.6 IU/L). Median surgery time was 93.5 minutes (range, 46.0–140.0 minutes), and median transection time was 4.5 minutes (range, 2.0–26.0 minutes). There was one postoperative wound infection. There were no postoperative deaths or major complications. During the histopathological study, the surgical margin of the remaining pancreas showed a common pattern with a central area of necrosis surrounded by granulomatous infiltrate and fibrosis. Ductal obliteration was observed. No purulent inflammatory infiltrate or abscesses were present.

Conclusion: Experimental findings suggest that performing pancreatic transection with Coolinside in a animal model of LDP is feasible and safe.

Introduction

DISTAL PANCREATECTOMY (DP) with or without spleen preservation has been applied with increasing frequency in the management of a broad range of pancreatic pathologies during the last two decades.^{1,2} Advances in operative technique and perioperative management have led to a substantial decrease of postoperative mortality, achieving rates

between 0% and 6%.^{3,4} However, morbidity rates after this procedure have not changed during the last 20 years, ranging from 10% to 57% in larger series.^{1–4} Pancreatic fluid leak from the pancreatic remnant and subsequent fistula formation have been identified as the most frequent and serious post-DP complications.^{5,6}

Although laparoscopic DP (LDP) is safe and effective^{7–9} and is considered by some authors the best approach to

¹General Surgery Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

Departments of ²Surgery and ³Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Department of Biomedical Engineering, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain.

⁵Biomedical Synergy, Electronic Engineering Department, Universitat Politècnica de Valencia, Valencia, Spain.

left-sided pancreatic pathology in need of resection,⁸ no reduction in postoperative pancreatic fistula rates has been demonstrated using this surgical approach in comparison with the conventional open approach.⁸ The difficulty in preventing pancreatic leak after DP has resulted in various methods of closing the pancreatic stump. However, no method has been clearly proven to be superior to others, as reported in a recent meta-analysis.^{3,10,11}

Radiofrequency (RF) energy-assisted devices have been used in both experimental and clinical surgery to manage sealing of the pancreatic remnant after DP^{10,12} with initially encouraging results in reducing postoperative pancreatic fistula.

In 2009 Burdio et al.¹³ reported their results in liver resection using a new RF-assisted device that was used to transect hepatic tissue, to coagulate hepatic vessels up to 4 mm in diameter, and to seal bile ducts. Our hypothesis is that this RF-assisted device, which has previously demonstrated a high capability of closing resected tissues,^{13–16} could be suitable for transecting pancreatic parenchyma and sealing the main and secondary pancreatic ducts. The aim of this study was therefore to evaluate safety and viability of this RF device in a porcine LDP model.

Materials and Methods

Instruments

The RF device is a laparoscopic version of the Coolinside[®] device (Apeiron Medical, Valencia, Spain). Its operating performance has been described in detail elsewhere.^{15,16} In brief, it consists of a handheld instrument that simultaneously conducts the two surgical tasks of coagulation/sealing and cutting. Coagulation and sealing are obtained from a 3-mm-diameter electrode connected to an RF generator (model CC-1, Radionics, Burlington, MA). The electrode is internally cooled with chilled saline solution (0°C) by means of a peristaltic pump (Radionics). Mechanical cutting is carried out by a sharp blade attached distally to the electrode. The tissue is coagulated by the proximal zone of the electrode with a backward movement and is subsequently transected by the blade, which cuts only the amount of tissue previously coagulated and sealed.^{15,16}

Animals

Ten female Landrace pigs obtained from the farm of the Universidad Autonoma of Barcelona (Barcelona, Spain) were used for the experimental procedures. All aspects of this study were performed as part of an animal research protocol according to the guidelines approved by the Government of Catalonia's Animal Care Committee.

Preoperative care

Preoperative and anesthesia care was provided by fully trained veterinary staff members. A combination of azaperone and ketamine (4 mg/kg i.m. and 10 mg/kg i.m., respectively) was used for initial sedation. Intravenous access was obtained by a marginal ear vein cannulation using large-gauge venous catheters, and intravenous analgesia was given before anesthesia (0.4 mg/kg i.m. morphine and 0.2 mg/kg i.v. meloxicam).

Anesthetic induction was performed with propofol (4 mg/kg i.v.) and maintained with a mixture of isoflurane (1.5%–

2%) and oxygen (100%) once the animal was endotracheally intubated.

Perioperative fluids consisted of Ringer's solution at 10 mL/kg/hour. Oxygen saturation and heart rate were monitored using pulse oximetry placed on the ear.

The animals were secured supine on the operating table, and sterile drapes were applied after a betadine preparation of the abdomen.

Surgical technique

All LDP procedures were performed by the same surgical team using a four-port laparoscopic approach, following the porcine model pancreatic dissection technique described by Truty et al.¹⁰ After pancreatic dissection, approximately 4–6 cm of the distal pancreas was transected using the RF device. The same device was used to seal and coagulate the pancreatic remnant. The main pancreatic duct was neither identified nor sutured after transection of the distal pancreas in order to test the sealing efficacy of the RF device on the pancreatic parenchyma. The resected specimen was then removed through the umbilical orifice. A silicone drain was then placed in the resection bed and brought out of the animal's abdomen through the 5-mm inferior right trocar orifice. The proximal end was subcutaneously tunneled to the animal's back and connected to a reservoir. All wounds were closed in standard fashion. The animals were allowed to awaken from anesthesia and were extubated when clinically indicated.

Postoperative care

The animals were housed in large individual facilities at our institution. Antibiotics (amoxicillin, 20 mg/kg i.m., every 24 hours) were administered for the first 3 postoperative days. All animals were given water *ad libitum* for the first 24 hours and subsequently fed twice daily with pig chow thereafter.

All animals were inspected twice a day for the first 7 postoperative days in order to identify any suspicious clinical sign of pancreatic leak or sepsis and to monitor debit and state of abdominal drains. All animals received buprenorphine (0.02–0.03 mg/kg i.m., every 12 hours) for the first 24 postoperative hours and meloxicam (0.2 mg/kg i.m., every 24 hours) for postoperative analgesia on the first 3 postoperative days.

Necropsy

Four weeks after the initial procedure all animals were again anesthetized, intubated, and ventilated as described above. Exploratory laparotomy was performed, and the peritoneal cavity was assessed for excessive adhesions or any undrained fluid collections/abscess. The pancreatic stump was identified, skeletonized, and photographed (Fig. 1). The remnant pancreas (stump, uncinata process, and head) was dissected, removed, and temporarily placed in 10% buffered neutral formalin. The main pancreatic duct was identified and cannulated with an angiocatheter. A 1:5 dilution of Black China dye was then injected into the pancreatic duct in a retrograde fashion to assess for macroscopic dye extravasation from the pancreatic stump. Thereafter the specimen was immersed in 10% buffered neutral formalin for further histopathological processing.

The animals were then sacrificed with a commercial euthanasia solution.

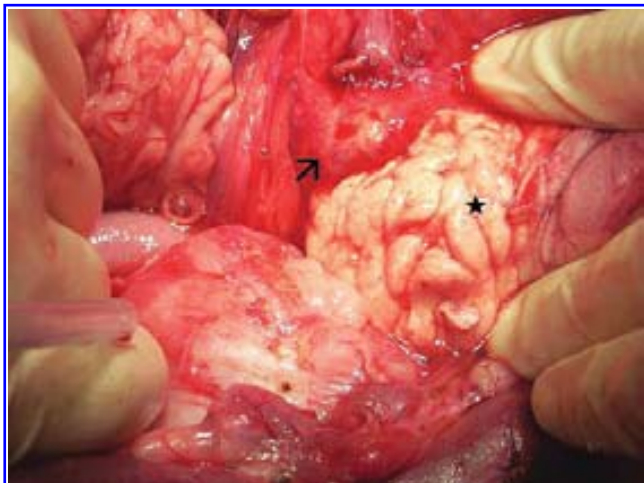


FIG. 1. Macroscopic view of the remaining pancreas 4 weeks after performing laparoscopic distal pancreatectomy. The black star indicates the distal pancreatic remnant. The black arrow highlights fibroid tissue surrounding the transected surface of distal pancreas.

Laboratory determinations

Serum amylase and glucose levels were obtained before initial incision, 4 hours after intervention, and on postoperative day 4 and 4 weeks postoperatively.

Peripancreatic fluid amylase levels were measured from the drain tube on postoperative day 4. The drain tube was retired between postoperative days 4 and 7.

Histopathologic study

Consecutive sections, 2 mm thick, were obtained in the margin of the interface of transection, including normal pancreas. Alternate sections were routinely processed, embedded in paraffin, cut at a thickness of 5 μ m, stained with hematoxylin and eosin, and evaluated by light microscopic examination.

Analyzed variables

The primary outcomes studied in our experiment were the development of postoperative pancreatic leak defined as (1) macroscopic leak (evidence of dye extravasation from the pancreatic stump), (2) any undrained amylase-rich fluid collections/abscess, and (3) greater than threefold drain/serum amylase after the third postoperative day (the definition of a biochemical leak according to the International Study Group on Pancreatic Fistula guidelines⁶). Secondary outcomes were operative time, transection time, intraoperative complica-

tions, wound infection, and other perioperative clinical parameters (anorexia, emesis, lethargy, and narcotic need).

Statistical analysis

Data are presented as median and minimum–maximum value. Data collection and analyses were performed with statistical software (SPSS version 16.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

Results

There were no deviations from the protocol described in the methodology.

Animals

Median preoperative weight was 39.6 kg (range, 29.7–74.0 kg). All animals increased their body weight during the first postoperative month, with a median pre-necropsy weight of 55.0 kg (range, 43.0–80.0 kg).

Biochemical determinations

Serum amylase and glucose levels throughout the study are shown in Table 1.

It is of note that at the 4th postoperative hour, all animals showed an increase in serum amylase levels, which returned to levels similar to baseline on postoperative day 4.

Operative features

Median operative time was 93.5 minutes (range, 46.0–140.0 minutes), of which a median of 4.5 minutes (range, 2.0–26.0 minutes) was needed for pancreatic transection. No major intraoperative complications were observed. Superficial injuries due to grasper manipulation were observed on gastric wall serosa in 2 cases and repaired laparoscopically with suture on both occasions. These animals showed no clinical or laboratory complications during postoperative follow-up, and macroscopic examination during necropsy showed complete recovery of gastric wall continuity. In 1 case, a superficial lesion of the gastric serosa due to thermal injury during pancreatic transection was observed, which did not affect the subserosal muscular layer. Laparoscopic suture was performed, and the animal did not present any postoperative clinical complication or variation on necropsy findings. No thermal injuries or complications related to the use of the device were otherwise observed. There were no intraoperative deaths.

Postoperative follow-up

No animals showed lethargy, emesis, anorexia, or supplementary narcotic need during the postoperative period. Only

TABLE 1. PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE (4 HOURS, 4 DAYS, AND 4 WEEKS POSTOPERATIVELY) SERUM AMYLASE AND GLUCOSE LEVELS

	Preoperative	Postoperative		
		4 hours	4 days	4 weeks
Serum amylase (IU/L)	1396.4 (1072.7–3003.8)	2201.9 (1179.1–3603.0)	1520.8 (1015.3–4056.0)	1356.0 (1048.0–2816.1)
Serum glucose (mg/dL)	117.4 (63.2–210.8)	122.1 (85.3–208.4)	115.0 (92.6–238.2)	100.8 (61.6–187.3)

Data are median (range) values.

one trocar orifice infection was observed, which did not require surgical debridement or antibiotic treatment.

Necropsy

Neither dye extravasation from the pancreatic stump nor any undrained amylase-rich fluid collections or abscesses were observed in gross examination during necropsy. Thus, no clinical or anatomic evidence of pancreatic fistula was observed in any of the animals included in the study.

Amylase drain levels

Figure 2 shows the animals' amylase concentration in drain fluid on postoperative day 4. Postoperative measurement was impossible in one animal because of drain loss on postoperative day 1. Median peritoneal liquid amylase concentration on postoperative day 4 was 2399.0 IU/L (range, 819.2–7122.0 IU/L). As for biochemical pancreatic leak, using the definition proposed by the International Study Group on Pancreatic Fistula,⁶ a drain fluid amylase level of more than threefold normal serum concentration on postoperative day 4 was only observed in one animal (7122.0 IU/L), which did not present any postoperative clinical complication or free intra-abdominal fluid during necropsy (Grade A fistula).

Histopathological study

The histopathological study of the transection margin of the pancreas stump (Fig. 3) showed a common pattern with a central area of coagulative necrosis surrounded by a granulomatous inflammatory infiltrate, with macrophages and multinucleated giant cells. An intense fibrosis was present, delimiting the necrotic material and the inflammatory infiltrate. The fibrosis reaction completely encircled the main and secondary pancreatic ducts located at the margin of normal pancreas. Scattered infiltrate of lymphocytes, plasma cells, and eosinophils were seen in the fibrous boundary. No purulent inflammatory infiltrate or abscesses were observed in any sample.

Discussion

The results of this experimental study suggest that performing pancreatic transection with the Coolinside device in an LDP animal model could be feasible and safe.

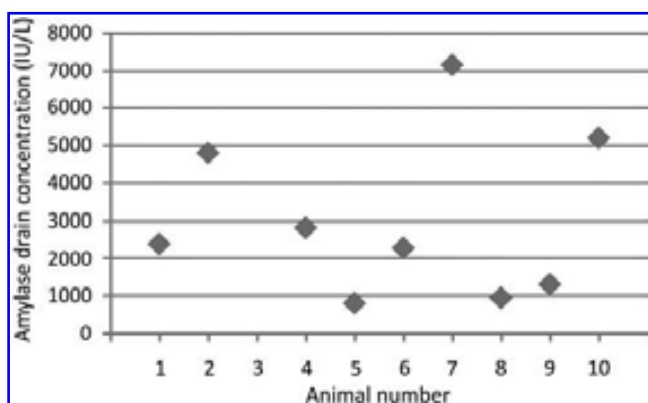


FIG. 2. Drain amylase concentration at postoperative day 4.

Morbidity after DP is still a challenging problem, with postoperative rates ranging from 10% to 57% in high-volume centers.^{1–6,17,18} Pancreatic fistula is a main cause of postoperative complications and is associated with numerous further problems, such as intraabdominal abscesses, wound infection, sepsis, electrolyte imbalance, malabsorption, and hemorrhage and with a dramatic increase in healthcare resource utilization.^{3,17}

Several surgical resection and closure techniques have been introduced for DP in an attempt to reduce complications, especially pancreatic fistulas.¹⁷ Unfortunately, none of these has shown a clear superiority³ as reported in a recent meta-analysis in which no significant differences were found between stitch suture and stapler closure in relation to pancreatic fistula or intraabdominal abscess rates (31.2% and 22.1% rates of postoperative pancreatic leak, respectively).¹⁹

In our study, we hypothesized that RF energy could have an obliterative effect on pancreatic ductal structures, as has previously been demonstrated for vascular and biliary structures.¹⁶ Furthermore, as the RF device used in the present study had previously been proven to be able to seal vessels up to 4 mm in diameter,¹⁶ we decided to test its capacity to seal the main pancreatic duct without previous identification and ligation. Our findings on the histopathological examination of the pancreatic remnants 4 weeks after transection confirmed our hypothesis because they showed a common pattern of progressive obliteration of both main and secondary pancreatic ducts (see Fig. 3).

We agree with Truty et al.¹⁰ that simple main duct ligation and traditional oversewing of the gland with sutures does not completely seal the small pancreatic ducts, leading to persistent extravasation of enzyme-rich pancreatic fluid, and that the porcine model is an excellent approximation to the human pancreas,¹⁰ with its "soft" texture making it a good model for high-risk pancreatic leak.^{1,10,20} We can speculate that this risk is in part increased by the crushing of the pancreatic tissue and the consequent destruction of small pancreatic ducts due to the pressure applied by a mechanical stapler before cutting and staple application.¹¹ In our model no pressure is applied to the pancreatic tissue, and only the previously sealed parenchyma are then cut by the device, thus avoiding the rupture of small pancreatic ducts before sealing.

At gross examination during necropsy, all animals showed the same pattern of minimal postoperative field adhesions, without inflammatory signs, free peritoneal liquids, or abscesses (see Fig. 2). The transection surface of the pancreatic stump presented a thick fibrous surface of more than 1 mm (see Fig. 3). Under this fibrotic "envelope," a common pattern of sterile coagulative necrosis was found in all specimens, with no signs of necrosis of the pancreatic remnant. No signs of pancreatitis were found on microscopical analysis of the pancreatic remnant, indicating that the coagulative necrosis achieved with RF application does not increase the risk of pancreatic inflammatory reaction, as has been observed by other authors.¹⁰

This conclusion was confirmed by the absence of clinical signs of pancreatitis and biochemical elevation of serum amylase during postoperative follow-up. No signs were found of the intense pyogranulomatous inflammatory reaction caused by silk suture or of a pattern of peristaple serpentine necrosis due to intermittent crushing of tissue along the staple line, as is caused by mechanical suture.¹¹

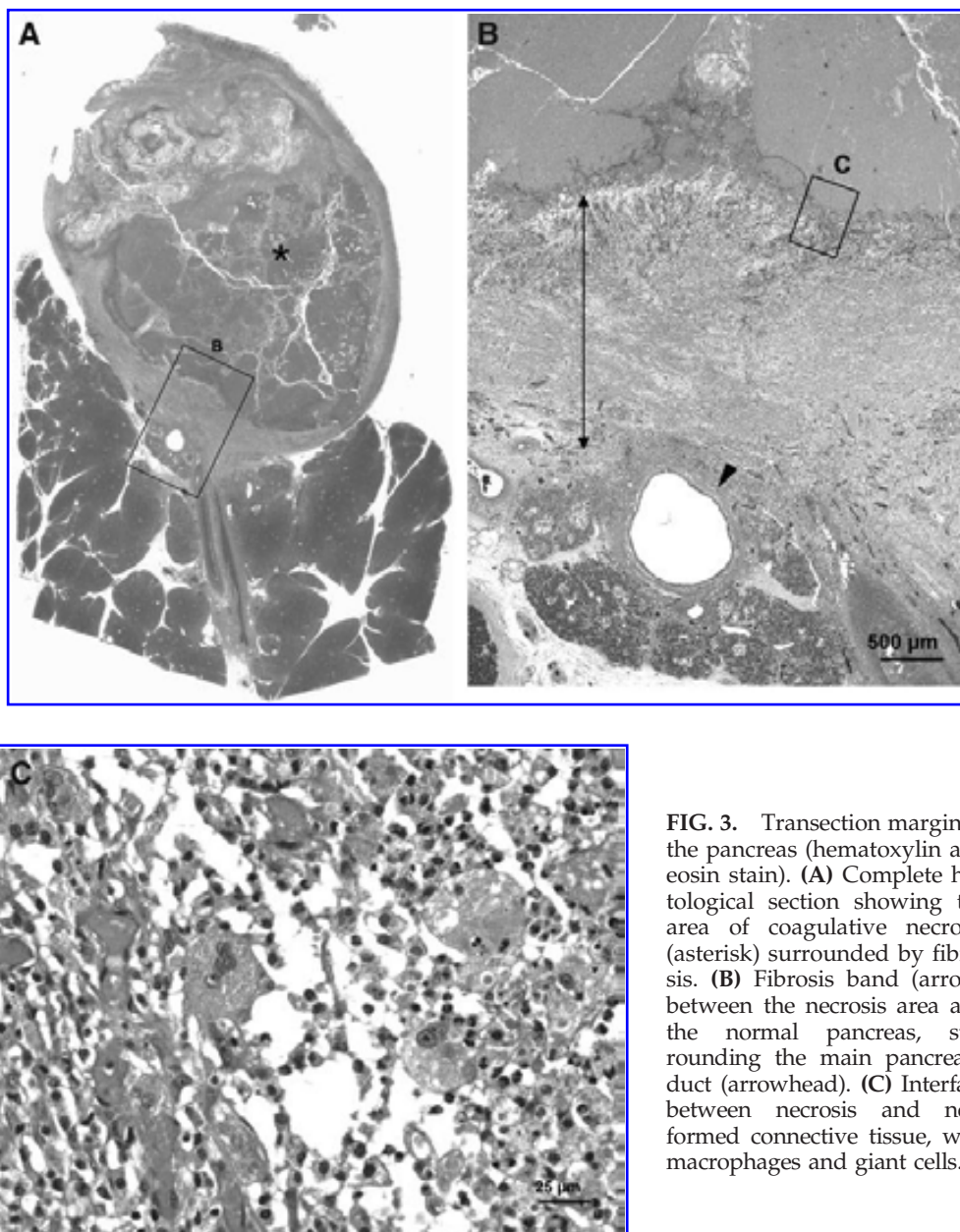


FIG. 3. Transection margin of the pancreas (hematoxylin and eosin stain). **(A)** Complete histological section showing the area of coagulative necrosis (asterisk) surrounded by fibrosis. **(B)** Fibrosis band (arrow) between the necrosis area and the normal pancreas, surrounding the main pancreatic duct (arrowhead). **(C)** Interface between necrosis and neoformed connective tissue, with macrophages and giant cells.

In our opinion the coagulative necrosis of the transected surface caused by thermal injury and the consequent reactive fibrosis could provide a stronger “defense” against pancreatic fluid leak compared with the inflammatory reaction to silk and staplers, and the absence of foreign bodies could decrease the risk of microorganism colonization. A comparative study is needed to confirm our hypothesis.

Another important issue in our study was to evaluate the handling of the Coolinside during LPD. The diffusion of laparoscopic surgery of distal pancreas and the need for simple and ergonomic methods to manage the pancreatic stump during this surgical approach are probably the main reasons for the increasing interest in finding a simple and effective method to cut and seal the pancreatic remnant.^{3,7} At present, no single instrument adequately addresses simultaneously transection, hemostasis, and sealing of pancreatic ducts. The vast majority of pancreatic parenchymal transections are performed using at least two different instruments,⁷

which involves greater complexity and time-consuming, costly operations.

Our attention was focused on testing the capacity of a single device able to cut and seal the pancreatic tissue without increasing surgical complexity or requiring additional time. Previous comparative experimental studies had shown that the use of the Coolinside device alone for both laparoscopic transection and sealing of liver tissue decreased surgical time and blood loss.¹⁶

In this study we found no technical difficulty in performing laparoscopic transection with the Coolinside device, as can be seen from the median surgical and resection times. The ability to perform laparoscopic pancreatic transection with no need to identify or suture the main pancreatic duct is certainly the device’s main advantage, provided that future studies confirm the low postoperative fistula rates suggested in this feasibility study. The device seems to be very easy to use and permits the sealing of pancreatic ducts and coagulation of

small pancreatic vessels before the blade cuts the previously coagulated tissue. These preliminary results suggest that this device could provide good hemostasis of both pancreatic tissue and surrounding fat tissue and avoid the need for other coagulating devices during and after pancreatic resection. No intraoperative hemorrhages were observed during our study.

No major complications were found associated with the use of the device, and only one clinically insignificant superficial gastric lesion could be attributed to thermal injury to nearby structures.

Study limitations

Our study has certain limitations, which should be pointed out. The most important is related to the sample size, which was too small to confirm the efficacy of the Coolinside device to prevent postoperative pancreatic leak. In spite of this limitation, the absence of clinical and macroscopic pancreatic leak is encouraging (only one animal presented a biochemical Grade A pancreatic fistula on the grading scheme of the International Study Group on Pancreatic Fistula).

Certain anatomic differences between pigs and humans limit the model's applicability to pancreatic surgery.¹¹ First, the tail of the pancreas is far more intraperitoneal in pigs than in humans, making LDP significantly less challenging in the pig. Second, as most researchers do,¹¹ we used as surgical models young pigs, which have little intra- and peripancreatic fat, which could limit the applicability of our results to humans. On the other hand, as stated before, the possibility of performing pancreatic transection and sealing using only one device without the need for main duct identification and ligation seems to make further research on its feasibility for use on humans worthwhile.

Conclusions

Preliminary results suggest that performing pancreatic transection and sealing with the Coolinside device during LDP is feasible and safe. Based on our results, comparative studies and human trials are needed to assess the clinical utility of this device.

Acknowledgments

This work received financial support from the Spanish "Plan Nacional de I+D+I del Ministerio de Ciencia e Innovación," grant number TEC2008-01369/TEC, and from the Generalitat Valenciana (Ayudas Complementarias de I+D para Grupos de Calidad ACOMP/2010/008).

Disclosure Statement

F.B., E.B., and R.Q. declare an interest (stock ownerships) in Apeiron Medical S.L., a company that has a license for the patent application US 2010/137856 A1, on which the device tested in this study is based. D.D., D.F., A.A., M.M., I.P., and L.G. have no conflict of interests or financial ties to disclose.

References

- Nathan H, Cameron JL, Goodwin CR, Seth AK, Edil BH, Wolfgang CL, Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Risk

- factors for pancreatic leak after distal pancreatectomy. *Ann Surg* 2009;250:277–281.
- Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: Changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001;136:391–398.
- Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Buchler MW, Seiler CM. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2005;92:539–546.
- Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, Chow PK, Soo KC, Wong WK, Ooi LL. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: A 21-year experience at a single institution. *Arch Surg* 2008;143:956–965.
- Shrikhande SV, D'Souza MA. Pancreatic fistula after pancreatectomy: Evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J Gastroenterol* 2008;14:5789–5796.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
- Kooby DA, Chu CK. Laparoscopic management of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am* 2010;90:427–446.
- Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, Parikh AA, Martin RC 2nd, Scoggins CR, Ahmad S, Kim HJ, Park J, Johnston F, Strouch MJ, Menze A, Rymer J, McClaine R, Strasberg SM, Talamonti MS, Staley CA, McMasters KM, Lowy AM, Byrd-Sellers J, Wood WC, Hawkins WG. Left-sided pancreatectomy: A multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008;248:438–446.
- Fernandez-Cruz L, Cesar-Borges G, Lopez-Boado MA, Orduna D, Navarro S. Minimally invasive surgery of the pancreas in progress. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:342–354.
- Truty MJ, Sawyer MD, Que FG. Decreasing pancreatic leak after distal pancreatectomy: Saline-coupled radiofrequency ablation in a porcine model. *J Gastrointest Surg* 2007;11:998–1007.
- Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Hardacre JM, Murata K, Bunton TE, Herreman-Suquet K, Poulou BK, Talamini MA. New tools for laparoscopic division of the pancreas: A comparative animal study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;14:53–60.
- Fronza JS, Bentrem DJ, Baker MS, Talamonti MS, Ujiki MB. Laparoscopic distal pancreatectomy using radiofrequency energy. *Am J Surg* 2010;199:401–404.
- Burdio F, Berjano EJ, Navarro A, Burdío JM, Grande L, Gonzalez A, Cruz I, Guemes A, Sousa R, Subira J, Castiella T, Poves I, Lequerica JL. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: computational modeling and in vivo experiments. *Biomed Eng Online* 2009;8:6.
- Burdio F, Grande L, Berjano E, Martinez-Serrano M, Poves I, Burdío JM, Navarro A, Guemes A. A new single-instrument technique for parenchyma division and hemostasis in liver resection: A clinical feasibility study. *Am J Surg* 2010;200:75–80.
- Burdio F, Navarro A, Berjano E, Sousa R, Burdío JM, Guemes A, Subira J, Gonzalez A, Cruz I, Castiella T, Tejero

- E, Lozano R, Grande L, de Gregorio MA. A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: A comparative study in a pig liver model. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:599–605.
16. Navarro A, Burdio F, Berjano EJ, Guemes A, Sousa R, Rufas M, Subira J, Gonzalez A, Burdio JM, Castiella T, Tejero E, De Gregorio MA, Grande L, Lozano R. Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. *Surg Endosc* 2008;22:1384–1391.
17. Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, Zehetner J, Muller MW, Friess H, Buchler MW. Distal pancreatectomy: Risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007;245:573–582.
18. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, Traverso LW. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: A report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1451–1458.
19. Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: A meta-analysis. *Am J Surg* 2010;200:529–536.
20. Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, Manghi R, Doglietto GB. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol* 2007;13:5096–5100.

Address correspondence to:
Dimitri Dorcaratto, MD
General Surgery Department
Hospital del Mar
Paseo Marítimo 25–28
08003 Barcelona, Spain

E-mail: 97485@parcdesalutmar.cat

5.2 ESTUDIO 2

RADIOFREQUENCY IS A SECURE AND EFECTIVE METHODS FOR PANCREATIC TRANSECTION IN LAPAROSCOPIC DISTAL PANCREATECTOMY: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN A EXPERIMENTAL MODEL

Dimitri Dorcaratto, Fernando Burdío, Dolors Fondevila, Anna Andaluz, Rita Quesada, Ignasi Poves, Marta Cáceres, Xavier Mayol, Enrique Berjano, Luis Grande.

Surgical Endoscopy. Aceptado para publicación.

Se comparó la efectividad del dispositivo Coolinside[®] con la del grapado mecánico, como métodos de transección parenquimatosa en un modelo porcino de PDL. Se realizaron un total de 32 PDL en cerdo Landrace (16 en cada grupo), con un seguimiento postoperatorio de 4 semanas. No hubo muertes ni complicaciones graves intraoperatorias. Los animales del grupo RF presentaron un mayor incremento del porcentaje de su peso durante el seguimiento postoperatorio. Hubo 2 muertes, no relacionadas directamente con la técnica quirúrgica, en el grupo de grapado y ninguna en el grupo RF. Hubo 2 FPP en el grupo de grapado, una asociada a pérdida de peso y anorexia y la otra evidenciada mediante inyección de contraste en el remanente pancreático durante la necropsia realizada 4 semanas después de la intervención. Un solo animal del grupo RF presentó una elevación transitoria de la concentración de amilasa en líquido peritoneal a 4^o día del postoperatorio, por encima del límite establecido como FPP utilizando la definición del ISGPF (7122 IU/L). Hubo por lo tanto solamente una FPP clínicamente silente en este grupo. Los animales del grupo RF presentaron una concentración de amilasa peritoneal significativamente más elevada que los animales del grupo de grapado 4 días después de la intervención, pero esta diferencia desaparecía a las 4 semanas

del postoperatorio. No hubo diferencias significativas entre grupos en las concentraciones plasmáticas de amilasa y glucosa. Ambos grupos presentaron un descenso significativo de la concentración de IL6 en el líquido peritoneal entre los 4 días y las 4 semanas del postoperatorio, sin diferencias significativas entre grupos. El estudio histopatológico evidenció en todos los animales del grupo RF un patrón común de necrosis coagulativa del margen de transección rodeada por un espesa capa de fibrosis. Estos hallazgos no se evidenciaron en el grupo de grapado. No hubo signos de pancreatitis en el remanente de ningún animal.

Radiofrequency is a secure and effective method for pancreatic transection in laparoscopic distal pancreatectomy: results of a randomized, controlled trial in an experimental model

Dimitri Dorcaratto · Fernando Burdío · Dolores Fondevila ·
Anna Andaluz · Rita Quesada · Ignasi Poves · Marta Caceres ·
Xavier Mayol · Enrique Berjano · Luis Grande

Received: 19 January 2013 / Accepted: 21 March 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract

Background Postoperative pancreatic fistula (PPF) is the most frequent and serious complication after laparoscopic distal pancreatectomy (LDP). Our goal was to compare the performance, in terms of PPF prevention, and safety of a radiofrequency (RF)-assisted transection device versus a stapler device in a porcine LDP model.

Methods Thirty-two animals were randomly divided into two groups to perform LDP using a RF-assisted device (RF group; $n = 16$) and stapler device (ST group; $n = 16$) and necropsied 4 weeks after surgery. The primary endpoint was the incidence of PPF. Secondary endpoints were

surgery/transection time, intra/postoperative complications/deaths, postoperative plasmatic amylase and glucose concentration, peritoneal liquid amylase and interleukin 6 (IL-6) concentrations, weight variations, and histopathological changes.

Results Two clinical and one biochemical PPF were observed in the ST and RF groups respectively. Peritoneal amylase concentration was significantly higher in the RF group 4 days after surgery, but this difference was no longer present at necropsy. Both groups presented a significant decrease in peritoneal IL-6 concentration during the postoperative follow-up, with no differences between the groups. RF group animals showed a higher postoperative weight gain. In the histopathological exam, all RF group animals showed a common pattern of central coagulative necrosis of the parenchymal surface, surrounded by a thick fibrosis, which sealed main and secondary pancreatic ducts and was not found in ST group.

Conclusions The fibrosis caused by an RF-assisted device can be at least as safe and effective as stapler compression to achieve pancreatic parenchyma sealing in a porcine LDP model.

D. Dorcaratto (✉) · F. Burdío · I. Poves · M. Caceres ·
L. Grande
Department of General Surgery, Hospital del Mar, Paseo
Marítimo 25–28, 08003 Barcelona, Spain
e-mail: 97485@parcdesalutmar.cat;
dorcaratto.dimitri@gmail.com

D. Dorcaratto · F. Burdío · I. Poves · L. Grande
Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona, Spain

D. Dorcaratto · R. Quesada · X. Mayol
Programa de recerca en cancer, Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain

D. Fondevila · A. Andaluz
Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary
Faculty, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

R. Quesada
Apeiron Medical, Valencia, Spain

E. Berjano
Biomedical Synergy, Electronic Engineering Department,
Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

Keywords Distal pancreatectomy · Laparoscopy ·
Pancreatic fistula · Radiofrequency

Distal pancreatectomy (DP) with or without spleen preservation is today the treatment of choice for a broad range of benign and malignant pancreatic diseases [1]. Although recent advances in operative technique and perioperative management have reduced postoperative mortality rates to between 0 and 6 % [2, 3], morbidity rates have not changed during the past 20 years, ranging from 10 to 57 % in larger series [1–4]. Postoperative pancreatic fistula (PPF) due to

fluid leak from the pancreatic remnant is the most frequent and serious post-DP surgical complication [5, 6].

Laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) is a safe and effective procedure [7–9] and is considered by some authors the best approach to left-sided pancreatic diseases if resection is needed [8, 10, 11]. However, this surgical approach has not been shown to reduce PPF rates compared with the conventional open approach [8, 10, 11].

The difficulty in preventing pancreatic leak after DP has given rise to the development of various methods of pancreatic stump closure, none of which has been clearly proven to be superior to the others, as reported in three recent meta-analyses [2, 12, 13].

In 2011, a European multicenter trial [13] failed to prove any significant difference in PPF incidence between closure of the pancreatic stump by mechanical stapler or with suture, showing PPF rates one month after surgery up to 36 and 37 % respectively. Based on previous works that demonstrated the usefulness of radiofrequency (RF)-assisted devices in transecting hepatic tissue, coagulating hepatic vessels, and sealing bile ducts [14–16], this technology has been tested in both experimental and clinical surgery for managing the pancreatic remnant after DP [17–19] with initially encouraging results. We recently published preliminary safety and performance data on the use of one of these devices for pancreatic transection in a porcine LDP model [20]. The histopathologic study demonstrated its sealing capacity, showing intense and thick fibrosis in the transected pancreatic surface that completely encircled the main and secondary pancreatic ducts. Our hypothesis was that hyperthermic coagulative necrosis and the consequent induction of intense pancreatic margin fibrosis achieved by RF-assisted devices could be suitable for transecting pancreatic parenchyma and sealing the main and secondary pancreatic ducts. The purpose of this study was to perform a randomized, controlled trial (RCT) to compare the safety and performance of an RF-assisted transection device with a mechanical stapler for pancreatic transection in a porcine LDP model.

Materials and methods

Study design

A randomized, experimental study to compare the efficacy of an RF-assisted device versus a mechanical stapler for pancreatic transection in a porcine LDP model. The hypothesis of the study was that the sealing of the pancreatic parenchyma during LDP using a RF-assisted device could diminish the rate of PPF from 42 to 5 %, based on previous experimental experiences [18]. With a two-sided significance level of 0.05, to test the null hypothesis, 32 animals (16 in each arm) have to be enrolled to attain a power of 70 %.

Animals

Thirty-two Landrace pigs obtained from the farm of the Universitat Autònoma de Barcelona (Spain) were used for the experimental procedures and randomly assigned to either the radiofrequency group (RF; $n = 16$) or mechanical stapler group (ST; $n = 16$). A computer-generated block randomization list was obtained before the beginning of the trial using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16.0 (Chicago, IL). All aspects of this study were performed as part of an animal research protocol, in accordance with the guidelines approved by the Government of Catalonia's Animal Care Committee.

Pancreatic transection devices

Pancreatic transection was performed in the RF group by the 3-mm diameter laparoscopic version of the Coolinside[®] device (Apeiron Medical, Valencia, Spain). The operating performance of this device has been described in detail elsewhere [21–23]. Briefly, it consists of a handheld instrument that performs the two surgical tasks of coagulation/sealing and cutting of tissue. Coagulation and sealing are performed by a 3-mm diameter electrode connected to an RF generator CC-1 (Radionics, Burlington, MA). The electrode is internally cooled with chilled saline solution (0–5 °C) by means of a peristaltic pump PEPM (Radionics). Mechanical cutting is performed by a sharp blade attached distally to the electrode. The tissue is first coagulated by the proximal zone of the electrode with a backward movement and is then transected by the blade, which only cuts the amount of tissue previously coagulated and sealed [21, 22].

In the ST group, pancreatic transection was performed by the Endo GIA[®] 60-mm mechanical device (Covidien, Norwalk, CT) with 3.5-mm staples.

Perioperative care

Preoperative care and anesthesia were provided by fully trained veterinary staff. All animals were fasted for 12 hours before surgery. After initial sedation with a combination of azaperone and ketamine (4 and 10 mg/kg IM respectively), intravenous access was obtained through marginal ear-vein cannulation and analgesia was given previous to anesthesia (morphine 0.4 mg/kg IM and meloxicam 0.2 mg/kg IV). The anesthetic induction phase was performed with propofol (4 mg/kg IV) and maintained with isoflurane 1.5–2 % and oxygen 100 % mixture once the animal was endotracheally intubated. Perioperative fluids consisted of Ringer solution at 10 ml/(kg h). Oxygen saturation and heart rate were monitored using pulse oximetry placed on the ear.

The animals were secured supine on the operating table and sterile drapes were applied after a Betadine preparation of the abdomen.

Surgical procedure

All LDPs were performed by the same surgical team (FB and DD) using a four-port laparoscopic approach. In all animals, a spleen-preserving dissection of the pancreatic tail and neck was performed using conventional endoscopic scissors and graspers, following the porcine model of pancreatic dissection previously described by several authors [18, 24–26]. Approximately 4–6 cm of the distal pancreas were then transected using the RF device in the RF group or by mechanical stapler in the ST group. The same RF-assisted device was used to seal and coagulate the pancreatic remnant in the RF group, whereas coagulation of the pancreatic transection surface was performed as necessary using a conventional laparoscopic hook in the ST group. The main pancreatic duct was neither identified nor sutured after transection in either group to test the sealing efficacy of the studied devices.

The resected specimen was then removed through the umbilical orifice and placed in a plastic bag. A Blake Silicon Drain (Ethicon, Somerville, NJ) was positioned adjacent to the pancreatic stump and extracted from the animal's abdomen through the 5-mm inferior right trocar orifice. The proximal end was subcutaneously tunneled to the animal's back and connected to a reservoir. All wounds were closed in standard fashion. The animals were allowed to awaken from anesthesia and were extubated when clinically indicated.

Postoperative care

All animals were given water ad libitum for the first 24 h and subsequently fed twice daily with pig chow thereafter. Antibiotics (amoxicillin 20 mg/kg IM, q24 h) were administered for the first three postoperative days.

All animals were inspected twice a day for the first seven postoperative days to detect any clinical signs of pancreatic leak or sepsis and to monitor debit and state of abdominal drains. All animals received buprenorphine (0.02–0.03 mg/kg IM, q12 h) for the first 24 postoperative hours and meloxicam (0.2 mg/kg IM, q24 h) for postoperative analgesia in the first three postoperative days.

Laboratory measurements

Peripheral blood was collected for measurement of serum amylase and glucose levels prior to the surgical procedure, 4 h after intervention, on day 4 postoperative (P.O.) and

4 weeks P.O. The blood samples were then centrifuged at $2.500\times g$ for 10 min to extract the serum.

Peripancreatic fluid amylase and interleukin-6 (IL-6) concentrations were measured from the drain tube on day 4 P.O. and, if present, during laparotomy 4 weeks P.O. The surgical drain was retired between day 4 and day 7 P.O. if no evidence of pancreatic leak was observed (amylase concentration $>6,200$ IU/L, anorexia, vomit, increased narcotic need) or if the output was <20 ml per day.

Biochemical laboratory parameters were determined at the Centralized Analysis Center of the Universidad Autónoma de Barcelona, Veterinary Faculty, by technicians who were unaware of the study groups. IL-6 concentrations were quantified using commercially available quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Raybiotech Inc., Norcross, GA) from previously obtained peritoneal liquid stored at -80 °C until analysis.

Necropsy

Four weeks after LDP, all animals were again anesthetized, intubated, and ventilated as described above. Exploratory laparotomy was performed and the peritoneal cavity was assessed for excessive adhesions, free peritoneal fluid, or any undrained collection/abscess. The pancreatic stump was identified, skeletonized, and photographed. The remnant pancreas (stump, uncinate process, and head) was dissected, removed, and temporarily placed in 10 % buffered neutral formalin. The main pancreatic duct was identified and cannulated with an angiocatheter. A 1:5 dilution of Black China dye was then injected into the pancreatic duct in a retrograde fashion to assess for macroscopic dye extravasation from the pancreatic stump. Thereafter, the specimen was immersed in 10 % buffered neutral formalin for further histopathologic processing. The animals were then sacrificed with a commercial euthanasia solution.

Analyzed variables

The primary outcome was the development of PPF defined as (1) macroscopic leak (evidence of dye extravasation from the pancreatic stump), (2) any undrained amylase-rich fluid collections/abscess, or (3) greater than threefold drain/serum amylase after the third postoperative day. Amylase concentration of 6,200 IU/L in drained peritoneal liquid has been set by other authors [18, 26] as the limit to define biochemical PPF, based on a normal range of serum amylase concentration of approximately 2,000 IU/L in this swine species and following the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) guidelines [6].

Secondary outcomes were: operative time, transection time, intraoperative complications, weight variations, postoperative

serum amylase/glucose concentration and peritoneal fluid amylase/IL-6 concentration, histopathologic alterations of the pancreatic remnant, wound infection, and other postoperative clinical parameters (anorexia, emesis, lethargy, and narcotic need).

Histopathological study

Consecutive sections 2-mm thick were performed in the margin of the interface of transection, including normal pancreas. Alternative sections were routinely processed, paraffin-embedded, cut to a thickness of 5 μ m, stained with hematoxylin and eosin, and evaluated by light microscopic examination. If fibrosis of the pancreatic margin was present, the minimal and maximal thicknesses were measured for a quantitative assessment. The main diameter of the coagulative necrosis reaction observed in the RF animal group also was measured.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as median and minimum-maximum value. The Kolmogorov–Smirnov test was used to determine the variables' distribution. Student's *t* test was used to make pairwise comparisons of normal distributed parameters, and the Mann-Whitney *U* test was used for nonparametric data. Dichotomous variables were compared using the Chi-square test. Data collection and analyses were performed with Statistical Package for the Social Sciences (version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Intraoperative features

There were no intraoperative deaths or major intraoperative complications in either group. As shown in Table 1, no significant differences were observed when comparing operative and transection time between groups.

Table 1 Intra- and postoperative variables

	RF group <i>n</i> = 16	ST group <i>n</i> = 16	<i>p</i> value
Operative time (minutes)*	95 (46–140)	78 (42–130)	0.1
Transection time (minutes)*	4 (1–26)	4 (1–13)	1
Preoperative weight (kg)*	39 (29–74)	40 (23–66)	1
Postoperative weight gain (%)*	41 (18–81)	31 (3–46)	0.019
Postoperative deaths (%)	0 (0)	2 (12)	0.484
PPF (%)	1 (6)	2 (12)	0.544

* Data expressed as median and range

In one animal of the ST group, a pancreatic remnant transection surface hemorrhage could not be solved with electrocoagulation and needed the placement of hemostatic clips. Three superficial injuries on gastric wall serosa due to grasper manipulation and two related to RF tissue heating were observed with no postoperative clinical alterations. No other minor intraoperative complications were otherwise noticed.

Postoperative follow-up

Although there were no significant differences in preoperative body weight between the groups, the animals in the RF group showed a significantly greater percentage weight increase on their initial weight during P.O. follow-up compared with the ST group (Table 1).

There were two postoperative deaths (days 2 and 22 P.O.) in the ST group. The subsequent necropsy study did not show any signs of intra-abdominal hemorrhage or diffuse peritonitis related to pancreatic or intestinal fluid leak in either animal. In the first, alveolar infiltration of polymorphonuclear cells was observed, suggesting an acute respiratory infection that was probably present before surgery. The second animal had a palatine tonsil infection that could have been the indirect cause of death by starvation without any other evident alteration. There were no postoperative deaths in the RF group.

Postoperative pancreatic fistula

Two animals in the ST group and one in the RF group presented PPF. The first in the ST group developed a clinical syndrome characterized by food intolerance, an increased need for narcotics, and a very low postoperative weight gain (5 % of preoperative weight). High amylase concentration was observed in the peritoneal fluid on the fourth day P.O. (14,449 IU/L) and in the free peritoneal liquid collected during necropsy (10,673 IU/L; Fig. 1). Abdominal ultrasound performed on day 6 P.O. did not show any drainable intra-abdominal collection. The animal was diagnosed as a Grade-B PPF, according to the ISGPF group definition. During necropsy a pancreato-yeyunal fistula with a small quantity of free supramesocolic liquid was found, but no intra-abdominal abscesses. The second animal in the ST group did not show any postoperative clinical complications or alterations in glucose/amylase concentration in either plasma or peritoneal liquid, but a macroscopic extravasation of injected dye from the pancreatic duct was observed. The necropsy findings on this animal showed normal postoperative adhesions with no fluid collections or indirect signs of peritonitis.

One animal in the RF group presented a drain fluid amylase level of 7,122 IU/L on day 4 P.O. (Fig. 1). This animal

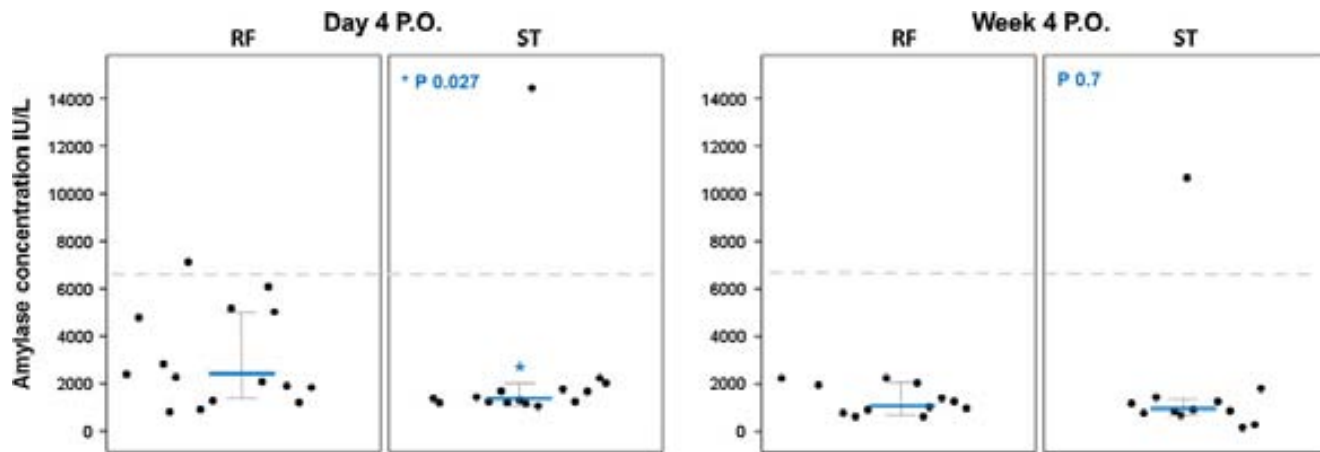


Fig. 1 Peritoneal liquid amylase concentration 4 days P.O. and at necropsy. *Dashed line* indicates amylase concentration established as PPF (6,200 IU/L). *Thicker continuous line* indicates median amylase concentration. *Thinner continuous lines* indicate percentile 25 and 75

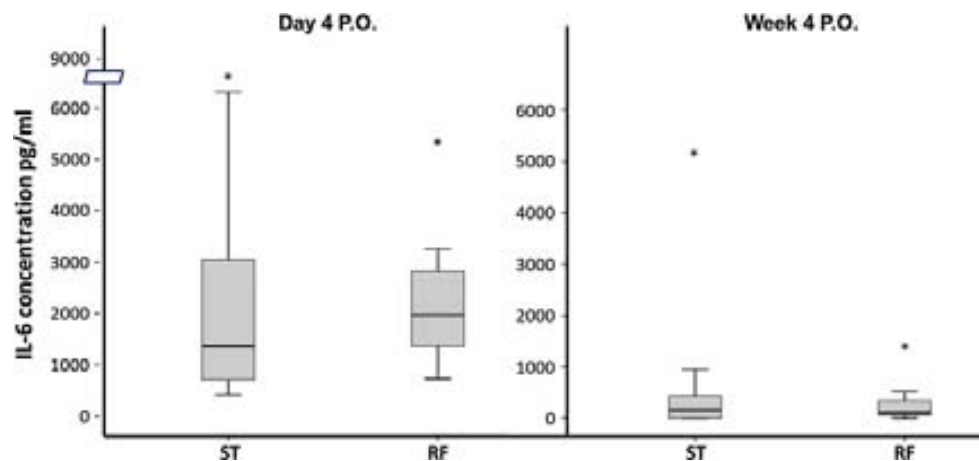
of the amylase concentration. *p* value indicates statistical significance of median amylase concentration comparison between groups. * Indicates $p < 0.05$

Table 2 Preoperative and postoperative (4 hours, 4 days, and 4 weeks P.O.) serum amylase and glucose levels

		Preoperative	4 h P.O.	4 days P.O.	4 weeks P.O.	<i>p</i> value
Serum amylase (IU/L)	RF group	1,408 (1,072–3,003)	2,010 (1,013–3,603)	1,327 (1,015–4,056)	1,458 (1,048–2,816)	>0.05
	ST group	1,764 (898–2,810)	1,904 (1,058–3,456)	1,415 (969–2,528)	1,797 (1,314–2,940)	
Serum glucose (mg/dl)	RF group	110 (63–211)	126 (85–230)	119 (93–263)	99 (62–207)	>0.05
	ST group	110 (73–154)	115 (94–203)	124 (94–213)	116 (64–161)	

Data are medians with ranges in parentheses unless otherwise indicated

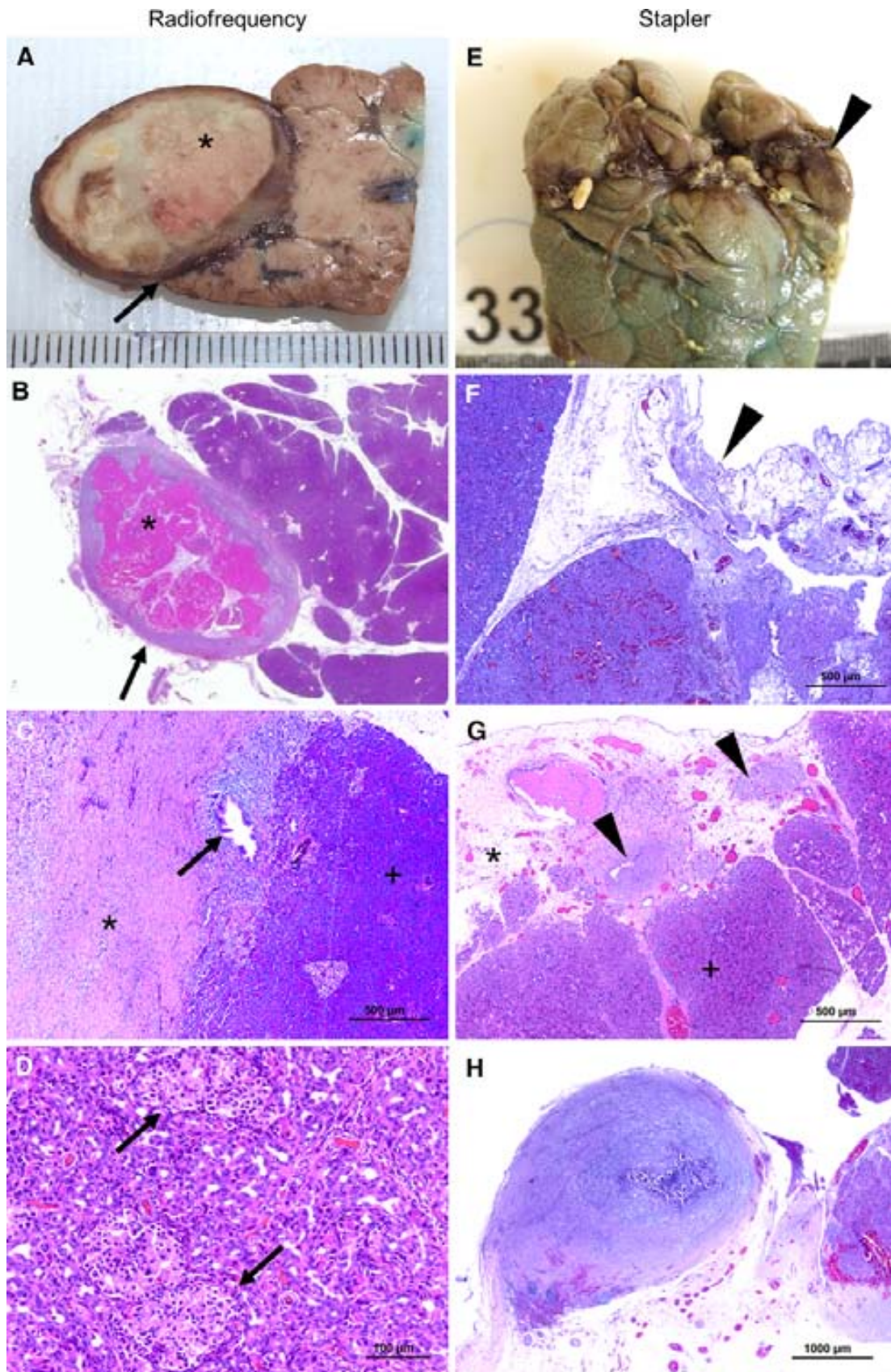
Fig. 2 Peritoneal liquid IL-6 concentration 4 days P.O. and at necropsy. *High outliers (IL-6 concentration of more than $1\frac{1}{2}$ times the interquartile range above the third quartile)



did not develop any clinical complications during the postoperative follow-up and no intra-abdominal collections, signs of peritonitis, or other alterations were found during necropsy. The very small quantity of free peritoneal liquid found during necropsy had an amylase concentration of 794 IU/L. The animal was diagnosed as Grade-A PPF.

Laboratory analysis

As shown in Fig. 1, the RF group animals showed a significantly higher amylase concentration in drained peritoneal fluid on day 4 P.O. (2,275 IU/L, range 819–7,122 vs. 1,401 IU/L, range 1,069–14,449; $p = 0.027$), but this difference was no longer present when comparing the amylase



◀ **Fig. 3** Histopathological study of the transection margin of the pancreas in RF (A–D) and ST (E–H) groups. **A** Macroscopic section showing the area of coagulative necrosis (*asterisk*) surrounded by fibrosis (*arrow*). **B** Complete histological section (H/E) showing the area of coagulative necrosis (*asterisk*) surrounded by fibrosis. **C** Main pancreatic duct (*arrow*) surrounded by fibrosis (*asterisk*) and normal pancreatic tissue (*cross*) (H/E). **D** Adjoining pancreatic tissue showing ductal and islets of Langerhans (*arrows*) proliferation (H/E). **E** Macroscopic image showing the staple line on the transection surface (*arrowhead*). **F** Weak fibrotic reaction (*arrowhead*) of the transection margin after staples had been removed (H/E). **G** Small focal nodules of fibrosis (*arrowhead*) surrounding staples (removed) between immature connective tissue (*asterisk*) and normal pancreatic tissue (*cross*) (H/E). **H** Isolated dense nodule of mature connective tissue encircling staples (removed) (H/E)

concentration in peritoneal fluid during necropsy (1,169 IU/L, range 651–2,258 and 1,067 IU/L, range 702–10,673, respectively; $p = 0.7$).

No statistical differences were found when the group plasmatic amylase and glucose concentration levels were compared preoperatively, 4 h, 4 days, and 4 weeks after surgery (Table 2).

IL-6 concentrations

IL-6 concentrations measured in peritoneal liquid on day 4 and week 4 P.O. are depicted in Fig. 2. Both groups presented a statistically significant drop in IL-6 concentration during the postoperative follow-up, slightly larger in the RF group [from 1,362 pg/ml (range 411–8,067) at 4 days P.O. to 159 pg/ml (range 0–5,164) at 4 weeks P.O. in the ST ($p = 0.003$) and from 1,970 pg/ml (range 729–5,552) at 4 days P.O. to 105 pg/ml (range 0–1,358) at 4 weeks P.O. in the RF group ($p = 0.002$)]. However, no differences were found in the IL-6 concentration between the groups 4 days and 4 weeks after the intervention. The ST group animal diagnosed with a Grade-B PPF presented a significantly higher IL-6 concentration than the other animals in its group, both 4 days and 4 weeks after surgery (respectively, 8,067 and 5,164 pg/ml), whereas the RF group animal diagnosed with a Grade-A PPF did not present any alterations to this parameter (2,307 pg/ml 4 days P.O. and undetectable at 4 weeks P.O.).

Histopathological study

In the macroscopic exam of the remaining pancreas performed 4 weeks after surgery, all RF samples (16/16) showed a common pattern of nodular dense fibrosis, which completely covered the transection surface (Fig. 3A). The median diameter of the nodular lesion was 2 cm (range 1–4.5). Microscopically, the nodules showed central coagulative necrosis, which mostly corresponded to necrotic acini of the exocrine pancreas, with scattered peripheral

granulomatous infiltrate, surrounded by a large capsule of dense connective tissue (Fig. 3B). The median maximal and minimal thickness of the fibrotic capsule were respectively 1.8 mm (range 5–0.5) and 0.6 mm (range 0.1–1.6). Fibrosis was stretched across the transection surface and the adjoining pancreatic parenchyma showed complete obliteration of the main and secondary pancreatic ducts together with proliferation of ductal and Langerhans islets (Fig. 3C, D). There were no signs of either pancreatic inflammation of the pancreatic remnant or pyogenic inflammatory infiltrate of the nodular lesion.

The macroscopic exam of the transection surface in the ST animals showed a soft thin fibrosis on the staple line, where the two margins of the pancreatic surface were joined (Fig. 3E). In the histological study, it was difficult to identify the fibrotic reaction of the margin and only occasionally a discrete focal neoformation of immature connective tissue was observed in the transection area (Fig. 3F). Isolated small nodules (<6 mm in diameter) were present in ten samples. Five nodules were totally composed of dense mature connective tissue encircling staples (Fig. 3G, H). The other five nodules showed a central necrotic area, corresponding to coagulative necrotic adipose tissue with granulomatous infiltrate surrounded by a thin capsule of immature connective tissue. These findings were probably related to the use of monopolar coagulation on the pancreatic remnant surface, in order to achieve correct hemostasis after stapler transection. None of the animals in the ST group showed any sign of pancreatic remnant inflammation.

Discussion

Postoperative pancreatic fistula after DP is clearly an unsolved problem [4, 13, 27–29]. Because neither pancreatic stump closure with mechanical stapler nor suture [2, 13] nor main pancreatic duct selective ligation [4] are able to achieve a reduction in PPF rates, we can speculate that these techniques based on external compression of the pancreatic parenchyma and ducts cannot overcome the pancreatic intraductal pressure that causes pancreatic fluid spillage. It therefore seems that new methods based on a different sealing mechanism will have to be found.

The rationale for the use of RF and other hyperthermic types of energy for pancreatic transection is the possibility of eliciting fibrosis and collagen shrinkage secondary to coagulative necrosis, leading to the sealing of ducts and vessels [17–19, 25, 26, 30–34].

To our knowledge, this is the first randomized experimental trial to compare the use of an RF-assisted device versus a mechanical stapler in a laparoscopic DP model in

terms of quantitatively measured clinical, biochemical, and histopathologic variables.

Pancreatic fluid leak from secondary ducts has been identified by other authors as a possible cause of PPF [18, 33], and the external compression of a metallic stapler does not seem to be an effective solution to this problem. The 1.8-mm-thick fibrotic layer surrounding the pancreatic transection surface observed during the histopathologic exam in our RF group cases could be a solid barrier against fluid leak from these small ducts, as it has been suggested to be against bile leak after hepatic transection [15, 35].

No clinically significant PPF was observed in the RF group during the postoperative follow-up, using a previously agreed [18, 26] and ISGPF consensus-based definition of PPF. Only one animal presented a transitory elevation of peritoneal amylase concentration over the established limit but returned to normal values 4 weeks after surgery. On the other hand, two pancreatic fistulas were observed in the ST group. One was accompanied by a clear clinical syndrome characterized by decreased food intake, weight loss, as well as increased narcotic needs, and the other was observed as an unexpected finding during necropsy.

It is of note that peritoneal fluid amylase concentration was significantly higher in RF group animals 4 days after surgery, but this difference had disappeared at necropsy (Fig. 1). In line with other authors' experience in the use of RF-assisted devices for pancreatic stump closure [18, 36], we can speculate that this elevation could be a normal consequence of thermally induced coagulative necrosis and consequent cytolysis of the pancreatic margin, which are the first histological steps toward the formation of the mature fibrosis found during necropsy. In our opinion, this observation could explain the transitory amylase elevation in the peritoneal fluid of the RF animal, which was diagnosed with a Grade-A PPF.

The 4-week postoperative follow-up performed in the present study, a longer period than in most other experimental DP studies [18, 25, 26], allowed us to monitor the complete postoperative clinical evolution to compare immediate and long-term biochemical findings and to study the long-term histological effects of both treatments on the pancreatic remnant. The results of our trial suggest that the histopathological pattern of early coagulative necrosis, inflammatory infiltrate, and duct proliferation observed by other authors on the surface of hyperthermically transected pancreas, after a postoperative follow-up no longer than 1 week [26, 30, 32, 37], is the first step toward the formation of the thick and firm fibrosis we found 1 month after surgery. This fibrosis represents the basis of pancreatic sealing due to thermal energy. The initially more intense inflammatory reaction of the pancreatic remnant caused by thermal injury compared with mechanical injury

and the transitory amylase elevation in drained fluid due to RF-related cytolysis therefore should not be seen as a negative outcome but as the first step of the pancreatic sealing process.

Another important issue that should be pointed out is the absence of any clinical, biochemical, or histopathologic signs of postoperative pancreatitis or pancreatic dysfunction in the RF group cases. In addition, these animals showed a greater increase in their postoperative body weight than the control group. RF-assisted pancreatic transection therefore can be considered a safe procedure in terms of postoperative pancreatic functionality, as suggested by the existing data on pancreatic ablation [37, 38].

Interleukin-6 has been confirmed as a useful marker of pancreatic inflammation, peritonitis, and postoperative abdominal complications [39–46] and the persisting elevation of this cytokine in the ST group animal diagnosed with a grade B PPF (Fig. 2) confirms the previous data. Interestingly, both IL-6 and amylase peritoneal concentrations presented a similar evolution pattern in RF group animals, with an initially intense elevation, followed by a sharp decline until necropsy (Figs. 1, 2). These results support our hypothesis of initial localized and self-limited inflammation and cytolysis of the pancreatic transection surface as the first step of the RF-associated sealing process. Indeed, they confirm the absence of diffuse inflammation or necrosis of the glandular remnant.

Another theoretical advantage of hyperthermic coagulation of RF-assisted devices is the possibility of achieving simultaneous hemostasis of the transection surface and sealing of the pancreatic ducts. In the present study, satisfactory pancreatic remnant hemostasis was achieved in all RF group animals, whereas the surface transected by a mechanical stapler almost always needed the use of additional electrocoagulation or placement of hemostatic clips.

The widespread use of the laparoscopic approach in DP strongly influenced the need for easily handled pancreatic transection devices. In our study, no significant differences were observed in term of operative and transection time between the RF-assisted device and the mechanical stapler (Table 1), which today is considered the “gold standard” device for laparoscopic pancreatic transection [26]. We obtained good results from a single RF-assisted device used to cut, seal, and coagulate the pancreatic parenchyma, without any major intra- or postoperative complications and with no need to identify the main pancreatic duct or use selective ligation. These positive observations confirm the encouraging results of previously performed studies on the safety and performance of hyperthermic energy-assisted devices to manage the sealing of the pancreatic remnant during DP [18, 26, 30].

The main limitations of our study concern certain differences between the human and porcine pancreatic

anatomies, which could limit the model's applicability to human pancreatic surgery [18, 26]. However, we believe that the porcine model is actually the best experimental approximation to human pancreatic surgery and the findings of this trial could form the basis of further clinical studies.

Conclusions

The pancreatic transection surface fibrosis achieved with RF energy in a porcine LDP model may be at least as safe and effective as stapler compression in terms of PPF prevention, operative and transection time, postoperative complication rate, and postoperative pancreatic function. Further clinical trials on the applicability of RF-assisted devices in LDP are needed.

Acknowledgments This work received financial support from the Spanish "Plan Nacional de I+D+I del Ministerio de Ciencia e Innovación," Grant No. TEC2011-27133-C02-02.

Disclosures F. Burdío, E. Bejarano, and R. Quesada declare stock ownership in Apeiron Medical S.L., a company that has a license for the patent US 8.303.584.B2, on which the device tested in this study is based. D. Dorcaratto, D. Fondevila, A. Andaluz, I. Poves, X. Mayol, M. Caceres, and L. Grande have no conflict of interests or financial ties to disclose.

References

- JH Balcom, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C (2001) Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 136:391–398
- Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Buchler MW, Seiler CM (2005) Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 92:539–546
- Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH et al (2008) Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg* 143:956–965
- Nathan H, Cameron JL, Goodwin CR, Seth AK, Edil BH, Wolfgang CL et al (2009) Risk factors for pancreatic leak after distal pancreatectomy. *Ann Surg* 250:277–281
- Shrikhande SV, D'Souza MA (2008) Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J Gastroenterol* 14:5789–5796
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J et al (2005) Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138:8–13
- Kooby DA, Chu CK (2010) Laparoscopic management of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am* 90:427–446
- Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB et al (2008) Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 248:438–446
- Fernandez-Cruz L, Cesar-Borges G, Lopez-Boado MA, Orduna D, Navarro S (2005) Minimally invasive surgery of the pancreas in progress. *Langenbecks Arch Surg* 390:342–354
- Nigri GR, Rosman AS, Petrucciani N, Fancellu A, Pisano M, Zorcolo L et al (2011) Metaanalysis of trials comparing minimally invasive and open distal pancreatectomies. *Surg Endosc* 25:1642–1651
- Song KB, Kim SC, Park JB, Kim YH, Jung YS, Kim MH et al (2011) Single-center experience of laparoscopic left pancreatic resection in 359 consecutive patients: changing the surgical paradigm of left pancreatic resection. *Surg Endosc* 25(10):3364–3372
- Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I (2010) Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Am J Surg* 200:529–536
- Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G et al (2011) Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 377:1514–1522
- Fioole B, van der Bilt JD, Elias SG, de Hoog J, Borel Rinkes IH (2005) Precoagulation minimizes blood loss during standardized hepatic resection in an experimental model. *Br J Surg* 92:1409–1416
- Burdio F, Grande L, Berjano E, Martinez-Serrano M, Poves I, Burdio JM et al (2010) A new single-instrument technique for parenchyma division and hemostasis in liver resection: a clinical feasibility study. *Am J Surg* 200:e75–e80
- Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jensen SL, Habib NA (2002) New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg* 236:560–563 PMID: 1422612
- Fronza JS, Bentrem DJ, Baker MS, Talamonti MS, Ujiki MB (2010) Laparoscopic distal pancreatectomy using radiofrequency energy. *Am J Surg* 199:401–404 (discussion 404)
- Truty MJ, Sawyer MD, Que FG (2007) Decreasing pancreatic leak after distal pancreatectomy: saline-coupled radiofrequency ablation in a porcine model. *J Gastrointest Surg* 11:998–1007
- Blansfield JA, Rapp MM, Chokshi RJ, Woll NL, Hunsinger MA, Sheldon DG et al (2012) Novel method of stump closure for distal pancreatectomy with a 75 % reduction in pancreatic fistula rate. *J Gastrointest Surg* 16:524–528
- Dorcaratto D, Burdio F, Fondevila D, Andaluz A, Poves I, Martinez MA et al (2012) Laparoscopic distal pancreatectomy: feasibility study of radiofrequency-assisted transection in a porcine model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 22:242–248
- Burdio F, Navarro A, Berjano E, Sousa R, Burdio JM, Guemes A et al (2008) A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: a comparative study in a pig liver model. *Eur J Surg Oncol* 34:599–605
- Navarro A, Burdio F, Berjano EJ, Guemes A, Sousa R, Rufas M et al (2008) Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. *Surg Endosc* 22:1384–1391
- Frozanpor F, Lundell L, Segersvard R, Arnelo U (2012) The effect of prophylactic transpapillary pancreatic stent insertion on clinically significant leak rate following distal pancreatectomy: results of a prospective controlled clinical trial. *Ann Surg* 255:1032–1036
- Soper NJ, Brunt LM, Dunnegan DL, Meininger TA (1994) Laparoscopic distal pancreatectomy in the porcine model. *Surg Endosc* 8:57–60 (discussion 61)
- Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Hardacre JM, Murata K, Bunton TE, Herreman-Suquet K et al (2004) New tools for laparoscopic division of the pancreas: a comparative animal study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 14:53–60
- Hartwig W, Duckheim M, Strobel O, Dovzhanskiy D, Bergmann F, Hackert T et al (2010) LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy. *World J Surg* 34:1066–1070
- Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J et al (2007) Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 245:573–582

28. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL (2012) Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 255:1048–1059
29. Montorsi M, Zerbi A, Bassi C, Capussotti L, Coppola R, Sacchi M (2012) Efficacy of an absorbable fibrin sealant patch (TachoSil) after distal pancreatectomy: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 256:853–860
30. Chamberlain RS, Korvick D, Mootoo M, Story S, Dubiel B, Sharpnack D (2009) Can harmonic focus curved shear effectively seal the pancreatic ducts and prevent pancreatic leak? Feasibility evaluation and testing in ex vivo and in vivo porcine models. *J Surg Res* 157:279–283
31. Chao YJ, Shan YS, Zuchini R, Tsai HW, Lin PW, Lee GB et al (2012) Successfully seal pancreatic end after thermal distal pancreatectomy using needle arrays in alternating electromagnetic fields. *Surg Innov* 20(2):150–157
32. Gehrig T, Fonouni H, Mueller-Stich BP, Golriz M, Abbassi S, Nickel F et al (2011) Comparison of different surgical techniques in distal pancreatectomy: an experimental study in a porcine model. *Surg Innov* 18(4):329–337
33. Nagakawa Y, Tsuchida A, Saito H, Tohyama Y, Matsudo T, Kawakita H et al (2008) The VIO soft-coagulation system can prevent pancreatic fistula following pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:359–365
34. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hori Y, Ueda T, Takeyama Y et al (1999) Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas. *Br J Surg* 86:608–611
35. Geller DA, Tsung A, Maheshwari V, Rutstein LA, Fung JJ, Marsh JW (2005) Hepatic resection in 170 patients using saline-cooled radiofrequency coagulation. *HPB* 7:208–213 PMID: 2023954
36. Kitagawa H, Ohta T, Tani T, Tajima H, Nakagawara H, Ohnishi I et al (2008) Nonclosure technique with saline-coupled bipolar electrocautery in management of the cut surface after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:377–383
37. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR (1999) EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 50:392–401
38. Hadjicostas P, Malakounides N, Varianos C, Kitiris E, Lermi F, Symeonides P (2006) Radiofrequency ablation in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 8:61–64 PMID: 2131369
39. Granger J, Remick D (2005) Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 24(Suppl 1):45–51
40. Decker D, Tolba R, Springer W, Lauschke H, Hirner A, von Ruecker A (2005) Abdominal surgical interventions: local and systemic consequences for the immune system—a prospective study on elective gastrointestinal surgery. *J Surg Res* 126:12–18
41. Kylanpaa ML, Repo H, Puolakkainen PA (2010) Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 16:2867–2872 PMID: 2887581
42. Makhija R, Kingsnorth AN (2002) Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9:401–410
43. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM (1996) Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 224:647–664 PMID: 1235442
44. Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M et al (2004) Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg* 187:372–377
45. Badia JM, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Abel PD, Williamson RC, Thompson JN (1996) Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg* 83:347–348
46. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ (1992) Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 79:757–760

6. DISCUSIÓN

En nuestro trabajo se plantea la hipótesis de que la aplicación de la RF y la necrosis coagulativa derivada de la misma pueda tener un efecto sellante sobre las estructuras ductales de la superficie de transección del parénquima pancreático, sin provocar daño tisular en el resto de la glándula. La justificación a la base de dicha hipótesis es que la necrosis coagulativa provoca destrucción y retracción de las fibras de colágeno permitiendo el sellado de vasos y ductos (250,256,257,259,260). Este efecto ha sido demostrado en otros órganos parenquimatosos como el hígado (250,359).

Por lo tanto, en la primera parte de nuestro trabajo, se estudió la capacidad del dispositivo asistido por RF de sellar el parénquima pancreático, midiendo la tasa de FPP, y se evaluó la seguridad de su uso en términos de complicaciones intra y postoperatorias.

Además, el hecho de que ni la sutura, ni el grapado, ni el cierre selectivo del conducto pancreático hayan demostrado su eficacia en la prevención de la FPP, plantea la duda si la compresión del parénquima y de los ductos mediante hilo o grapas, sea un método que permite contrarrestar la presión del líquido pancreático y evitar su fuga. Se decidió por lo tanto comparar un método basado en la coagulación parenquimatosa con un método de compresión mecánica como el grapado. Dado que el dispositivo utilizado en nuestro estudio para la transección pancreática había demostrado previamente su capacidad de cauterizar vasos y ductos de hasta 5 mm de diámetro (359), se decidió experimentar su capacidad de sellar el conducto pancreático principal sin previa identificación ni ligadura.

Este trabajo representa por lo tanto el primer estudio de la literatura en el que se compara la eficacia de un dispositivo asistido por RF con el grapado mecánico, en un modelo experimental de PDL sobre páncreas porcino.

En nuestra serie no hubo FPP con repercusión clínica en ningún animal tratado mediante el empleo de Coolinside®. Solo un animal presentó una elevación transitoria de la concentración de amilasa en líquido peritoneal por

encima del límite establecido como FPP, utilizando la definición del ISGPF. Este animal no presentó ninguna alteración del curso postoperatorio y la concentración de amilasa medida en el escaso líquido peritoneal encontrado durante la necropsia fue normal. Por otra parte, se diagnosticaron dos FPP en el grupo de grapado. Una de ellas se asoció a un claro síndrome clínico caracterizado por la presencia de anorexia, pérdida de peso y aumento de la necesidad de analgesia, además que a una elevación de los niveles de amilasa en líquido peritoneal a los 4 días y 4 semanas después de la intervención. La segunda fue una fuga asintomática, pero claramente visible mediante la inyección de contraste en el remanente pancreático del animal.

Midiendo la concentración de amilasa en líquido peritoneal, hemos podido observar como los animales tratados mediante RF presentaron una elevación de esta durante los primeros días del postoperatorio significativamente mayor que la presentada por los animales del grupo control. Esta diferencia desaparecía un mes después de la cirugía en todos los casos. Basándonos en la experiencia de otros autores sobre el uso de RF en el páncreas (257,361) y en el estudio histológico del remanente pancreático de nuestros animales, podemos especular que esta elevación de amilasa en el líquido alrededor del parénquima tratado, totalmente asintomática, podría ser consecuencia de la necrosis coagulativa y citolisis del parénquima de la superficie de transección, más que de una fuga real de líquido pancreático. Esta observación podría explicar la elevación de la concentración de amilasa en el animal del grupo de RF que fue diagnosticada como FPP tipo A.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el patrón histopatológico de necrosis coagulativa, intenso infiltrado inflamatorio y proliferación ductal observados por parte de otros autores una semana después del empleo de técnicas de hipertermia sobre el parénquima pancreático (261,265,266,361), podrían ser el primer paso para la formación de la espesa capa de fibrosis que rodea la superficie del remanente pancreático y que hemos podido observar un

mes después de la intervención en todos los animales del grupo RF. Esta fibrosis es la base de la capacidad de sellado de los dispositivos asistidos por RF y otras fuentes de energía térmica. Por lo tanto, la reacción inflamatoria inicial y la transitoria elevación de la concentración de amilasa alrededor del remanente no deberían verse como un resultado negativo, sino como el primer paso del proceso de sellado del parénquima pancreático.

Otro resultado importante de nuestro trabajo es la ausencia de signos clínicos, analíticos e histológicos de pancreatitis en todos los animales tratados mediante RF. La concentración de amilasa en el plasma de estos animales se mantuvo en niveles similares a la de los animales tratados mediante grapado mecánico, en todas las determinaciones realizadas durante el postoperatorio. Por lo tanto la reacción inflamatoria comentada previamente puede ser considerada una reacción limitada y controlada, que no pone en peligro el remanente glandular. Nuestros resultados confirman así el concepto, ya puesto en evidencia por otros autores (256,257,361), de que el empleo de RF sobre el parénquima pancreático es un procedimiento seguro y no comporta una elevación del riesgo de pancreatitis.

Todos los animales intervenidos empleando la RF como método de cierre del parénquima presentaron el mismo patrón histológico de necrosis coagulativa de la superficie del remanente glandular, rodeada por fibrosis, y sin signos de inflamación del resto de la glándula. Estos resultados tan homogéneos sugieren que la observación de estos hallazgos no se debe a la casualidad sino a un proceso establecido y reproducible de formación de tejido fibrótico secundario a necrosis coagulativa.

La medición de la concentración de IL6 en el líquido peritoneal nos sirvió para completar el estudio comparativo de la inflamación local alrededor del remanente después del empleo de las dos diferentes técnicas de cierre. La IL6 ha demostrado ser un marcador muy útil para detectar inflamación pancreática, peritonitis y complicaciones postoperatorias (362-367). No evidenciamos

diferencias significativas en la concentración de IL6 en líquido peritoneal entre los dos grupos. Fue interesante observar como en el grupo RF la concentración de IL6 siguió un patrón similar a la evolución de a la concentración de amilasa, con una elevación marcada a los 4 días del postoperatorio y una disminución a las 4 semanas. Resultados parecidos, pero de menor intensidad se observaron en el grupo intervenido mediante grapado. Estos resultados reforzaron nuestra hipótesis sobre una inflamación autolimitada y controlada del remanente pancreático como primer paso para la constitución de fibrosis alrededor del mismo y confirmaron la ausencia de daño o necrosis del remanente.

La ausencia de diferencias significativas de la concentración de glucosa en el suero de los animales también sugiere una preservación de la función endocrina del páncreas en ambos grupos.

Otro hito importante de nuestro trabajo era evaluar la seguridad y manejabilidad del aparato a estudio en un modelo experimental de PDL. Actualmente el abordaje laparoscópico es considerado de elección para el tratamiento de la mayoría de las patologías benignas y malignas del páncreas izquierdo (186,201). Gran parte de la difusión de las grapadoras mecánicas como método de elección para el manejo del remanente en PDL es probablemente debido a su facilidad de uso, cuando se comparan con técnicas como la sutura manual o el cierre selectivo del conducto de Wirsung. En nuestro estudio comparativo, el dispositivo Coolinside[®] ha presentado tiempos globales de cirugía y de transección similares a los de la endograpadora. Además utilizamos el mismo dispositivo para el corte, sellado y hemostasia de la superficie seccionada, mientras en los casos donde se utilizó grapado siempre se necesitaba un instrumento de coagulación térmica o clips endoscópicos para conseguir una correcta hemostasia del remanente. La seguridad del dispositivo se ha confirmado mediante la ausencia de complicaciones graves o mortalidad intraoperatoria relacionadas con su empleo.

Una de las limitaciones fundamentales de nuestro estudio se debe a la extrapolación del modelo porcino a la experiencia clínica. Como han descrito otros autores (260) el páncreas porcino puede considerarse una situación “ideal” desde el punto de vista del cirujano, debido a la presencia exigua de grasa peripancreática, a su situación intraperitoneal y a su relación no tan “intima” con los vasos esplénicos, poco comparable con la anatomía humana. Sin embargo estas características pueden facilitar su disección, pero no su transección. Además, este es el modelo animal más universalmente aceptado y utilizado como aproximación a la cirugía pancreática humana (257,266). En todo caso un páncreas que presenta poca infiltración grasa y un espesor reducido, como el porcino, representa una situación ideal para el uso de la grapadora mecánica, sobre todo por la disminución del riesgo de aplastamiento del parénquima que frecuentemente se puede observar en los páncreas humanos, más espesos y blandos. Por ello podemos hipotizar que, en el modelo real humano, las diferencias en el riesgo de FPP entre los dos dispositivos podrían ser aún mayores.

Otra limitación a tener en cuenta es el tamaño muestral del estudio comparativo realizado. Los estudios experimentales tienen obvias limitaciones de financiamiento y organizativas que impide que puedan alcanzar tamaños muestrales similares a los estudios clínicos. Decidimos por lo tanto incluir un número de animales suficientes para evaluar la variación de la tasa de FPP entre los dos grupos, con un error alfa estimado del 5% y una potencia del 70%. El tamaño muestral de nuestro estudio es comparable o incluso mayor a la mayoría de los estudios experimentales sobre cirugía pancreática en modelo porcino publicados hasta el momento (260,261,266,368).

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

- La realización de la transección parenquimatosa pancreática mediante Coolinside® en un modelo porcino de PDL es un procedimiento seguro en términos de complicaciones intra y postoperatorias, con especial referencia al desarrollo de FPP.
- La realización de la transección parenquimatosa pancreática mediante Coolinside® no causa pancreatitis del remanente pancreático.
- La utilización del dispositivo Coolinside® es por lo menos tan eficaz como la realización mediante grapado mecánico en términos de prevención de la FPP tras PDL.
- La realización de PDL mediante el dispositivo Coolinside® o mediante grapadora mecánica son comparables en términos de complicaciones intra y postoperatorias, tiempo quirúrgico, tiempo de transección parenquimatosa, tasa de pancreatitis postoperatoria y función pancreática postoperatoria.
- El sellado del parénquima pancreático mediante RF se debe a la formación de fibrosis secundaria a necrosis coagulativa de la superficie de transección del remanente.

8. BIBLIOGRAFÍA

-
1. Becourt P. Recherches sur le pancreas: ses fonctions et ses alterations organiques. Strasbourg, France: Levrault; 1830.
 2. Verbesey JE, Munson JL. Pancreatic cystic neoplasms. *Surg Clin North Am.* 2010; 90: 411-25.
 3. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol.* 1978; 69: 573-80.
 4. Compagno J, Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol.* 1978; 69: 289-98.
 5. Ohashi K, Mirukami Y, Muruyama M. Four cases of mucus secreting pancreas cancer. *Prog Dig Endosc.* 1982; 20: 348-51.
 6. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. World Health Organization. International histological classification of tumors. 2nd edition. Berlin: Springer; 1996. p. 15-21.
 7. Zamboni G, Kloepfel G, Hruban R. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2000. p. 234.
 8. Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, Brugge WR, Forcione DG, Thayer SP, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg.* 2009; 144: 448-54.
 9. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG, Jarnagin WR, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg.* 2006; 244: 572-82. PMID: 1856565.
-

10. Jorba R, Fabregat J, Borobia FG, Busquets J, Ramos E, Torras J, et al. [Cystic neoplasms of the pancreas. Diagnostic and therapeutic management]. *Cir Esp*. 2008; 84: 296-306.
 11. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1995; 18: 197-206.
 12. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg*. 2003; 138: 427-3; discussion 33-4.
 13. Simeone DM. SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 1475-7.
 14. Testini M, Gurrado A, Lissidini G, Venezia P, Greco L, Piccinni G. Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 5682-92. PMID: 2997983.
 15. Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, Strobel O, et al. Small (Sendai negative) branch -duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg*. 2012; 256: 313-20.
 16. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006; 6: 17-32.
 17. Wargo JA, Fernandez-del-Castillo C, Warshaw AL. Management of pancreatic serous cystadenomas. *Adv Surg*. 2009; 43: 23-34.
 18. Kloppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatology*. 2001; 1: 648-55.
 19. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1218-26.
-

-
20. Curry CA, Eng J, Horton KM, Urban B, Siegelman S, Kuszyk BS, et al. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175: 99-103.
 21. Visser BC, Muthusamy VR, Yeh BM, Coakley FV, Way LW. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB (Oxford).* 2008; 10: 63-9. PMID: 2504857.
 22. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1330-6.
 23. George DH, Murphy F, Michalski R, Ulmer BG. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a new entity? *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 61-6.
 24. Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T, Aijin W, Bunai Y, Tatematsu A, et al. A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Cancer.* 1992; 69: 2449-53.
 25. Matsumoto T, Hirano S, Yada K, Shibata K, Sasaki A, Kamimura T, et al. Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 253-6.
 26. Fukasawa M, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, Kurita A, et al. Clinical features and natural history of serous cystic neoplasm of the pancreas. *Pancreatology.* 2010; 10: 695-701.
 27. SSAT patient care guidelines. Cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 1225-7.
 28. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, et al. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg.* 2006; 30: 2236-45.
-

29. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg.* 1999; 230: 152-61. PMID: 1420857.
30. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000; 231: 205 -12. PMID: 1420988.
31. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 410-22.
32. Fernandez-del Castillo C. Mucinous cystic neoplasms. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 411-3.
33. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology.* 2008; 8: 236-51.
34. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Dominguez I, Bassi C, Falconi M, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008; 247: 571-9.
35. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg.* 2008; 143: 956-65.
36. Goh BK, Tan YM, Yap WM, Cheow PC, Chow PK, Chung YF, et al. Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a

comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms. *World J Surg.* 2006; 30: 1553-9.

37. Aljebreen AM, Romagnuolo J, Perini R, Sutherland F. Utility of endoscopic ultrasound, cytology and fluid carcinoembryonic antigen and CA 19-9 levels in pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 3962-6.

38. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Pederzoli P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg.* 2007; 94: 1254-9.

39. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, Falconi M, Partelli S, Thayer SP, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Ann Surg.* 2007; 246: 69-76. PMID: 1899210.

40. Sperti C, Pasquali C, Ferronato A, Pedrazzoli S. Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas. *J Am Coll Surg.* 2000; 190: 711-6.

41. Augustin T, Vandermeer TJ. Intraductal papillary mucinous neoplasm: a clinicopathologic review. *Surg Clin North Am.* 2010; 90: 377-98.

42. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 977-87.

43. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004; 239: 788-97; discussion 97-9. PMID: 1356287.

44. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg.* 2004; 239: 400-8. PMID: 1356240.

45. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg.* 1999; 134: 1131-6.
46. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg.* 2004; 239: 678-85; discussion 85-7. PMID: 1356276.
47. Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 1372-7.
48. Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg.* 2008; 143: 639-46; discussion 46.
49. Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD, Reber HA. Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 645-50.
50. Choi MG, Kim SW, Han SS, Jang JY, Park YH. High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg.* 2006; 141: 51-6; discussion 6.
51. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, Takao S, Aikou T, Hamada N, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol.* 2003; 44: 464-71.
52. Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK, Sherman S, Schmidt CM, DeWitt J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous

neoplasms: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 489-95.

53. Maire F, Couvelard A, Hammel P, Ponsot P, Palazzo L, Aubert A, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 701-6.

54. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1759-64.

55. Yopp AC, Katabi N, Janakos M, Klimstra DS, D'Angelica MI, DeMatteo RP, et al. Invasive carcinoma arising in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a matched control study with conventional pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2011; 253: 968-74.

56. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1500-7.

57. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg.* 2005; 200: 965-72.

58. Romics L, Jr., Olah A, Belagyi T, Hajdu N, Gyurus P, Ruzinko V. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas--proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395: 747-55.

59. Madan AK, Weldon CB, Long WP, Johnson D, Raafat A. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Surg Oncol.* 2004; 85: 193-8.

60. de Castro SM, Singhal D, Aronson DC, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, et al. Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the

pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms. *World J Surg.* 2007; 31: 1130-5. PMID: 2813543.

61. Machado MC, Machado MA, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery.* 2008; 143: 29-34.

62. Mortenson MM, Katz MH, Tamm EP, Bhutani MS, Wang H, Evans DB, et al. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors. *Am J Surg.* 2008; 196: 100-13.

63. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, Thompson GB. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Br J Surg.* 2006; 93: 733-7.

64. Morgan KA, Adams DB. Solid tumors of the body and tail of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2010; 90: 287-307.

65. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29: 438-45.

66. Papanikolaou IS, Adler A, Neumann U, Neuhaus P, Rosch T. Endoscopic ultrasound in pancreatic disease--its influence on surgical decision-making. An update 2008. *Pancreatology.* 2009; 9: 55-65.

67. Yovino S, Darwin P, Daly B, Garofalo M, Moesinger R. Predicting unresectability in pancreatic cancer patients: the additive effects of CT and endoscopic ultrasound. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 36-42.

68. Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Katanuma A. Small pancreatic lesions: is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? *Endoscopy.* 2006; 38 Suppl 1: S53-6.

-
69. Bournet B, Miguères I, Delacroix M, Vigouroux D, Bornet JL, Escourrou J, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy*. 2006; 38: 349-54.
70. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg*. 2008; 248: 438-46.
71. Ziegler KM, Nakeeb A, Pitt HA, Schmidt CM, Bishop SN, Moreno J, et al. Pancreatic surgery: evolution at a high-volume center. *Surgery*. 2010; 148: 702-9; discussion 9-10.
72. Balcom JHt, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg*. 2001; 136: 391-8.
73. Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg*. 1996; 223: 506-11; discussion 11-2. PMID: 1235171.
74. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4: 567-79.
75. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, Nagorney DM, Farnell MB. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9: 922-7.
76. Johnson CD, Schwall G, Flechtenmacher J, Trede M. Resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Br J Surg*. 1993; 80: 1177-9.
-

77. Shoup M, Winston C, Brennan MF, Bassman D, Conlon KC. Is there a role for staging laparoscopy in patients with locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg.* 2004; 8: 1068-71.
78. Pingpank JF, Jr., Hoffman JP, Sigurdson ER, Ross E, Sasson AR, Eisenberg BL. Pancreatic resection for locally advanced primary and metastatic nonpancreatic neoplasms. *Am Surg.* 2002; 68: 337-40; discussion 40-1.
79. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2004; 28: 160-5.
80. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011.
81. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-30.
82. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2157-63.
83. Koorstra JB, Feldmann G, Habbe N, Maitra A. Morphogenesis of pancreatic cancer: role of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanINs). *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393: 561-70.
84. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2008; 134: 981-7. PMID: 2323514.
85. 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.
-

-
86. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2001; 88: 325-37.
 87. Reinhold C. Magnetic resonance imaging of the pancreas in 2001. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6: 133-5.
 88. Gaujoux S, Allen PJ. Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2: 283-90.
 89. Conlon KC. Value of laparoscopic staging for upper gastrointestinal malignancies. *J Surg Oncol*. 1999; 71: 71-3.
 90. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2000; 135: 409-14; discussion 14-5.
 91. Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009; 250: 957-63.
 92. Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, Weber SM, Bentrem DJ, Gillespie TW, et al. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg*. 2010; 210: 779-85, 86-7.
 93. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatectomy. *Surgery*. 2003; 133: 521-7.
 94. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000267.
 95. O'Reilly EM. Refinement of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *JAMA*. 2010; 304: 1124-5.
-

96. Redmond KJ, Wolfgang CL, Sugar EA, Ahn J, Nathan H, Laheru D, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the distal pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 3112-9.
97. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg*. 2003; 7: 946-52; discussion 52.
98. Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 2009; 89: 249-66.
99. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg*. 1994; 178: 187-211.
100. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, McGrath DJ, Lauwers GY, Thayer SP, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg*. 2007; 142: 347-54.
101. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19: 753-81.
102. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. 2000; 190: 432-45.
103. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol*. 1998; 71: 20-3.
104. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000; 214: 483-90.

-
105. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Jr., Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1721-6.
106. Modlin IM, Cornelius E, Lawton GP. Use of an isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. *Arch Surg.* 1995; 130: 367-73; discussion 73-4.
107. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 26-34.
108. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Langstrom B, Oberg K, Orlefors H. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1014: 246-57.
109. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2008; 15: 409-27.
110. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010; 9: 234-41.
111. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66: 711-9.
112. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. *Ann Surg.* 1935; 101: 1299-335. PMID: 1390871.
113. Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28: 533-54.
-

114. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*. 2000; 216: 163-71.
115. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg*. 1999; 189: 368-73.
116. Shin LK, Brant-Zawadzki G, Kamaya A, Jeffrey RB. Intraoperative ultrasound of the pancreas. *Ultrasound Q*. 2009; 25: 39-48; quiz
117. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg*. 2008; 247: 165-72.
118. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E, Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg*. 1984; 147: 25-31.
119. Modlin IM, Lawton GP. Duodenal gastrinoma: the solution to the pancreatic paradox. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19: 184-8.
120. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999; 341: 635-44.
121. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 1955; 142: 709-23; discussion, 24-8. PMID: 1465210.
122. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 379 -411.
123. Wank SA, Doppman JL, Miller DL, Collen MJ, Maton PN, Vinayek R, et al. Prospective study of the ability of computed axial tomography to localize
-

gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1987; 92: 905-12.

124. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med*. 1999; 40: 539-53.

125. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology*. 1997; 112: 335-47.

126. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, Bartlett DL, Tio L, Benjamin SB, et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 1998; 228: 228-38. PMID: 1191465.

127. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71: 951-9.

128. Rawson AB, England MT, Gillam GG, French JM, Stammers FA. Zollinger-Ellison syndrome with diarrhoea and malabsorption. Observations on a patient before and after pancreatic islet-cell tumour removal with-out resort. *Lancet*. 1960; 2: 131-4.

129. Chambers AJ, Pasieka JL. Gastrinoma. *Cancer Treat Res*. 2010; 153: 213-33.

130. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006; 244: 410-9. PMID: 1856542.

131. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2004; 240: 757-73. PMID: 1356480.
132. Maton PN. Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumors. *World J Surg.* 1993; 17: 504-10.
133. Higgins GA, Recant L, Fischman AB. The glucagonoma syndrome: surgically curable diabetes. *Am J Surg.* 1979; 137: 142-8.
134. Capella C, Polak JM, Buffa R, Tapia FJ, Heitz P, Usellini L, et al. Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histologic, histochemical, ultrastructural, and biochemical study of 32 cases. *Cancer.* 1983; 52: 1860-74.
135. Arnold R, Neuhaus C, Benning R, Schwerk WB, Trautmann ME, Joseph K, et al. Somatostatin analog sandostatin and inhibition of tumor growth in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *World J Surg.* 1993; 17: 511-9.
136. Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel YC, et al. "Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *N Engl J Med.* 1977; 296: 963-7.
137. Konomi K, Chijiwa K, Katsuta T, Yamaguchi K. Pancreatic somatostatinoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol.* 1990; 43: 259-65.
138. Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H, Ozawa Y, Kurosaki A, Takeuchi K, et al. Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis. *Pathol Int.* 2000; 50: 146-52.

-
139. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999; 18: 13-22.
140. Ellison TA, Edil BH. The current management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Adv Surg.* 2012; 46: 283-96.
141. Gullo L, Migliori M, Falconi M, Pederzoli P, Bettini R, Casadei R, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2435-9.
142. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Ayers GD, Jean ME, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery.* 2001; 130: 1078-85.
143. Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 287-93.
144. Reddy S, Edil BH, Cameron JL, Pawlik TM, Herman JM, Gilson MM, et al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 3199-206.
145. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011; 377: 1184-97.
146. Shrikhande SV, Martignoni ME, Shrikhande M, Kappeler A, Ramesh H, Zimmermann A, et al. Comparison of histological features and inflammatory cell reaction in alcoholic, idiopathic and tropical chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 2003; 90: 1565-72.
147. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 2256-70.
-

148. Buchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 93.
149. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet.* 2003; 361: 1447-55.
150. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade? *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 4737-40. PMID: 2761548.
151. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 107: 1481-7.
152. Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136: 166-74.
153. Tamura R, Ishibashi T, Takahashi S. Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation. *Radiology.* 2006; 238: 920-8.
154. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Watanabe S. Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 1218-21.
155. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 1251-61.
156. Balci NC, Perman WH, Saglam S, Akisik F, Fattahi R, Bilgin M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging.* 2009; 20: 43-7.

-
157. Mendieta Zeron H, Garcia Flores JR, Romero Prieto ML. Limitations in improving detection of pancreatic adenocarcinoma. *Future Oncol.* 2009; 5: 657-68.
158. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg.* 1999; 229: 693-8; discussion 8-700.
159. Ferrone CR, Konstantinidis IT, Sahani DV, Wargo JA, Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL. Twenty-three years of the warshaw operation for distal pancreatectomy with preservation of the spleen. *Ann Surg.* 2011; 253: 1136-9.
160. Andersen DK, Frey CF. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2010; 251: 18-32.
161. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 676-84.
162. Beger HG, Buchler M, Bittner RR, Oettinger W, Roscher R. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis. Early and late results. *Ann Surg.* 1989; 209: 273-8. PMID: 1493931.
163. Ho HS, Frey CF. The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy. *Arch Surg.* 2001; 136: 1353-8.
164. Feliciano DV, Burch JM, Spjut-Patrinely V, Mattox KL, Jordan GL, Jr. Abdominal gunshot wounds. An urban trauma center's experience with 300 consecutive patients. *Ann Surg.* 1988; 208: 362-70. PMID: 1493651.
165. Subramanian A, Dente CJ, Feliciano DV. The management of pancreatic trauma in the modern era. *Surg Clin North Am.* 2007; 87: 1515-32, x.
166. Vasquez JC, Coimbra R, Hoyt DB, Fortlage D. Management of penetrating pancreatic trauma: an 11-year experience of a level-1 trauma center. *Injury.* 2001; 32: 753-9.
-

167. Asensio JA, Petrone P, Roldan G, Kuncir E, Demetriades D. Pancreaticoduodenectomy: a rare procedure for the management of complex pancreaticoduodenal injuries. *J Am Coll Surg.* 2003; 197: 937-42.
168. Ilahi O, Bochicchio GV, Scalea TM. Efficacy of computed tomography in the diagnosis of pancreatic injury in adult blunt trauma patients: a single-institutional study. *Am Surg.* 2002; 68: 704-7; discussion 7-8.
169. Lin BC, Chen RJ, Fang JF, Hsu YP, Kao YC, Kao JL. Management of blunt major pancreatic injury. *J Trauma.* 2004; 56: 774-8.
170. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, Jurkovich GJ, Champion HR, Gennarelli TA, et al. Organ injury scaling, II: Pancreas, duodenum, small bowel, colon, and rectum. *J Trauma.* 1990; 30: 1427-9.
171. Buccimazza I, Thomson SR, Anderson F, Naidoo NM, Clarke DL. Isolated main pancreatic duct injuries spectrum and management. *Am J Surg.* 2006; 191: 448-52.
172. Jones RC. Management of pancreatic trauma. *Am J Surg.* 1985; 150: 698-704.
173. Lin BC, Liu NJ, Fang JF, Kao YC. Long-term results of endoscopic stent in the management of blunt major pancreatic duct injury. *Surg Endosc.* 2006; 20: 1551-5.
174. Gupta A, Stuhlfaut JW, Fleming KW, Lucey BC, Soto JA. Blunt trauma of the pancreas and biliary tract: a multimodality imaging approach to diagnosis. *Radiographics.* 2004; 24: 1381-95.
175. Gillams AR, Kurzawinski T, Lees WR. Diagnosis of duct disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186: 499-506.
176. Rickard MJ, Brohi K, Bautz PC. Pancreatic and duodenal injuries: keep it simple. *ANZ J Surg.* 2005; 75: 581-6.
-

-
177. Malgras B, Douard R, Siauve N, Wind P. Management of left pancreatic trauma. *Am Surg.* 2011; 77: 1-9.
178. Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PW. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. *Br J Surg.* 2003; 90: 190-6.
179. Howard Jhon M, Hess Walter. *History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ.* Kluwer Academic ed. New York 2002.
180. Resnick AS, Drebin JA. *Distal Pancreatectomy. Pancreatic Cancer.* New York: Springer Science; 2008.
181. Jaeck D. *Pancréatectomies gauches ou distales.* *Encycl. Méd. Chir.* Paris: Elsevier; 1998. p. 6.
182. Friess H. *Distal Pancreatectomy.* In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas.* Philadelphia: Saunder-Elsevier; 2007. p. 890-3.
183. Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 1988; 123: 550-3.
184. Chang YR, Han SS, Park SJ, Lee SD, Yoo TS, Kim YK, et al. Surgical outcome of pancreatic cancer using radical antegrade modular pancreatectomy procedure. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5595-600.
185. Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC, Strasberg SM. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatectomy procedure. *J Am Coll Surg.* 2012; 214: 46-52.
186. Kooby DA, Chu CK. Laparoscopic management of pancreatic malignancies. *Surg Clin North Am.* 2010; 90: 427-46.
187. Cuschieri A. Laparoscopic surgery of the pancreas. *J R Coll Surg Edinb.* 1994; 39: 178-84.
-

188. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 1990; 125: 230-3.
189. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1986; 151: 76-80.
190. Sussman LA, Christie R, Whittle DE. Laparoscopic excision of distal pancreas including insulinoma. *Aust N Z J Surg.* 1996; 66: 414-6.
191. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery.* 1996; 120: 1051-4.
192. Al-Taan OS, Stephenson JA, Briggs C, Pollard C, Metcalfe MS, Dennison AR. Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects. *HPB (Oxford).* 2010; 12: 239 -43.
193. Nigri GR, Rosman AS, Petrucciani N, Fancellu A, Pisano M, Zorcolo L, et al. Metaanalysis of trials comparing minimally invasive and open distal pancreatectomies. *Surg Endosc.* 2011; 25: 1642-51.
194. Vijan SS, Ahmed KA, Harmsen WS, Que FG, Reid-Lombardo KM, Nagorney DM, et al. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *Arch Surg.* 2010; 145: 616-21.
195. Jayaraman S, Gonen M, Brennan MF, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: evolution of a technique at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010; 211: 503-9.
196. Song KB, Kim SC, Park JB, Kim YH, Jung YS, Kim MH, et al. Single-center experience of laparoscopic left pancreatic resection in 359 consecutive patients: changing the surgical paradigm of left pancreatic resection. *Surg Endosc.* 2011.
197. Jin T, Altaf K, Xiong JJ, Huang W, Javed MA, Mai G, et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal
-

pancreatectomy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012; 14: 711-24.

198. Pericleous S, Middleton N, McKay SC, Bowers KA, Hutchins RR. Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? *Pancreas*. 2012; 41: 993-1000.

199. Sui CJ, Li B, Yang JM, Wang SJ, Zhou YM. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Asian J Surg*. 2012; 35: 1-8.

200. Xie K, Zhu YP, Xu XW, Chen K, Yan JF, Mou YP. Laparoscopic distal pancreatectomy is as safe and feasible as open procedure: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 1959-67.

201. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012; 255: 1048-59.

202. Jusoh AC, Ammori BJ. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. *Surg Endosc*. 2012; 26: 904-13.

203. Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, Buchler MW, Seiler CM. Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg*. 2005; 92: 539-46.

204. Frey CF, editor. *Surgery of the Pancreas*. New York: Churchill Livingstone; 1933.

205. Pachter HL, Pennington R, Chassin J, Spencer FC. Simplified distal pancreatectomy with the Auto Suture stapler: preliminary clinical observations. *Surgery*. 1979; 85: 166-70.

206. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Akiyama H. Quick and simple distal pancreatectomy using the GIA stapler: report of 35 cases. *Br J Surg.* 1996; 83: 1711.
207. Bassi C. Prospective randomised pilot study of management of the pancreatic stump following distal resection. *HPB.* 1999; 1: 203 - 7.
208. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet.* 2011; 377: 1514-22.
209. Zhou W, Lv R, Wang X, Mou Y, Cai X, Herr I. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Am J Surg.* 2010; 200: 529-36.
210. Diener MK, Knaebel HP, Witte ST, Rossion I, Kieser M, Buchler MW, et al. DISPACT trial: a randomized controlled trial to compare two different surgical techniques of DIStal PAnCreaTectomy - study rationale and design. *Clin Trials.* 2008; 5: 534-45.
211. Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmanesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg.* 2006; 141: 1071-6; discussion 6.
212. Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery.* 2005; 137: 180-5.
213. Nathan H, Cameron JL, Goodwin CR, Seth AK, Edil BH, Wolfgang CL, et al. Risk factors for pancreatic leak after distal pancreatectomy. *Ann Surg.* 2009; 250: 277-81.
-

-
214. Ohwada S, Ogawa T, Tanahashi Y, Nakamura S, Takeyoshi I, Ohya T, et al. Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *World J Surg.* 1998; 22: 494-8.
215. Suzuki Y, Kuroda Y, Morita A, Fujino Y, Tanioka Y, Kawamura T, et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 1995; 130: 952-5.
216. Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay JM, Holmieres F, et al. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2003; 237: 57-65.
217. D'Andrea AA, Costantino V, Sperti C, Pedrazzoli S. Human fibrin sealant in pancreatic surgery: it is useful in preventing fistulas? A prospective randomized study. *Ital J Gastroenterol.* 1994; 26: 283-6.
218. Olah A, Issekutz A, Belagyi T, Hajdu N, Romics L, Jr. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2009; 96: 602-7.
219. Kluger Y, Alfici R, Abbley B, Soffer D, Aladgem D. Gastric serosal patch in distal pancreatectomy for injury: a neglected technique. *Injury.* 1997; 28: 127-9.
220. Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Adachi T, Kanematsu T. Gastric wall-covering method prevents pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56: 877-80.
221. Walters DM, Stokes JB, Adams RB, Bauer TW. Use of a falciform ligament pedicle flap to decrease pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pancreas.* 2011; 40: 595-9.
222. Velanovich V. The use of tissue sealant to prevent fistula formation after laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endosc.* 2007; 21: 1222.
-

223. Iannitti DA, Coburn NG, Somberg J, Ryder BA, Monchik J, Cioffi WG. Use of the round ligament of the liver to decrease pancreatic fistulas: a novel technique. *J Am Coll Surg.* 2006; 203: 857-64.
224. Montorsi M, Zerbi A, Bassi C, Capussotti L, Coppola R, Sacchi M. Efficacy of an Absorbable Fibrin Sealant Patch (TachoSil) After Distal Pancreatectomy: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Ann Surg.* 2012; 256: 853-60.
225. Carter TI, Fong ZV, Hyslop T, Lavu H, Tan WP, Hardacre J, et al. A dual-institution randomized controlled trial of remnant closure after distal pancreatectomy: does the addition of a falciform patch and fibrin glue improve outcomes? *J Gastrointest Surg.* 2013; 17: 102-9.
226. Thaker RI, Matthews BD, Linehan DC, Strasberg SM, Eagon JC, Hawkins WG. Absorbable mesh reinforcement of a stapled pancreatic transection line reduces the leak rate with distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 59-65.
227. Jimenez RE, Mavanur A, Macaulay WP. Staple line reinforcement reduces postoperative pancreatic stump leak after distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 345-9.
228. Yamamoto M, Hayashi MS, Nguyen NT, Nguyen TD, McCloud S, Imagawa DK. Use of Seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 2009; 144: 894-9.
229. Johnston FM, Cavataio A, Strasberg SM, Hamilton NA, Simon PO, Jr., Trinkaus K, et al. The effect of mesh reinforcement of a stapled transection line on the rate of pancreatic occlusion failure after distal pancreatectomy: review of a single institution's experience. *HPB (Oxford).* 2009; 11: 25 -31.
-

-
230. Jensen EH, Portschy PR, Chowaniec J, Teng M. Meta-analysis of Bioabsorbable Staple Line Reinforcement and Risk of Fistula Following Pancreatic Resection. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17: 267-72.
231. Hamilton NA, Porembka MR, Johnston FM, Gao F, Strasberg SM, Linehan DC, et al. Mesh reinforcement of pancreatic transection decreases incidence of pancreatic occlusion failure for left pancreatectomy: a single-blinded, randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2012; 255: 1037-42. PMID: 3363360.
232. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005; 138: 8-13.
233. Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS, et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15: 250-9, discussion 9-61.
234. Ferrone CR, Warshaw AL, Rattner DW, Berger D, Zheng H, Rawal B, et al. Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 1691-7; discussion 7-8.
235. Wagner M, Gloor B, Ambuhl M, Worni M, Lutz JA, Angst E, et al. Roux-en-Y drainage of the pancreatic stump decreases pancreatic fistula after distal pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 303-8.
236. Adam U, Makowiec F, Riediger H, Trzeciak S, Benz S, Hopt UT. [Distal pancreatic resection--indications, techniques and complications]. *Zentralbl Chir.* 2001; 126: 908-12.
237. Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg.* 2007; 245: 573-82.
-

238. Klein F, Glanemann M, Faber W, Gul S, Neuhaus P, Bahra M. Pancreatoenteral anastomosis or direct closure of the pancreatic remnant after a distal pancreatectomy: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2012; 14: 798-804.
239. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Distal pancreatectomy with duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy: a novel technique for preventing postoperative pancreatic fistula. *Am J Surg*. 2011; 202: 77-81.
240. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01384617>. [cited]; Available from.
241. Abe N, Sugiyama M, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Yanagida O, Masaki T, et al. Preoperative endoscopic pancreatic stenting for prophylaxis of pancreatic fistula development after distal pancreatectomy. *Am J Surg*. 2006; 191: 198-200.
242. Fischer CP, Bass B, Fahy B, Aloia T. Transampullary pancreatic duct stenting decreases pancreatic fistula rate following left pancreatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55: 244-8.
243. Hashimoto Y, Traverso LW. After distal pancreatectomy pancreatic leakage from the stump of the pancreas may be due to drain failure or pancreatic ductal back pressure. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16: 993-1003.
244. Oida T, Mimatsu K, Kawasaki A, Kanou H, Kuboi Y, Kida K, et al. Transduodenal pancreatic juice drainage for preventing pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58: 177-82.
245. Rieder B, Krampulz D, Adolf J, Pfeiffer A. Endoscopic pancreatic sphincterotomy and stenting for preoperative prophylaxis of pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72: 536-42.
246. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00671463>.
-

-
247. Frozanpor F, Lundell L, Segersvard R, Arnelo U. The effect of prophylactic transpapillary pancreatic stent insertion on clinically significant leak rate following distal pancreatectomy: results of a prospective controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2012; 255: 1032-6.
248. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg.* 1999; 230: 1-8. PMID: 1420837.
249. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology.* 2000; 217: 633-46.
250. Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jensen SL, Habib NA. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg.* 2002; 236: 560-3. PMID: 1422612.
251. Delis SG, Madariaga J, Bakoyiannis A, Dervenis C. Current role of bloodless liver resection. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 826-9.
252. Di Carlo I, Barbagallo F, Toro A, Sofia M, Guastella T, Latteri F. Hepatic resections using a water-cooled, high-density, monopolar device: a new technology for safer surgery. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8: 596-600.
253. Gnerlich JL, Ritter JH, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Saline-linked surface radiofrequency ablation: a safe and effective method of surface ablation of hepatic metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2009; 250: 96-102.
254. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Use of a bipolar vessel-sealing device for parenchymal transection during liver surgery. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 569-74.
255. Foschi D, Cellerino P, Corsi F, Taidelli T, Morandi E, Rizzi A, et al. The mechanisms of blood vessel closure in humans by the application of ultrasonic energy. *Surg Endosc.* 2002; 16: 814-9.
-

256. Blansfield JA, Rapp MM, Chokshi RJ, Woll NL, Hunsinger MA, Sheldon DG, et al. Novel method of stump closure for distal pancreatectomy with a 75% reduction in pancreatic fistula rate. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2012; 16: 524-8.
257. Truty MJ, Sawyer MD, Que FG. Decreasing pancreatic leak after distal pancreatectomy: saline-coupled radiofrequency ablation in a porcine model. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 998-1007.
258. Dorcaratto D, Burdio F, Fondevila D, Andaluz A, Poves I, Martinez MA, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: feasibility study of radiofrequency-assisted transection in a porcine model. *J of laparoendosc & advanced surg tech. Part A.* 2012; 22: 242-8.
259. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hori Y, Ueda T, Takeyama Y, et al. Randomized clinical trial of ultrasonic dissector or conventional division in distal pancreatectomy for non-fibrotic pancreas. *Br J Surg.* 1999; 86: 608-11.
260. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Hardacre JM, Murata K, Bunton TE, Herreman-Suquet K, et al. New tools for laparoscopic division of the pancreas: a comparative animal study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2004; 14: 53-60.
261. Chamberlain RS, Korvick D, Mootoo M, Story S, Dubiel B, Sharpnack D. Can harmonic focus curved shear effectively seal the pancreatic ducts and prevent pancreatic leak? Feasibility evaluation and testing in ex vivo and in vivo porcine models. *J Surg Res.* 2009; 157: 279-83.
262. Okabayashi T, Hanazaki K, Nishimori I, Sugimoto T, Yoshioka R, Dabanaka K, et al. Pancreatic transection using a sharp hook-shaped ultrasonically activated scalpel. *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393: 1005-8.
263. Sugo H, Mikami Y, Matsumoto F, Tsumura H, Watanabe Y, Futagawa S. Comparison of ultrasonically activated scalpel versus conventional division for
-

the pancreas in distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001; 8: 349-52.

264. Matsumoto T, Ishio T, Sasaki A, Aramaki M, Bando T, Kawano K, et al. Pancreatic resection with ultrasonically activated scalpel: preliminary observations. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49: 635-8.

265. Gehrig T, Fonouni H, Mueller-Stich BP, Golriz M, Abbassi S, Nickel F, et al. Comparison of Different Surgical Techniques in Distal Pancreatectomy: An Experimental Study in a Porcine Model. *Surg Innov.* 2011.

266. Hartwig W, Duckheim M, Strobel O, Dovzhanskiy D, Bergmann F, Hackert T, et al. LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy. *World J Surg.* 2010; 34: 1066-70.

267. Jon B, Cecka F, Subrt Z, Ferko A, Neoral C, Nikolov DH, et al. A novel approach for reinforcing the pancreatic remnant in laparoscopic distal pancreatectomy: an experimental study on a porcine model. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques.* 2010; 20: e50-3.

268. Sartori CA, Baiocchi GL. Transecting the pancreas neck with electrothermal bipolar vessel sealer (LigaSure) in laparoscopic left pancreatectomy: case report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19: e175-6.

269. Kawai M, Tani M, Yamaue H. Transection using bipolar scissors reduces pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15: 366-72.

270. Kitagawa H, Ohta T, Tani T, Tajima H, Nakagawara H, Ohnishi I, et al. Nonclosure technique with saline-coupled bipolar electrocautery in management of the cut surface after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15: 377-83.

271. Fronza JS, Bentrem DJ, Baker MS, Talamonti MS, Ujiki MB. Laparoscopic distal pancreatectomy using radiofrequency energy. *Am J Surg.* 2010; 199: 401-4; discussion 4.
272. Rostas JW, Richards WO, Thompson LW. Improved rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: parenchymal division with the use of saline-coupled radiofrequency ablation. *HPB (Oxford).* 2012; 14: 560-4.
273. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01051856>.
274. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 1451-8; discussion 9.
275. Shrikhande SV, D'Souza MA. Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5789-96.
276. Ridgeway MG, Stabile BE. Surgical management and treatment of pancreatic fistulas. *Surg Clin North Am.* 1996; 76: 1159-73.
277. Nagai S, Fujii T, Kodera Y, Kanda M, Sahin TT, Kanzaki A, et al. Recurrence pattern and prognosis of pancreatic cancer after pancreatic fistula. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2329-37.
278. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg.* 2004; 21: 54-9.
279. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg.* 2004; 21: 54-9.
280. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Clinical and economic validation of the International Study Group of
-

Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg.* 2007; 245: 443 - 51.

281. Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim MJ, Song SC, et al. Clinical validation of the ISGPF classification and the risk factors of pancreatic fistula formation following duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy by one surgeon at a single center. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2011; 15: 2187-92.

282. Strasberg SM, Linehan DC, Clavien PA, Barkun JS. Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure. *Surgery.* 2007; 141: 420-6.

283. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995; 222: 580-8; discussion 8-92.

284. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg.* 2000; 87: 883-9.

285. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205-13.

286. Reeh M, Nentwich MF, Bogoevski D, Koenig AM, Gebauer F, Tachezy M, et al. High surgical morbidity following distal pancreatectomy: still an unsolved problem. *World J Surg.* 2011; 35: 1110-7.

287. Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, et al. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 5096-100.

288. Seeliger H, Christians S, Angele MK, Kleespies A, Eichhorn ME, Ischenko I, et al. Risk factors for surgical complications in distal pancreatectomy. *Am J Surg.* 2010; 200: 311-7.
289. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Morimura R, et al. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg.* 2010; 34: 121-5.
290. Sheehan MK, Beck K, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. Distal pancreatectomy: does the method of closure influence fistula formation? *Am Surg.* 2002; 68: 264-7; discussion 7-8.
291. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg.* 2007; 246: 1058-64.
292. Weber SM, Cho CS, Merchant N, Pinchot S, Rettammel R, Nakeeb A, et al. Laparoscopic left pancreatectomy: complication risk score correlates with morbidity and risk for pancreatic fistula. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2825-33.
293. Diener MK, Mehr KT, Wente MN, Kieser M, Buchler MW, Seiler CM. Risk-benefit assessment of closed intra-abdominal drains after pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis assessing the current state of evidence. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396: 41-52.
294. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6: CD008370.
295. Kah Heng CA, Salleh I, San TS, Ying F, Su-Ming T. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: incidence, risk factors and management. *ANZ J Surg.* 2010; 80: 619-23.
296. Howard TJ, Stonerock CE, Sarkar J, Lehman GA, Sherman S, Wiebke EA, et al. Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas. *Surgery.* 1998; 124: 627-32; discussion 32-3.
-

-
297. Gans SL, van Westreenen HL, Kiewiet JJ, Rauws EA, Gouma DJ, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *Br J Surg*. 2012; 99: 754-60.
298. Gayral F, Campion JP, Regimbeau JM, Blumberg J, Maisonobe P, Topart P, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg*. 2009; 250: 872-7.
299. Ganguli S, Goldberg S. Radiofrequency equipment and scientific basis for radiofrequency ablation. In: Adam A, Mueller P, editors. *Interventional radiological treatment of liver tumors*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
300. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol*. 1948; 1: 93-122.
301. Cosman ER, Nashold BS, Ovelman-Levitt J. Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. *Neurosurgery*. 1984; 15: 945-50.
302. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174: 323-31.
303. Zervas NT, Kuwayama A. Pathological characteristics of experimental thermal lesions. Comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation. *J Neurosurg*. 1972; 37: 418-22.
304. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer*. 2000; 88: 2452-63.
-

305. Larson TR, Bostwick DG, Corica A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996; 47: 463-9.
306. Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Int J Clin Oncol*. 2002; 7: 72-81.
307. Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 359-67.
308. Gill IS, Hsu TH, Fox RL, Matamoros A, Miller CD, Leveen RF, et al. Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study. *Urology*. 2000; 56: 197-200.
309. Bastide C, Garcia S, Anfossi E, Ragni E, Rossi D. Histologic evaluation of radiofrequency ablation in renal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32: 980-3.
310. Cushing H, Bovie W. Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1928; 47: 751-84.
311. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *JVIR*. 1992; 3: 291-7.
312. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Academic radiology*. 1995; 2: 399-404.
313. Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF, Cosman E, Conrad JE, Fogle R, et al. Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology*. 1998; 209: 371-9.
-

-
314. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR. Am jou of roentgen*. 1998; 170: 1015-22.
315. McGahan JP, Gu WZ, Brock JM, Tesluk H, Jones CD. Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery. *Academic radiology*. 1996; 3: 418-22.
316. Guenette JP, Dupuy DE. Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases. *J Surg Oncol*. 2010; 102: 978-87.
317. Cantore M, Girelli R, Mambrini A, Frigerio I, Boz G, Salvia R, et al. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2012; 99: 1083-8.
318. Sharma A, Abtin F, Shepard JA. Image-guided ablative therapies for lung cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2012; 50: 975-99.
319. Faddegon S, Cadeddu JA. Does renal mass ablation provide adequate long-term oncologic control? *The Urologic clin of North Am* 2012; 39: 181-90, vi.
320. Topp SA, McClurken M, Lipson D, Upadhya GA, Ritter JH, Linehan D, et al. Saline-linked surface radiofrequency ablation: factors affecting steam popping and depth of injury in the pig liver. *Ann Surg*. 2004; 239: 518-27. PMID: 1356257.
321. Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (II): c linical application and outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46: 81 -8.
322. Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background. *Medicina (Kaunas)*. 2010; 46: 13-7.
323. Kudo M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. *Oncology*. 2010; 78 Suppl 1: 113-24.
-

324. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012; 262: 43-58.
325. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The Am j of gastroenterol*. 2009; 104: 514-24.
326. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009; 49: 453-9.
327. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2010; 52: 380-8.
328. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010; 51: 1284-90.
329. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006; 243: 321-8.
330. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010; 252: 903-12.
331. Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency
-

ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2010; 116: 5452-60.

332. DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, Ho CS, Beecroft JR, Vollmer CM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011; 13: 24-32. PMID: 3019538.

333. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut and liver*. 2013; 7: 1-6. PMID: 3572308.

334. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur j of cancer*. 2009; 45: 1748-56.

335. Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Am J Surg*. 2008; 195: 508-20.

336. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230: 309-18; discussion 18-21.

337. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann of surg oncol*. 2003; 10: 1059-69.

338. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR. Am j of roentgenol*. 2000; 175: 1619-25.

339. Kulaylat MN, Gibbs JF. Thermoablation of colorectal liver metastasis. *J Surg Oncol*. 2010; 101: 699-705.

340. Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, van Waesberghe JH, Meijer S, van Kuijk C. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: initial clinical experience. *Eur jof radiology*. 2011; 77: 167-71.
341. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2003; 237: 860-9; discussion 9-70.
342. Burdio F, Grande L, Berjano E, Martinez-Serrano M, Poves I, Burdio JM, et al. A new single-instrument technique for parenchyma division and hemostasis in liver resection: a clinical feasibility study. *Am J Surg*. 2010; 200: e75-80.
343. Pai M, Frampton AE, Mikhail S, Resende V, Kornasiewicz O, Spalding DR, et al. Radiofrequency assisted liver resection: analysis of 604 consecutive cases. *Eur j of surgi oncol*. 2012; 38: 274-80.
344. Poon RT, Fan ST, Wong J. Liver resection using a saline-linked radiofrequency dissecting sealer for transection of the liver. *J Am Coll Surg*. 2005; 200: 308-13.
345. Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, et al. Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligation diathermy: preliminary results of 16 liver resections. *World J Surg*. 2004; 28: 166-72.
346. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg*. 2005; 242: 814-22, discussion 22-3.
-

-
347. Lupo L, Gallerani A, Panzera P, Tandoi F, Di Palma G, Memeo V. Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. *Br J Surg.* 2007; 94: 287-91.
348. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: CD006880.
349. Arita J, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Sugawara Y, Makuuchi M. Randomized clinical trial of the effect of a saline-linked radiofrequency coagulator on blood loss during hepatic resection. *Br J Surg.* 2005; 92: 954-9.
350. Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, Motschall E, Bruckner T, Weidmann K, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 630-9.
351. D'Onofrio M, Barbi E, Girelli R, Martone E, Gallotti A, Salvia R, et al. Radiofrequency ablation of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: an overview. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2010; 16: 3478-83. PMID: 2909546.
352. Girelli R, Frigerio I, Salvia R, Barbi E, Tinazzi Martini P, Bassi C. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2010; 97: 220-5.
353. Wu Y, Tang Z, Fang H, Gao S, Chen J, Wang Y, et al. High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer. *J of surg oncol.* 2006; 94: 392-5.
354. Spiliotis JD, Datsis AC, Michalopoulos NV, Kekelos SP, Vaxevanidou A, Rogdakis AG, et al. Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival of patients with advanced cancer of the pancreas.
-

Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2007; 392: 55-60.

355. Ikuta S, Kurimoto A, Iida H, Aihara T, Takechi M, Kamikonya N, et al. Optimal combination of radiofrequency ablation with chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *W j of clin oncol.* 2012; 3: 12-4.

356. Elias D, Baton O, Sideris L, Lasser P, Pocard M. Necrotizing pancreatitis after radiofrequency destruction of pancreatic tumours. *Eur j of surgl oncol.* 2004; 30: 85-7.

357. Burdio F, Berjano EJ, Navarro A, Burdio JM, Grande L, Gonzalez A, et al. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: computational modeling and in vivo experiments. *Biomed Eng Online.* 2009; 8: 6.

358. Burdio F, Navarro A, Berjano E, Sousa R, Burdio JM, Guemes A, et al. A radiofrequency-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: a comparative study in a pig liver model. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34: 599-605.

359. Navarro A, Burdio F, Berjano EJ, Guemes A, Sousa R, Rufas M, et al. Laparoscopic blood-saving liver resection using a new radiofrequency-assisted device: preliminary report of an in vivo study with pig liver. *Surg Endosc.* 2008; 22: 1384-91.

360. Rios JS, Zalabardo JM, Burdio F, Berjano E, Moros M, Gonzalez A, et al. Single instrument for hemostatic control in laparoscopic partial nephrectomy in a porcine model without renal vascular clamping. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2011; 25: 1005-11.

361. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest endos.* 1999; 50: 392-401.

-
362. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock*. 2005; 24 Suppl 1: 45-51.
363. Kylanpaa ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *WJG*. 2010; 16: 2867-72.
364. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2002; 9: 401-10.
365. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg*. 1996; 224: 647-64. PMID: 1235442.
366. Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M, et al. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg*. 2004; 187: 372-7.
367. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992; 79: 757-60.
368. Argyra E, Polymeneas G, Karvouni E, Kontoravdis N, Theodosopoulos T, Arkadopoulos N. Sutureless pancreatojejunal anastomosis using an absorbable sealant: evaluation in a pig model. *Jou Surg Res*. 2009; 153: 282-6.

- Fin-