



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**TASA DE SUPERVIVENCIA DE CÁNCER DE PÁNCREAS
RESECADO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2014-2016**

PRESENTADA POR
MARIANA ELENA VILLEGAS PAJUELO

ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA
GENERAL**

**LIMA – PERÚ
2019**



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**TASA DE SUPERVIVENCIA DE CÁNCER DE PÁNCREAS
RESECADO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2014-2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
PRESENTADO POR
MARIANA ELENA VILLEGAS PAJUELO**

**ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Viabilidad y factibilidad	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	26
4.1 Tipos y diseño	26
4.2 Diseño muestral	26
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer pancreático es aquel que comienza en el páncreas, una pequeña glándula localizada en el abdomen, detrás del estómago, que esta compuesta por dos tipos de células: las neuroendocrinas (células de los islotes) fabrican varias hormonas, tales como la insulina y la metformina para ayudar a controlar los niveles de azúcar en la sangre; y las células exocrinas las cuales producen enzimas que son liberadas dentro del intestino delgado para ayudar a digerir los alimentos. Un 95 por ciento de los cánceres pancreáticos comienzan en las células exocrinas (1).

A medida que crecen los tumores pancreáticos, estos pueden invadir los órganos cercanos o pueden regarse a los ganglios, al hígado o a otros lugares del abdomen (1).

Según The American Cancer Society, alrededor de 49 000 personas fueron diagnosticadas con cáncer pancreático en el 2015. Casi todos los pacientes eran mayores de 45 años y alrededor de dos tercios tenían por lo menos 65 años (1).

Éste es el décimo segundo más común en el mundo, con más de 330 000 nuevas casos al año (2). Es la cuarta y quinta causa de muerte relacionada al cáncer en Estados Unidos y Europa, respectivamente (3). Las tasas más altas de incidencia se encuentran en los países desarrollados 13,6 por 100 000 en hombres en EE.UU. (4).

En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, la incidencia es de 3,91 por 100 000 habitantes. Cada año se registran 1262 nuevos casos de cáncer de páncreas y casi todos, 1227, no puede ser curados (3). No se encontró publicaciones acerca de la tasa de incidencia de este cáncer en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins publicada.

Los factores de riesgo son el sexo que afecta algo más a los hombres que a las mujeres con una relación de 1,3:1; el riesgo de padecerlo aumenta con la edad; la raza negra tienen un riesgo ligeramente superior y el uso de tabaco (1).

Diferentes estudios han demostrado que la resección del tumor debe ser completa, de lo contrario, la cirugía no serviría para prolongar la vida del paciente, que es lo que se busca en este tipo de operaciones. Es por esto, que el paciente debe entrar a sala de operaciones con un estudio adecuado de la patología, con evidencia que demuestre, que el tumor es potencialmente resecable (4).

La duodenopancreatectomía más conocida como cirugía de Whipple, es altamente compleja y antiguamente producía alta morbimortalidad; sin embargo, el avance en la tecnología ha traído consigo un diagnóstico más temprano, nuevas técnicas quirúrgicas y moderno instrumental, todo esto asociado a cuidados avanzados en el posoperatorio que han producido una disminución significativa en las muertes y complicaciones de los pacientes (4).

Esta operación consiste en la extirpación de la cabeza del páncreas, conducto biliar, vesícula biliar, intestino delgado y a veces la porción distal del estómago (4).

La tasa de supervivencia en el cáncer de páncreas a los cinco años de intervención

con intención curativa es del 5 al 20%, mientras que el sin operar tiene una supervivencia entre el 3 a 5% (4). Sin embargo, pocos son los trabajos de investigación relacionados al tema.

Esta información es importante porque nos permite tener datos objetivos sobre la realidad actual en nuestro hospital para realizar comparaciones con otros de alta complejidad lo que nos llevaría, si fuera necesario, a mejorar la técnica quirúrgica, el instrumental o los cuidados posoperatorios, para ofrecer a nuestros pacientes un tiempo de vida más prolongado y con mejor calidad (5).

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre el 2014 al 2016?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Conocer la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre el 2014 al 2016.

Objetivos específicos

Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de páncreas en los pacientes sometidos a resección pancreática.

Describir factores protectores asociados a un aumento en la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecado.

Describir factores de riesgos asociados a una menor tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecado.

Estudiar el tipo histológico más frecuente del cáncer de páncreas resecado.

Determinar la edad promedio en el diagnóstico de cáncer de páncreas.

1.4 Justificación

Son pocos los datos estadísticos generados a partir de la tasa de supervivencia del cáncer de páncreas resecado. Es importante tener datos objetivos del tema porque esto nos permite realizar una autoevaluación acerca de distintas variables pero dando énfasis en el tipo de intervención, técnica quirúrgica realizada, instrumental utilizado y los cuidados postoperatorios practicados en nuestro hospital. Todo esto con el fin de poder comparar nuestros resultados con otros hospitales de alta complejidad lo que nos llevaría, si fuera necesario, a evaluar y mejorar los aspectos antes mencionados para ofrecer a nuestros pacientes menor complicaciones intra y posoperatorias, logrando así un tiempo de vida más prolongado y de mejor calidad.

También este estudio, nos permite obtener, datos objetivos sobre factores

asociados al desarrollo del cáncer de páncreas en nuestros pacientes estudiados y de esta manera identificar aquellos factores modificables y proponer acciones sobre estos para evitarlos con el objetivo de disminuir la prevalencia del cáncer de páncreas en la población de nuestra población.

Además, es importante reconocer que los principales beneficiados con este trabajo son nuestros propios pacientes en quienes queremos lograr obtener, como ya se mencionó antes, una mejor calidad de vida y una mayor expectativa de tiempo de vida, lo que se logrará al determinar si los factores a mejorar son la técnica quirúrgica, los instrumentos o material utilizado en el intra operatorio, etc.

De esta manera ayudaremos a mejorar la salud de la comunidad y así brindar más años de producción al país.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El trabajo es viable, ya que, cuenta con el permiso institucional. Además, por ser un trabajo prospectivo se revisaran las historias clínicas y se obtendrá información de las historias clínicas a través de fichas de recolección.

Es factible, ya que, los gastos son bajos y fáciles de obtener, el tiempo de llenado de fichas es poco y se cuenta con el personal preparado para el llenado de las fichas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2015, Shapiro M et al. buscaron investigar, en Estados Unidos, a través de un estudio de cohorte retrospectivo, la relación entre los factores sociales y económicos, y las probabilidades de resección en el NM de páncreas en sus primeras fases. Se incluyeron como población de estudio más de 17 mil pacientes con cáncer de páncreas no metastásico localizado y se concluyó que variables como raza, estado civil, etnia y seguro de vida son variables que están asociadas con la supervivencia en los pacientes que fueron sometidos a resección por NM de páncreas (5).

Soriano-Izquierdo K et al., en 2008, evaluaron 94 pacientes con cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma confirmado por estudios histopatológico y que había sido sometidos a pancreatectomía con intención curativa en España. El objetivo fue definir factores pronósticos independientes relacionados a la supervivencia de este. El estudio fue de tipo retrospectivo, donde se encontró que la supervivencia general fue del 63% al año, del 18% a los 3 años y del 8% a los 5 años y una mediana de supervivencia de 18 meses. Se concluyó que el grado histopatológico y el compromiso ganglionar predice el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas después de la resección quirúrgica (6).

Hernández R et al. buscaron determinar la evolución natural y los factores de recidiva luego de la resección del cáncer pancreático sin quimioterapia adyuvante, donde evaluaron 61 pacientes operados con intención curativa. El estudio fue realizado en Estados Unidos en el año 2010 y fue de tipo prospectivo. Se demostró que la sobrevida media global después de una pancreatectomía sin quimioterapia

adyuvante fue de 12 meses ($19 \pm 14,2$ meses) quienes habían sido seguidos durante 39 meses ($39 \pm 8,8$ meses) (7).

En 2013, Menahem B et al. realizaron una búsqueda sistemática de la literatura publicada mediante la búsqueda en MEDLINE, Base de datos Cochrane y EMBASE con el objetivo de determinar si la anastomosis pancreatogástrica o la pancreatoyeyunal están asociadas con menor riesgo de mortalidad y fistula pancreática luego de una duodenopancreatectomía. Se seleccionaron 7 estudios, incluyendo 562 pacientes que fueron sometidos a pancreatogastrostomía y 559 pacientes a pancreatoyeyunostomía. Se determinó que la fístula pancreática fue significativamente menor en el grupo de pancreatogastrostomía. La tasa de mortalidad en general no existió diferencias significativas. La conclusión fue que la pancreatogastrostomía esta asociada con menor tasa de fístulas pancreáticas en pacientes posoperados (8).

En 2017, Elmi A et al. en un estudios cohorte retrospectivo realizado en Estados Unidos compararon los resultados de supervivencia en pacientes posoperados de cirugía de Whipple que tenía seguimiento regular mediante toma de imágenes comparados con aquellos que tenían seguimiento clínico, ya sea alguna alteración en su estado clínico o el cambio en el valor del Ca19.9. En los resultados se evidenció una mayor supervivencia en el grupo que había tenido un seguimiento regular con imágenes. Se concluyó que la vigilancia regular con imágenes en pacientes posoperados de Whipple esta asociado a una mayor supervivencia global (9).

Sperti C et al. buscaron analizar el patrón de fracaso y los factores clínico patológicos que incluyeron en la supervivencia libre de enfermedad de 78 pacientes que murieron después de la resección macroscópica curativa del cáncer de páncreas. Fue un estudio cohorte retrospectivo realizado en Italia en el 2007. En los resultados se evidenció 71% de recurrencia local y 61% de recurrencia hepática las cuales se produjeron ante de los 24 meses de ejecutada la cirugía. Además, el tiempo medio de supervivencia sin enfermedad fue de 8 meses. Se demostró que el grado del tumor, la radicalidad de la resección, el estado de los ganglios linfáticos y la dimensión del tumor fueron factores predictivos independientes de supervivencia libre de enfermedad. La conclusión del estudio es que la cirugía por si sola es insuficiente para un adecuado manejo de la enfermedad, donde sugieren terapias adyuvantes complementarias asociadas a la cirugía (10).

En 2009, Riediger H et al. realizaron un estudio retrospectivo en Estados Unidos con el objetivo de determinar factores pronósticos en la supervivencia de cáncer de páncreas operado. Se seleccionaron 182 pacientes sometidos a cirugía con seguimiento completo. En los resultados se evidenció que una mayor proporción de ganglios comprometidos, margen de resección positivo, y un tumor poco diferenciado se asociaron a una supervivencia más pobre. Se concluyó que la proporción de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico independiente más fuerte para la predicción de supervivencia luego la resección del cáncer de páncreas (11).

En 2007, Sperti C et al. realizaron un estudio retrospectivo donde buscaban analizar la importancia del estado del nódulo paraaórtico en 151 pacientes sometidos a

pancreatoduodenectomía. Se clasificaron dos grupos: aquellos que tenían o no compromiso del nódulo paraaórtico. Como resultados se evidenció un total de 107 pacientes con compromiso nodal, de los cuales 16% tenían afectación ganglionar paraaórtica. El número de ganglios metastásicos ni el compromiso de los ganglios paraaórticos no fueron factores predictores independientes de supervivencia libre de enfermedad. En conclusión, el compromiso de los ganglios linfáticos ni los paraaórticos están asociados a factores pronósticos independientes (12).

Landi F et al. buscaron analizar los resultados a largo plazo de la pancreatectomía con resección de la mesentérica superior y de la vena porta en el cáncer de páncreas en un estudio realizado en España en el 2015 de tipo retrospectivo. Se realizó una comparación de morbilidad, mortalidad y supervivencia entre el grupo sometido a duodenopancreatectomía con resección de la vena porta mesentérica superior y el que no tuvo resección de esta vena. Se encontró mayor morbilidad en el grupo que fue sometido a resección venosa, sin embargo existió mayor supervivencia general en este grupo. Se concluyó que la resección de vena porta mesentérica en la duodenopancreatectomía se puede realizar de forma segura (13).

En febrero del presente año, en Japón, Kasahara N et al. realizaron un estudio retrospectivo en el que buscaban identificar factores que afectan la supervivencia de los pacientes después de una pancreatectomía por adenocarcinoma ductal de páncreas, así como determinar la correlación entre el desarrollo de complicaciones postoperatorias y la supervivencia a los cinco años luego de la resección quirúrgica. Se seleccionaron 104 pacientes que se sometieron a una pancreatectomía por

adenocarcinoma ductal de páncreas con intención curativa. De estos, se clasificaron a los pacientes que tenían una supervivencia mayor a 5 años y se evaluaron las variables y su relación con la supervivencia. Como resultado se encontró que la presencia de comorbilidades preoperatorias, complicaciones globales posoperatorias y una tasa de positividad ganglionar son factores independientes que afectan la supervivencia de los pacientes. La ausencia de complicaciones globales posoperatorias se identificó como un factor independiente relacionado con la supervivencia a largo plazo. Se concluyó que la presencia de comorbilidades preoperatorias, complicaciones generales y compromiso ganglionar después de la pancreatectomía podrían contribuir a la supervivencia a largo plazo de estos pacientes (14).

2.2 Bases teóricas

Carcinoma pancreático

Constituye el tumor periampular más frecuente. Es el cáncer más letal que existe y su incidencia aumenta con la edad. La localización más frecuente es la cabeza del páncreas y suele tener un tamaño de 5 cm al momento del diagnóstico (15).

El tipo histológico más frecuente sigue siendo el adenocarcinoma ductal (75-90%). Produce invasión local a las estructuras vecinas, linfonodos e hígado. El mayor porcentaje de pacientes tiene compromiso a distancia al realizar el diagnóstico, siendo los órganos afectados más frecuentemente el hígado, seguido de los ganglios linfáticos regionales, peritoneo y pulmones (16).

Factores de riesgo ambientales y etiología

Aunque la causa del cáncer pancreático sigue estando confusa, varios riesgos ambientales se han asociado a su mayor incidencia. El factor de riesgo más notable se ha relacionado con tabaco. Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la cantidad y la duración del consumo de tabaco y un mayor riesgo de cáncer pancreático. Los fumadores se enfrentan a un riesgo mucho mayor de sufrir adenocarcinoma pancreático comparado con los no fumadores. Este riesgo parece una asociación lineal, de modo que la incidencia de cáncer pancreático se relaciona directamente con el número de paquetes-años fumados (paquetes/día x número de años de consumo de tabaco) (15).

Como en otros cánceres, el riesgo de cáncer pancreático persiste muchos años más allá del cese del consumo del tabaco. Con los años han surgido otros factores, como la pancreatitis crónica, la diabetes y la exposición ocupacional, que se ha considerado contribuyen a un mayor riesgo de cáncer pancreático; sin embargo, los datos poblacionales han sido algo polémicos. Es probable que estos factores se asocien a un riesgo elevado, pero la magnitud de riesgo es incierta. La obesidad ha pasado recientemente a ser objeto de investigación: varios autores han encontrado que los pacientes obesos pueden tener un riesgo hasta tres veces mayor de sufrir cáncer pancreático que los sujetos no obesos. No queda claro si la propia obesidad o uno de los trastornos asociados relacionado con ella se asocian a la mayor incidencia de cáncer pancreático observada en esta población (15).

Factores de riesgo hereditarios

Son varios los factores de riesgo hereditarios que se asocian a un mayor riesgo de sufrir cáncer pancreático. La siguiente tabla resume varias mutaciones genéticas conocidas y su relevancia clínica (15).

FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL CÁNCER PANCREÁTICO		
GEN	SINDROME ASOCIADO	RELEVANCIA CLÍNICA
PRSS1	Pancreatitis familiar	La mutación de lugar a una pancreatitis crónica y un riesgo a lo largo de la vida de ACCP del 40%
STK11	Síndrome de Peutz-jeghers	La mutación de lugar a un aumento mayor a 100 veces para ACCP
CDKN2A	Síndrome de nevo atípico familiar y el melanoma múltiple	La mutación lleva a un aumento del riesgo de melanoma y aumento de mas de 40 veces del riesgo de ACCP
CFTR	Fibrosis quística	La secreciones espesas producen una pancreatitis crónica y un aumento del riesgo de ACCP mayor de 30 veces.
BRCA2	Cáncer de mama y ovario hereditario	La mutación aumenta el riesgo de cáncer de mama y ovario y aumenta 10 veces el riesgo de ACCP
MUH1	Síndrome de Lynch	La mutación de los genes de reparación de desemparejamiento aumenta el riesgo de cáncer de colon y aumenta ocho veces el riesgo de ACCP

Fuente: Sabiston T et al. Cirugía general y del aparato digestivo. 19ª edición. Capítulo 14. Página 525. (33)

Manifestaciones clínicas

El síntoma de presentación que define a los pacientes con adenocarcinoma cefálico de páncreas en la región periampular es la ictericia. Aunque se ha descrito con frecuencia la ictericia indolora, un número significativo de pacientes acuden con dolor además de ictericia, habitualmente en el epigastrio irradiado a la espalda. La pérdida de peso, también es frecuente en el momento de la presentación, y afecta a más del 50% de los sujetos. En los tumores del cuerpo y la cola del páncreas, el dolor y la

pérdida de peso son más frecuentes en la presentación. En la exploración física, excepto la ictericia, el resto del examen puede ser normal. Puede identificarse una vesícula grande llegando a ser palpable en casi la mitad de los pacientes con esta tumoración periampular. Este signo es comúnmente conocido como vesícula de Courvoisier. Él fue un cirujano suizo en 1890 quien notó que la coledocolitiasis se asociaba con frecuencia a una vesícula biliar pequeña y esclerodada, mientras que la oclusión lenta y progresiva debido al cáncer entre otras, estaba asociado probablemente por una ectasia del órgano (15).

Patogenia del cáncer pancreático esporádico

Aunque existen varias formas hereditarias del adenocarcinoma de páncreas (ACP), la mayoría de los casos son esporádicos. Se han identificado varios genes supresores de tumores y oncogenes que desempeñan una función significativa en la patogenia del ACP; incluidos PDX1, KRAS2, CDKN2A/p16, P53 y DPC4 (16).

En un estudio de 7 145 pacientes, el cáncer de páncreas se encontraba en la cabeza en el 73.2%, en el cuerpo en el 19.9%, y en la cola en el 6.8%. El carcinoma pancreático es una enfermedad terrible cuya causa se desconoce; sabemos algo acerca de los estudios demográfico y epidemiológicos, pero no lo suficiente para explicar la etiología del cáncer pancreático primario (16, 17).

Tsiotos T et al. quienes separan la supervivencia real de la actual y mencionan que aunque la pancreatometomía se realiza todavía en menos del 20% de todos los pacientes con cáncer pancreático y el 99% de todos los pacientes que desarrollan cáncer pancreático finalmente fallecen a causa de esta enfermedad, se ha hecho

avances significativos. La pancreatometomía es ahora más segura, produciéndose una morbilidad importante en alrededor del 20% y muertes operatorias en menos del 5%. Luego de una resección pancreática con intención curativa, la supervivencia real a los 5 años esta objetivamente alrededor del 10%, con medianas de supervivencia de 12 a 18 meses. En grupos más pequeños con características anatomopatológicas favorables (neoplasias con diámetro menor de 2 cm sin invasión de ganglios linfáticos ni perineural), el procedimiento parece ser significativamente mejor, siendo la supervivencia a los 5 años de alrededor del 20%. Deben buscarse más mejorías de la supervivencia en las áreas del diagnóstico temprano y nuevos tratamientos para prevenir las recidivas regionales (18, 19).

Hirata K et al. presentaron 1001 casos de resección pancreática por carcinoma ductal invasivo. Comunicaron que la disección ganglionar amplia no necesariamente produce un pronóstico favorable. Comentando estos hallazgos, Traverso destacó la diferencia entre la estadificación anatómica japonesa y la estadificación clínica occidental. Gouma C et al. explicaron que no hay resultados que confirmen la necesidad de una resección paliativa sistemática para el cáncer pancreático (21).

El diagnóstico más precoz, las mejores técnicas quirúrgicas y la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos, cuando son necesarias, han producido índices de mortalidad quirúrgica mucho menores en centros muy especializados. Una pequeña porción de los pacientes con adenocarcinoma de la cabeza del páncreas son recompensados con una supervivencia a largo plazo después de una

pancreatoduodenectomía. Cuando los índices de complicaciones y los de mortalidad son bajos, dichas resecciones son procedimientos paliativos razonables para los muchos pacientes que no se curan. Pero yo destacaría la necesidad de tener una mortalidad y morbilidad operatorias bajas para obtener una ganancia marginal de tales pacientes. Varios estudios recientes de base geográfica han demostrado que los mejores resultados en centros especializados no son universales. Los hospitales de bajo volumen tenían índices de mortalidad en la pancreatoduodenectomía del 12 al 14%, y los hospitales de volumen mínimo los tenían del 22% (20, 21).

Además, debemos recordar que el adenocarcinoma pancreático es una enfermedad de mutaciones adquiridas y hereditarias en genes productores de cáncer. No hay planteamiento de estadificación correcto para los pacientes con cáncer pancreático. No obstante, el estudio de Conlon, en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center mostró que se realizaron resecciones pancreáticas en el 77% de los casos entre 1993 y 1997, en comparación con el 35% para los años 1983 a 1992. En la mayoría de los casos se usa la estadificación laparoscópica en combinación con la TC que produce una disminución de las laparotomías innecesarias, pero una mayor resección en los casos en los que la cirugía es beneficiosa. Yeo documentó las siguientes localizaciones topográficas de la patología pancreática: cáncer pancreático 43%, cáncer ampular 11%, cáncer duodenal 4%, pancreatitis crónica 11%, tumores neuroendocrinos 5% (22, 23).

Pancreatectomía total

La pancreatometomía total conlleva la resección de todo el páncreas, así como el estómago distal, el duodeno, el yeyuno proximal, el CBC distal y el bazo. Conserva la vena porta, la arteria y la vena mesentéricas superiores, la arteria cólica media y las arterias hepáticas anómalas. Existen varias modificaciones del procedimiento (23).

Karpoff J et al. ofrecen este conciso resumen: la pancreatometomía total puede realizarse de forma segura con una baja mortalidad; la supervivencia la predicen los hallazgos anatomopatológicos subyacentes; los pacientes sometidos a pancreatometomía total por adenocarcinoma tienen una evolución uniformemente mala. Los sometidos a pancreatometomía total por enfermedad benigna o variantes no adenocarcinomas pueden tener una supervivencia a largo plazo. En pacientes que precisan pancreatometomía total por carcinoma ductal, la supervivencia es tan mala como para cuestionar el valor de la intervención (24).

Procedimiento de Whipple (pancreatoduodenectomía parcial)

La pancreatometomía parcial difiere de un procedimiento total en que el cuerpo y la cola del páncreas se conservan. Se ha denominado al procedimiento de Whipple resección proximal, pero este término es ambiguo. La cabeza del páncreas es proximal en el sentido del desarrollo, pero distal en términos del flujo secretor en los conductos pancreáticos (24).

Traverso y Longmire describen una pancreatoduodenectomía en la que el píloro y la primera porción del duodeno, junto con su irrigación, se conserva. Se conserva la cola del páncreas mediante una anastomosis pancreatoyeyunal, la función biliar

mediante una anastomosis coledocoyeyunal, y la continuidad intestinal mediante una anastomosis duodenoyeyunal. Van Berge H et al. afirmaron que la pancreatoduodenectomía conservadora del píloro (PDCP) es un procedimiento tan seguro como la pancreatoduodenectomía clásica. Mosca et al. observaron que la PDCP eran tan satisfactoria como el procedimiento de Whipple, con una supervivencia a largo plazo casi idéntica (26, 27, 28).

En el 2009 se calculó que el adenocarcinoma del páncreas afectaría a unas 42mil personas en EE. UU. y que 32 mil morirían de la enfermedad. Aunque es el noveno cáncer más frecuente, el cáncer pancreático es la cuarta causa anual de muerte por cáncer. A pesa de los avances significativos realizados en el tratamiento de otros canceres, el pronóstico del cáncer pancreático sigue siendo sombrío. En general, menos del 5% de los sujetos sobrevivirán 5 años después del diagnóstico. Afecta algo más a los hombres que las mujeres, con una relación de 1,3:1. Los sujetos de raza negra tienen un riesgo ligeramente superior de sufrir cáncer de páncreas y de morir de esta enfermedad que los de raza blanca. El riesgo de cáncer pancreático aumenta con la edad por encima de la sexta década: la edad promedio de establecido el diagnóstico es 72 años (28).

Diagnóstico

Evaluación de laboratorio

En la evaluación de laboratorio de los pacientes que acuden con una sospecha de un ACP debe hacerse una evaluación de la función hepática, incluida un perfil de coagulación y una evaluación nutricional. Es de esperar un aumento de la concentración de bilirrubina, pero hay que prestar una atención especial a los

valores nutricionales, incluidas las concentraciones de prealbumina y albumina si se piensa realizar una resección quirúrgica (28).

Estudio de imágenes

La tomografía con múltiples detectores es el estudio de imagen de elección para evaluar las lesiones que surgen en el páncreas. Ésta permite una determinación precisa del nivel de la obstrucción biliar, la relación del tumor con las características anatómicas vasculares cruciales y la presencia de afectación regional o metástasis. Ante la sospecha de una afectación periampular siempre debe hacerse una tomografía en tres fases (sin contraste, arterial y venosa portal) con cortes de 3mm y una reconstrucción frontal en tres dimensiones. Debido a su amplia disponibilidad y excelente sensibilidad (85%), ésta se ha convertido en la imagen de elección en la evaluación de la sospecha de un cáncer pancreático (28).

Estadificación

La estadificación del cáncer pancreático se basa en el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer. Tras la confirmación mediante biopsia se consigue una estadificación precisa tras la TC (28).

ESTADIAJE TNM DE TUMORES DE PANCREAS	
TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	Tumor primario no puede ser identificado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado al páncreas menos a 2cm de diámetro
T2	Tumor limitado al páncreas mayor a 2 cm de diámetro
T3	Tumor se extiende mas allá del páncreas sin comprometer el tronco celiaco ni la arteria mesentérica superior

T4	Tumor invade el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior (tumor irresecable)
GANGLIOS REGIONALES (N)	
NX	Ganglios regionales no puede ser identificados
N0	No hay compromiso ganglionar regional
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
METASTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Fuente: Edge S et al., AJCC Cancer Staging Manual. 7ma edición. New York, Springer. 2010 (29).

Tratamiento

La pancreatectomía sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo del cáncer de páncreas (28).

Resección quirúrgica de los tumores de la cabeza pancreática

En los tumores que afectan la cabeza del páncreas, la pancreatoduodenectomía es la intervención quirúrgica de elección. La cirugía de Whipple moderna mantuvo una tasa de mortalidad y morbilidad perioperatoria del 25% y 50% respectivamente. La mejora de los resultados de esta intervención compleja puede atribuirse a muchos cirujanos e instituciones (28).

Mortalidad perioperatoria: supervivencia a largo plazo

La muerte perioperatoria se ha convertido en un acontecimiento infrecuente tras la operación de Whipple, donde se produce en menos del 2% de los casos en centros con un volumen alto. Pero, a pesar de una reducción significativa de la mortalidad, la morbilidad esta presente en un 30-50% de las operaciones. En la siguiente tabla encontramos varias de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y sus frecuencias (28).

MORBILIDAD DESPUES DE PANCREATODUODENECTOMIA	
COMPLICACIÓN	FRECUENCIA (18%)
Retraso del vaciado gástrico	18
Fístula pancreático	12
Infección de la herida	7
Absceso intraabdominal	6
Complicaciones cardiacas	3
Fuga biliar	2
Reoperación general	3

Fuente: Sabiston et al. Cirugía general y del aparato digestivo. 19º edición. Capítulo 14. Página 531 (38).

Tras la resección quirúrgica y el tratamiento complementario del cáncer pancreático, la mediana de supervivencia es de alrededor de 22 meses, con una supervivencia a los 5 años del 15 al 20%. La mayoría de los pacientes experimental algunas recaídas de la enfermedad en forma de metástasis (85%) y, con menor frecuencia, recidiva local (40%). Sin la resección quirúrgica, los que tienen una enfermedad local avanzada y reciben quimioterapia paliativa sobreviven de 10 a 12 meses, mientras que aquellos con metástasis pocas veces viven más de 6 meses (28).

Operación de Whipple con o sin preservación pilórica

Se describe la operación de Whipple con conservación del píloro, que es la operación de elección para un número creciente de cirujanos pancreatobiliares. Al principio se propuso como una forma de reducir el vaciado rápido y el reflujo biliar tras la pancreatectomía, que son frecuentes tras una operación de Whipple que sacrifique el píloro. Aunque los primeros resultados fueron alentadores, ningún ensayo ha indicado la superioridad de la operación de Whipple que conserva el píloro sobre la que lo sacrifica (28).

Anastomosis pancreatoyeyunal comparada con la pancreatogástrica

La pancreatoyeyunostomía sigue siendo el talón de Aquiles de la intervención de Whipple debido a la frecuencia de fístula pancreática. Varios estudios han publicado resultados satisfactorios con la pancreatogastrostomía y reducido las cifras de fuga comparada con la pancreatoyeyunostomía, pero este hallazgo no ha sido reproducible en varios ensayos clínicos con asignación aleatoria y la mayoría de los cirujanos continúan prefiriendo la pancreatoyeyunostomía. En los casos en que no se identifica el conducto pancreático, también puede invaginarse la glándula en el muñón yeyunal (28).

2.3 Definición de términos básicos

Tasa de supervivencia: Es el porcentaje de personas aún están vivas durante determinado tiempo o periodo después del diagnóstico o tratamiento de la enfermedad. Esta suele tener como referencia a los 5 años de supervivencia (30).

Cáncer: Es una enfermedad caracterizada por la replicación anormal de algún tipo de las células del cuerpo que se dividen sin control y se diseminan a los tejidos de alrededor (31).

Páncreas: Es un órgano intraabdominal con función endocrina y exocrino, encargado de formar parte de las enzimas digestivas y también de la secreción de hormonas como la somatostatina, insulina y glucagón (28).

Cáncer de páncreas: Es la patología asociada al desarrollo anormal de las células de la glándula pancreática. Es uno de los cánceres más agresivos debido a las pocas manifestaciones clínicas que representa, produciéndose un diagnóstico en la fase más avanzada incluyendo la metástasis (28).

Sexo: Considérese a masculino y femenino.

Edad: Tiempo que ha vivido una persona, a considerarse en años.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Por ser un trabajo de tipo descriptivo, el proyecto de investigación no presenta hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACION
TASA DE SUPERVIVENCIA	Porcentaje de personas que están vivas durante un determinado período después de la cirugía	CUANTITATIVA	Sobrevivientes sobre total de enfermos con cáncer de páncreas (porcentaje)	ORDINAL	----	HISTORIA CLINICA
CANCER DE PANCREAS	Lesión en páncreas con biopsia positiva para adenocarcinoma tomada durante ecoendoscopia	CUALITATIVA	Presencia de adenocarcinoma demostrado por biopsia	NOMINAL	PRESENCIA DE CANCER AUSENCIA DE CANCER	HISTORIA CLINICA
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona	CUANTITATIVA	DNI	INTERVALO	AÑOS CUMPLIDOS	ENTREVISTA
SEXO	Características fisiológicas de la persona	CUALITATIVA	DNI	NOMINAL	HOMBRE MUJER	ENTREVISTA
ESTADO CIVIL	Situación de la persona en relación a familia	CUALITATIVA	Acta de matrimonio	NOMINAL	Soltero Conviviente Casado Viudo	Entrevista

PROCEDE NCIA	Lugar de nacimiento	CUALIT ATIVA	Partida de nacimiento	NOMINAL	Costa Sierra Selva	Entrevista
GRADO DE INSTRUCCI ON	Nivel de educación	CUALIT ATIVA	NIVEL DE EDUCACION	ORDINAL	Analfabeto Primaria Secundaria Universitario	Entrevista
NIVEL ECONOMIC O	Ingreso en soles por mes	CUANTI TATIVA	INGRESO EN SOLES POR MES	ORDINAL	Bajo (de 500 a mil) Medio (de mil a tres mil) Alto (mas de 3mil)	Entrevista

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Es observacional, debido a que no controla las variables del estudio.

Según el alcance: Es descriptivo porque no demuestra hipótesis.

Según el número de mediciones de las variables de estudio: Es transversal porque mide la variable una vez (supervivencia).

Según el momento de la recolección de datos: Es retrospectivo porque se van a recolectar los datos antes de ejecutar el estudio.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes posoperados de cirugía de Whipple por cáncer de páncreas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Población de estudio

Todos los pacientes posoperados de cirugía de Whipple por cáncer de páncreas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2014 al 2016.

Tamaño de muestra

Se consideró a todo paciente sometido a cirugía de Whipple antecedente de cáncer de páncreas y que cumplan todos los criterios de inclusión.

Muestreo o selección de la muestra

Se tomaron en cuenta a todos los pacientes sometidos a cirugía de Whipple con indicación quirúrgica por antecedente de cáncer de páncreas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el 2014 al 2016, cifra que asciende a 100 casos por año aproximadamente.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a cirugía de Whipple.
- Paciente con indicación quirúrgica por cáncer de páncreas.
- Pacientes operados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el 2014 al 2016.
- Ser pacientes mayores de 18 años según historia clínica.

Criterios de exclusión

- Pacientes con fallecimiento por complicaciones en el intraoperatorio.
- Pacientes operados en otra institución.
- Pacientes sometidos a algún otro tipo de cirugía de páncreas como pancreatectomía distal.

4.3 Técnica y procedimientos de recolección de datos

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes dentro de la muestra y se realizará la recolección de los datos en las fichas. Se obtendrá, además, información secundaria como antecedentes médicos, antecedentes quirúrgicos, y relacionados a la operación por sí misma, y de las complicaciones o eventos posoperatorios

relevantes.

Se solicitará la autorización correspondiente al Departamento de Cirugía General y a la Oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se considerarán en el estudio solo aquellos casos con diagnóstico de cáncer de páncreas entre en el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016.

Se empleará el instrumento de ficha de recolección de datos elaborada en base al presente estudio que será llenada a partir de las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se realizará el análisis estadísticos con SPSS vs.21 y de la prueba estadística Chi Cuadrado.

4.5 Aspectos éticos

El trabajo es retrospectivo, por lo tanto, no se realizara experimentos físicos con personas ni animales. El proyecto no tiene aspectos éticos de importancia.

CRONOGRAMA

MES	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC
ATIVIDAD MENSUAL												
Presentación del proyecto	X											
Corrección y ajuste del proyecto		X										
Preparación de ficha de recolección de datos			X									
Solicitud de historia clínica				X								
Llenado de datos en las fichas de recolección					X	X						
Si información faltante: comunicación vía telefónica con los pacientes							X					
Complemento de datos de ficha de recolección								X				
Procesamiento de datos									X			
Revisión de resultados										X		
Elaboración del informe final											X	
Presentación del trabajo de investigación												X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	50.00
Adquisición de software	300.00
Internet	50.00
Impresiones	50.00
Logística	300.00
Traslados	100.00
TOTAL	850.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Baptisthealth.net. Florida: Miami Cancer Institute; 2000 [actualizado 14 febrero 2017, citado 10 junio 2019]. Disponible en: <https://baptisthealth.net/sp/servicios-de-salud/servicios-de-cancer>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.
3. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, Garcia de la Hera M, Moreno-Osset E, Carrato A, et al. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. Eur J Epidemiol. 2010;25(10):721-30.
4. Paget E, Pérez P, Poquioma E, Ubillús M. Estudio de Incidencia y mortalidad. Vol. IV. En: Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Lima: INEN; 2013.
5. Shapiro M, Chen Q, Huang Q. Asociaciones de variables socioeconómicas con resección, estadio y supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas en estadio temprano. JAMA surg. 2016; 151(4): 338-345.
6. Soriano-Izquierdo A, Adet A, Gallego R, Miquel R, Castells A. et al. Predicción del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma pancreático resecado con intención curativa mediante el grado histológico y el estadio N patológico. Med Clin 2009;132:163-71
7. Hernández J, Morton C, Al-Saadi S, Valladolid D, Cooper J et al. Historia natural del cáncer pancreático resecado sin quimioterapia adyuvante. Am Surg 2010; 76(5): 480-5
8. Menahem B, Guittet L, Mulliti A, Alves A, Lubrano J. Pancreaticogastrostomy is superior to pancreatojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Annals of Surgery. Volumen 261, Number 5, May 2015.

9. Elmi A, Murphy J, Edgire S, McDermott S, Abtahi S, Halpern E, Fernandez-del Castillo C, Harisinghani M. Post-Whipple imaging in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: association with overall survival: a multivariate analysis. *Abdom Radiol* (2017). New York.
10. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997; 21:195-200.
11. Riediger H, Keck T, Wellner U, Hausen Z, Adam U, Hopt U, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009. Jul; 13 (7):1337-44.
12. Sperti C, Gruppo M, Blandamura S, Valmasoni M, Pozza G, Passuello N, Beltrame V, Moletta L. Para-aortic node involvement is not an independent predictor of survival after resection for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2017. Jun 28; 23(24) 4399:4406.
13. Landi F, Dopazo C, Sapisochin G, Beisani M, Blanco L, Caralt M, Balsells J, Charco R. Long-term results of pancreaticoduodenectomy with superior mesenteric and portal vein resection for ductal adenocarcinoma in the head of the pancreas. *Cir Espa*. 2015 Oct; 93(8):522-9.
14. Kasahara N, Noda H, Kakizawa N, Kato T, Watanabe F, Ichida K, Endo Y, Aizawa H, Rikiyama T. A lack of postoperative complications after pancreatectomy contributes to the long term survival of patients with pancreatic cancer. *Pancreatology*. Jun 2019.
15. Skandalakis J. Bases anatómicas y embriológicas de la cirugía. Marban Libros. Madrid, España. 14va edición. 2013.
16. Macdonald J, Sperti C, Ihse I. *Cancer: Principles and Practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1982, p. 564.

17. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60:2284-2303.
18. Ihse I. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1997; 21:200.
19. Tan H, Smith J, Garberoglio. Pancreatic adenocarcinoma: an update. *J Am Coll Surg* 183: 164-184, 1996.
20. Tsiotos G, Famell M, Sarr M. Are the results of pancreatectomy for pancreatic cancer improving *World J surg* 1999; 23:913-919.
21. Hirata K, Sato T, Mukaiya M, Yamashiro K, Kimura M, Sasaki K, Denno R. Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1997; 132:771-776
22. Traverso L Invited commentary. Hirata et al. Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1997; 132:777.
23. Gouma D, Nieveen van D, Van Geenen R, Van Gulik T, Obertop H. Are there indications for palliative resections in pancreatic cancer? *World J Surg* 1999; 23:954-959.
24. Karpoff H, Klimstra D, Brennan M, Conlon K. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch surg* 2001;136:44-47.
25. Traverso L. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy: A follow-up evaluation. *Ann Surg* 192:306, 1980
26. Van Berge Henegouwen. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll. Surg.* 1997. Oct; 185(4):373-9.

27. Mosca F. Long term survival in pancreatic cancer: pylorus preserving versus Whipple pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1997;122:553-566.
28. Sabiston T. Cirugía general y del aparato digestivo. 19^o edición. Capítulo 14. Pagina 531.
29. Edge S. AJCC Cancer Staging Manual. 7ma edición. New York, Springer. 2010.
30. Cancer.gov. EE.UU: Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU; 2000 [actualizado 15 abril 2016, citado 10 de junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tasa-de-supervivencia>.
31. Cancer.gov. EE.UU: Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU; 2000 [actualizado 15 abril 2016, citado 10 de junio 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Tasa de supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2014 y el 2016.</p>	<p>¿Cuál es la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas resecao en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2014 al 2016?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Reconocer la tasa de supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2014 y el 2016.</p>	<p>Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas sometidos a cirugía de Whipple. Procesamiento SPSS v.21</p>	<p>Historias clínicas</p>
		<p>Objetivos específicos</p> <p>Identificar la presencia de factores asociados al cáncer de páncreas como: pancreatitis crónica, diabetes, obesidad, consumo de tabaco.</p> <p>Identificar la prevalencia de distribución según edad, sexo y raza.</p> <p>Identificar la existencia de complicaciones post operatorios, como son la fístula, infección de sitio operatorio, neumonía, infección de tracto urinario, sangrado posoperatorio.</p>			

2. Instrumentos de recolección de datos

DATOS ACERCA DEL DIAGNÒSTICO

- VIII. DIAGNÒSTICO PRE OPERATORIO:
- IX. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR SEGUN TAC:
- X. BIOPSIA CON ECOENDOSCOPIA:
- XI. RESULTADO DE BIOPSIA:
- XII. FECHA DE CIRUGIA DE WHIPPLE
- XIII. ANATOMÌA PATOLÒGICA DE LA PIEZA QUIRÚRGICA
- XIV. RECIBIÒ QUIMIOTERAPIA? CUANTAS SESIONES?
- XV. RECIBIÒ RADIOTERAPIA? CUANTAS SESIONES?
- XVI. FECHA DE FALLECIMIENTO

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

- | | | | |
|--------|-------------------------------|--------|--------|
| XVII. | FÍSTULA PANCREÁTICA | SI (1) | NO (2) |
| XVIII. | INFECCIÒN DE SITIO OPERATORIO | SI (1) | NO (2) |
| XIX. | NEUMONÌA | SI (1) | NO (2) |
| XX. | SANGRADO POSOPERATORIO | SI (1) | NO (2) |
| XXI. | INFECCIÒN DEL TRACTO URINARIO | SI (1) | NO (2) |