

CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA NAS NEOPLASIAS MALIGNAS PERIAMPULARES

THE ROLE OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN THE TREATMENT OF PERIAMPULLARY MALIGNANCIES

Giovanna R. Di P. Santos¹✉, Carolina C. Costa²

¹Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos, ²Carolina Couto e Costa - Graduação em Medicina UERJ - Residência Média em Cirurgia Geral e Cirurgia Videolaparoscópica pelo Hospital Federal de Bonsucesso

Resumo

Introdução: Os tumores periampulares são tumores que se localizam na segunda porção duodenal próximo à ampola de Vater, região de confluência dos ductos pancreático e biliar e tem alta taxa de mortalidade devido sua agressividade. O tratamento cirúrgico é o único definitivamente curativo, embora mesmo assim haja alta morbidade. A pancreatoduodenectomia por via aberta é a técnica mais utilizada, entretanto com avanço da tecnologia e com objetivo de diminuir o número de óbitos, a técnica minimamente invasiva tem recebido mais destaque. Por esse motivo, o presente trabalho busca comparar ambas as técnicas e observar os benefícios e desvantagens de cada uma. **Objetivos:** reconhecer os avanços da cirurgia minimamente invasiva por via laparoscópica e robótica quando comparada a via aberta, também observar o prognóstico da doença pós-cirúrgica e cada técnica. **Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica que compara estudos de grande relevância no papel da cirurgia minimamente invasiva. **Resultados:** a pancreatoduodenectomia minimamente invasiva é uma alternativa viável, principalmente em grandes centros e com cirurgiões experientes. Essa técnica diminui a morbidade, a perda sanguínea intra-operatória, recuperação mais rápida, quando comparadas a via convencional. Embora os benefícios oncológicos a longo prazo sejam ainda incertos devido a poucos estudos reconhecidos e um número de cirurgias pequenas. **Conclusões:** foi observado que a técnica minimamente invasiva aumenta o tempo operatório e tem alto custo, entretanto melhora a morbidade da doença e suas complicações pós-cirúrgicas.

Descritores: neoplasias pancreáticas; pancreaticoduodenectomia; laparoscopia; robótica

Abstract

Background: Periampullary tumors have a high mortality rate. Surgical treatment is the only one that is effective, although there is still high morbidity. Open pancreatoduodenectomy is the most widely used technique, however with the advancement of technology and to reduce the number of deaths, the minimally invasive technique has grown. For this reason, the present work seeks to compare both techniques and observe the benefits and disadvantages. **Objectives:** To recognize the advances in minimally invasive surgery by laparoscopic and robotic approaches when compared to the open approach and also to observe the prognosis of the post-surgical disease. **Methods:** A bibliographic review that compares studies of great relevance in the role of minimally invasive surgery. **Results:** Pancreatoduodenectomy is a viable alternative, especially in large centers and with experienced surgeons. This technique decreases morbidity, intraoperative blood loss, faster recovery, when compared to the open route. Although the long-term cancer benefits are still uncertain due to few recognized studies and several minor surgeries. **Conclusions:** It was observed that the minimally

invasive technique increases the operative time and has a high cost, however it improves the morbidity of the disease and its post-surgical complications.

Keywords: Pancreatic neoplasms; Pancreaticoduodenectomy; Laparoscopy; Robotics

Introdução

Segundo estatísticas de dados do INCA, os tumores periampulares de localização primária encontram-se entre os sete com maior mortalidade entre homens e mulheres no ano de 2018. Tais indicadores epidemiológicos incluem a neoplasia de cabeça de pâncreas e a de vias biliares intra-hepáticas para compor a base de dados. Essas neoplasias por não terem um rastreamento precoce, muitas vezes são diagnosticadas em estágios mais avançados, uma vez que apresentam um comportamento agressivo. E, com isso, as propostas de tratamento são paliativas, aumentando o índice de morbimortalidade da doença.¹

Dentre os tumores periampulares, o adenocarcinoma de cabeça de pâncreas é o mais incidente e também a principal causa de óbito por ser extremamente agressivo. As demais etiologias periampulares conhecidas são: tumor de papila duodenal, o adenocarcinoma de duodeno, o colangiocarcinoma distal, sendo responsáveis por menos de 50% dos casos. A sobrevida geral da neoplasia de cabeça de pâncreas é de apenas 4,7% em homens e 5,2% em mulheres, que pode ser explicada pela ausência de rastreamento precoce na população. Também, outro fator que contribui para o aumento da mortalidade é a história natural da doença, uma vez que a carência de sintomas específicos, justificada pela localização retroperitoneal do órgão, não favorece o seu diagnóstico precoce. Sendo assim, quando se dá o reconhecimento da neoplasia, em grande parte a doença encontra-se em estágios avançados, e por sua vez os pacientes são encaminhados para o tratamento paliativo e, não curativo.²

A escolha entre tratamento paliativo e curativo se dá a partir de critérios, como a irresssecabilidade do tumor, ou seja, se o tumor invade órgãos adjacentes não ressecáveis ou se há metástases a distância. Quando um desses

critérios está presente a proposta a ser realizada é o tratamento de alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida, seja através de quimioterapia paliativa quanto através de propostas mais invasivas para melhora do quadro. Entretanto, quando o diagnóstico é feito de forma mais precoce e a neoplasia encontra-se em estágio menos avançado, sem nenhum dos critérios descritos, a proposta curativa é idealizada. Esta consiste no tratamento cirúrgico basicamente, onde é realizado uma ressecção cirúrgica radical do tumor (gastroduodenopancreatectomia com linfadenectomia regional, podendo também ser necessária ressecção em bloco de órgão invadidos).³

A cirurgia clássica a ser realizada é a pancreatoduodenectomia, que envolve a remoção da cabeça do pâncreas, do duodeno, do colédoco, da vesícula biliar e que pode incluir também uma gastrectomia parcial (cirurgia de Whipple), a depender da extensão do tumor. Por ser uma cirurgia extensa e complexa, que demanda experiência do cirurgião, a resposta inflamatória ao trauma operatório costuma ser importante, podendo levar a um aumento da incidência de complicações hemodinâmicas e pulmonares no peri e pós operatório, e por fim um aumento da mortalidade cirúrgica. No Brasil, a via de escolha da gastroduodenopancreatectomia ainda é feita por via laparotômica, pois a abordagem videolaparoscópica e, mais recentemente, a abordagem robótica têm suas limitações técnicas, alto custo e a necessidade de um longo período de treinamento profissional por parte da equipe cirúrgica.⁴

Como é sabido quanto mais complexa é a cirurgia, quanto maior sua incisão e quanto maior o tempo cirúrgico, a resposta endócrino metabólica pode ser aumentada. Com isso, se dá uma recuperação mais lenta, com um maior

período de internação hospitalar, maiores riscos de complicações e também de dor pós operatória. Sendo assim, com o advento das técnicas minimamente invasivas, a cirurgia se torna menos agressiva, pois a menor incisão, o uso do instrumental robô-cirurgião e os movimentos finos, promovem uma menor resposta ao trauma e, conseqüentemente pode reduzir a morbimortalidade pós operatória, o tempo cirúrgico e de internação.⁴

Por fim, o objetivo inicial desse estudo é evidenciar o avanço no tratamento dos tumores periampulares e comparar as vantagens e desvantagens do uso de técnicas minimamente invasivas à cirurgia convencional. Esse assunto se mostra de grande relevância, pois pode estar relacionado com o aumento da sobrevida do paciente diagnosticado com neoplasia periampular.

Objetivos

Objetivo Primário

Conhecer os avanços da cirurgia laparoscópica e robótica quando comparadas a cirurgia por via laparotômica convencional, buscando apresentar as vantagens da técnica minimamente invasiva no pré, peri e pós operatório, na redução da resposta inflamatória sistêmica ao trauma cirúrgico, das complicações pulmonares e hemodinâmicas e níveis de conversão de técnica.

Objetivos Secundários

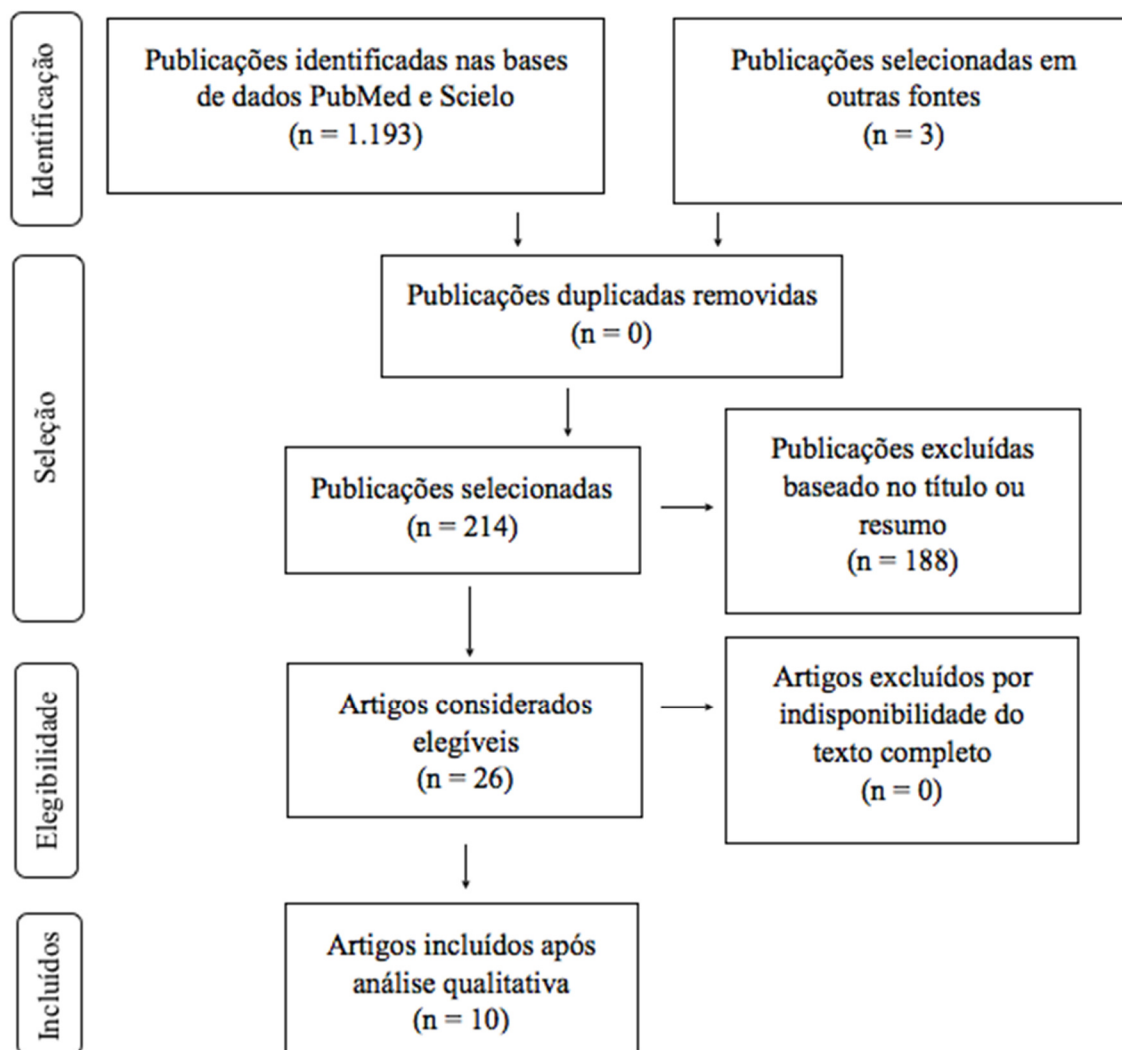
Avaliar se alguma das técnicas citadas se destaca, a longo prazo, no ganho de sobrevida livre de doença ou se é capaz de melhorar o prognóstico das neoplasias malignas periampulares.

Métodos

Após a escolha do tema e tipo de estudo, foi feita pesquisa de descritores via plataforma do Portal Regional da BVS. O presente trabalho é uma revisão de literatura e para sua confecção foi utilizada a base de dados do Pubmed e Scielo, utilizando os seguintes descritores: "pancreatic cancer", "periampullary neoplasia", "minimally invasive", "video laparoscopy", "treatment". Ao analisar a pré seleção de artigos houve um total de 1.193 e foram utilizados critérios de inclusão como: artigos disponíveis gratuitamente, textos completos, publicações nos últimos 10 anos, artigos em inglês, espanhol e português, em humanos; totalizando um total de 214 artigos.

Para a seleção dos artigos para revisão foi levado em consideração a afinidade do mesmo com o tema e, principalmente, que abordassem a cirurgia minimamente invasiva como tratamento para as neoplasias periampulares. Além disso, os estudos mais recentes tiveram maior relevância para o trabalho. Sendo assim, a partir da leitura do resumo de cada artigo, foi possível inferir se eram ou não condizentes com o tema abordado e, dessa forma, os mais relacionados foram separados para leitura minuciosa e foram excluídos os artigos que não condiziam com o tema escolhido, os que eram antigos e os que possuíam uma baixo grau de evidência. Os artigos foram traduzidos e resumidos, sendo extraídas informações chaves de cada um e realizado comparativo de dados entre eles, para que fosse possível a construção de uma discussão detalhada sobre o papel da cirurgia minimamente invasiva no tratamento de neoplasias periampulares.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (PRISMA Flow Diagram).



Fonte: elaborado pelo autor.

Discussão e Resultados

O câncer de pâncreas é uma neoplasia altamente agressiva que está associada a baixa sobrevida de cinco anos. Tendo em vista que apenas 15% dos casos são diagnosticados em estágios iniciais e podem ser submetidos a tratamento cirúrgico. A pancreatoduodenectomia (PD), em geral, é feita por via aberta, embora o uso de técnicas minimamente invasivas esteja sendo mais utilizadas em relação ao passado.⁵

Pancreatoduodenectomia laparoscópica

A primeira pancreatoduodenectomia laparoscópica (LPD) foi realizada em 1994 por Michel Gagner.¹² Após a realização de um

estudo com 10 casos três anos depois, o cirurgião comparou o tempo operatório com a cirurgia aberta e, conclui que este ainda era prolongado; também percebeu que havia uma taxa de conversão em torno de 40%.⁵ Esses fatores levantaram ao questionamento sobre as vantagens de um Whipple laparoscópico, mesmo com alguns benefícios dessa abordagem já estabelecidos. Sendo esses: recuperação mais rápida, resposta inflamatória reduzida, perda sanguínea intra-operatória reduzida, menor dor no pós-operatória, diminuição da morbidade e melhor efeito cosmético.⁴ Depois disso, diversos cirurgiões tentaram realizar abordagens híbridas de laparotomias com laparoscopias, na tentativa de superar limitações, entretanto foi percebido que esse

tipo de abordagem, quando comparada a laparoscopia exclusiva, tem diminuição de seus benefícios.^{4,13} A LPD acabou ganhando força, após 30 anos de desenvolvimento e estudos de coorte comprovando seus benefícios, e emergiu como um procedimento bem estabelecido, com taxas aceitáveis de morbimortalidade em alguns centros pancreáticos especializados de alto volume. No entanto, mesmo que a LPD tenha sido aceita em muitos centros especializados, os resultados a curto e longo prazo permanecem controversos e pouco conhecidos.⁵

O estudo LEOPARD-2 foi desenvolvido para avaliar se a cirurgia minimamente invasiva reduz o tempo de recuperação funcional, comparado com a pancreatoduodenectomia aberta em um ambiente de recuperação aprimorado. Sendo de grande relevância para o presente trabalho, uma vez que é um grande estudo randomizado, controlado e multicêntrico. Os dados observacionais sugerem que a pancreatoduodenectomia minimamente invasiva (DPIP) é superior à pancreatoduodenectomia aberta, já que nela se dá uma menor perda sanguínea intra-operatória, esvaziamento gástrico menos tardio, menor morbidade e menor tempo de internação, sem aumentar os custos totais, tudo isso em grandes centros. Por outro lado, aumenta significativamente o tempo operatório e os estudos de registro expressaram preocupações sobre sua segurança.¹¹ Comparada à pancreatoduodenectomia aberta a mortalidade pode dobrar após DPIP em centros de baixo volume. Além disso, embora os custos operacionais DPIP sejam mais altos, o menor tempo de internação no pós-operatório compensa esse fator. Por fim, os resultados da pancreatoduodenectomia aberta também melhoraram nos últimos anos com estratégias de recuperação aprimoradas, levando a uma menor permanência hospitalar no pós-operatório, o que mais uma vez gera dúvida em qual técnica seja aplicada.⁹

A pancreatoduodenectomia é sabidamente um procedimento de alta complexidade e morbidade, já a via

laparoscópica é ainda mais desafiadora e realizada apenas em grandes centros especializados. Alguns desses centros publicaram estudos comparativos entre a LPD e a via aberta, onde demonstrou a segurança na via laparoscópica, embora seus benefícios oncológicos de longo prazo permaneçam discutíveis. Um ponto de grande importância no grupo laparoscópico foi a perda significativamente reduzida de sangue durante a cirurgia, a menor necessidade de transfusão e uma estadia pós-operatória mais curta (6 dias vs 9 dias).^{6,14} Entretanto, os dados de sobrevida a longo prazo na cirurgia minimamente invasiva são escassos, o que dificulta a comparação com a via aberta e nesse sentido a falta de evidências limita o uso da técnica para abordagem de alguns casos de câncer.⁴

A cirurgia pancreática minimamente invasiva para o câncer pode ser uma alternativa viável nas mãos de um cirurgião experiente, já para os tumores benignos essa via é considerada segura e resolutive. No entanto, as evidências sobre os resultados a longo prazo no carcinoma ductal de cabeça do pâncreas ainda são escassos, situação semelhante ao tratamento de tumores localizados no corpo e na cauda do órgão, sendo necessários mais ensaios para mostrar seus benefícios oncológicos a longo prazo. Nesse sentido, muitos cirurgiões relutam em adotar o LPD em caso de neoplasia, adotando o diagnóstico de malignidade como contra indicação dessa via.⁴

Os avanços na ressecção vascular e na reconstrução também permitiram evolução na cirurgia do câncer de pâncreas.¹⁴ A definição de doença ressecável e irressecável limítrofe está evoluindo com os avanços na imagem pré-operatória, terapias neoadjuvantes, opções de ressecção e reconstrução vascular. Mais pesquisas sobre a segurança e eficácia da ressecção vascular e seu impacto no resultado são necessárias antes que conclusões definitivas possam ser geradas sobre a utilidade da ressecção vascular.⁶

Segundo o estudo de Zhubin, as abordagens minimamente invasivas de PD

foram associadas à diminuição da morbidade pós-operatória, mesmo que associadas a tempos cirúrgicos mais longos, tendo em vista a morbidade geral dos pacientes submetidos à PD (56,5%). Essa comparação vale tanto para abordagens de tumores em estágio mais baixo e quanto para doença avançada. No estudo a abordagem minimamente invasiva foi usada em 7,3% dos pacientes que, por sua vez, consideraram suas condições gerais e comorbidades. Foi encontrado um menor número de casos de pneumonia pós-operatória, de complicações hemorrágicas e da morbidade geral em comparação com a abordagem aberta. Concluindo que o tempo de operação também se correlacionou significativamente com a morbidade pós-operatória. Existem fatores que podem interferir no tempo cirúrgico de forma individualizada em cada paciente, sendo eles: complexidade do caso, obesidade, estágio avançado do tumor e condições anatômicas. Vale lembrar que esse tipo de abordagem, além do tempo estendido, também apresenta como desvantagem o custo operacional elevado, mas que é compensado em relação a cirurgia aberta no tempo de internação do pós-operatório.⁸

Pancreatectomia laparoscópica distal

A pancreatectomia laparoscópica distal é uma técnica atualmente usada para tumores benignos e lesões malignas de cauda de pâncreas, já que não é necessária a realização de anastomoses e a dissecação é relativamente menos desafiadora em comparação com outras ressecções pancreáticas. Não existem estudos randomizados comparando a laparoscopia versus a pancreatectomia distal aberta, no entanto séries retrospectivas de casos implicaram redução da perda de sangue, menor tempo de internação e menores taxas de infecções com abordagem laparoscópica para doenças benignas e malignas. A taxa de morbidade significativa, incluindo a fístula pancreática, é equivalente nessas duas técnicas. Para patologias benignas, esses resultados

tornam a laparoscopia uma opção atraente, assim como nas lesões malignas ressecáveis.¹⁵

Mais recentemente, abordagens robóticas têm sido usadas para realizar pancreatectomias distais no tratamento de doenças benignas e malignas do pâncreas. Evidências sobre diferenças entre a abordagem laparoscópica e robótica da pancreatectomia distal são mínimas e limitadas a alguns estudos retrospectivos. Os defensores da abordagem robótica argumentam que ela pode proporcionar melhor visualização e diminuição da perda sanguínea intraoperatória quando comparada à abordagem laparoscópica.¹⁶ As evidências disponíveis também demonstram morbimortalidade perioperatória equivalente para a abordagem robótica em comparação com uma abordagem aberta. Esses dados são severamente limitados pela natureza de baixo volume e de um único centro, geralmente com único cirurgião, o que dificulta uma seleção significativa de casos e suas consequências.⁶

Pancreatoduodenectomia robótica

Um grande estudo demonstra resultados comparáveis de pancreaticoduodenectomia robótica versus laparoscópica e menores taxas de conversão em cirurgia aberta, incidência de fístula pancreática e perda total de sangue com o aumento da experiência com a plataforma robótica.¹⁷ As evidências implicam resultados pós-operatórios de curto prazo equivalentes para a abordagem laparoscópica em comparação à abordagem aberta, enquanto os dados são variados em relação à abordagem robótica. Em geral, as pancreatoduodenectomias minimamente invasivas permanecem limitadas aos centros de câncer de pâncreas de alto volume. Isso se deve em parte à acentuada curva de aprendizado associada à cirurgia pancreática minimamente invasiva. Um cirurgião precisa realizar aproximadamente 70 cirurgias pancreáticas robóticas para ser considerado proficiente, segundo o estudo.⁶

Mais recentemente, pancreatectomias robóticas foram realizadas com alguns resultados equivalentes quando comparadas a cirurgias laparoscópicas e com taxas reduzidas de conversão para procedimentos abertos.¹¹ As evidências sobre as vantagens da cirurgia pancreática laparoscópica e robótica permanecem confusas, e a adoção generalizada de uma abordagem minimamente invasiva ainda precisa ser confirmada, principalmente em operações oncológicas.^{12,13}

Com relação à abordagem minimamente invasiva, a cirurgia robótica é uma técnica avançada e possui vários benefícios, como visualização tridimensional ampliada e instrumentos EndoWrist com maior amplitude de movimento, o que possibilita a execução de procedimentos complexos, como a PD. Desde Giulianotti et al.¹⁸ foi relatado o primeiro caso de DP laparoscópica assistida por robô em 2003; alguns estudos avaliaram a pancreaticoduodenectomia robótica (RPD) e a pancreaticoduodenectomia aberta (OPD) em termos de segurança e eficiência. No entanto, algumas das conclusões desses estudos comparativos estão longe de ser consistentes. Comparado com as técnicas laparoscópicas tradicionais, o uso de um sistema cirúrgico robótico é considerado mais eficaz para procedimentos de PD com as vantagens do aumento da ampliação da visualização, amplitude de movimento e destreza. Os resultados dessa metanálise mostram que a RPD teve melhor desempenho em termos de taxa de margem negativa, taxa de infecção da ferida e tempo de internação. Além disso, a incidência geral de complicações foi significativamente menor no grupo RPD, o que pode reduzir o tempo de internação hospitalar. A taxa de conversão média foi de 7,3% (faixa de 0 a 14%). Houve uma resposta ao trauma menos aguda, explicada pela cirurgia robótica ser capaz de reduzir a lesão tecidual. Desse modo, todos esses fatores podem ser reflexo de uma variedade de características dos sistemas cirúrgicos de robôs e técnicas cirúrgicas.¹⁰

Fístula pancreática pós-operatória

Foi realizado um estudo sobre a incidência de fístula pancreática pós operatória em pancreatoduodenectomias com técnicas minimamente invasivas. As fístulas clinicamente relevantes (CR-POPF) afetam até 20% dos pacientes, com fatores de risco estabelecidos, incluindo a textura suave da glândula pancreática, tamanho pequeno do ducto, patologia benigna e perda de sangue. Para cirurgiões experientes a pancreatoduodenectomia robótica (RPD) resulta em menor perda sanguínea em comparação à pancreatoduodenectomia aberta (OPD), e também melhor visualização por ser ampliada e ter imagem tridimensional.¹⁹ Portanto, este estudo sugere que a abordagem robótica está associada a uma redução da incidência de fístula e acaba tendo um efeito protetor. Também está associada a uma melhora na qualidade de vida pós operatória, tendo em vista que é uma complicação importante que afeta a recuperação do paciente.⁷

Conclusão

As técnicas minimamente invasivas mostram-se cada vez mais relevantes quando se trata da diminuição da morbimortalidade dos pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia. Na pancreatoduodenectomia não é diferente, tanto a via laparoscópica quanto a via robótica apresentam benefícios na redução de complicações intra, peri e pós operatórias dos pacientes com tumores periampulares e na diminuição do tempo de internação hospitalar. Essa abordagem também garante uma menor incisão e lesão tecidual, o que favorece a resposta endócrina, metabólica e imunológica ao trauma (REMIT) menos exuberante. Com isso o paciente pode apresentar menos dor durante o pós operatório, uma recuperação mais acelerada e, portanto, menos dias de internação pós-cirúrgica, além de ferida operatória com melhor aspecto estético.

Entretanto esses benefícios ainda são questionáveis quando comparados a via aberta,

uma vez que o advento tecnológico impõe uma maior complexidade cirúrgica, um maior tempo operatório, necessidade de profissionais altamente capacitados e treinados, um hospital de grande porte e, principalmente, um custo elevado. Outro fator de relevância para indicação dessa abordagem é a presença de ensaios clínicos que comprovem suas vantagens oncológicas a longo prazo. No entanto essa questão é limitada pela natureza de baixo volume das cirurgias e necessidade de grandes centros, o que dificulta ainda mais sua comprovação. Sendo assim, devido à falta de volume nesses tipos de cirurgias minimamente invasivas são necessários mais estudos a fim de ponderarmos sobre a relevância do uso cotidiano da técnica.

Referências

1. Ministério da saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Bassan AF, Psinani L., Kalil MS., Doncatto V., Toneto MG. Câncer da cabeça de pâncreas Pancreatic cancer. 2017. Disponível em: <https://editora.pucrs.br/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2017-2/arquivos/pdf/15.pdf>
3. Ministério da saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer – INCA. Tipos de Câncer. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>
4. Pędziwiatr M, Małczak P, Major P, et al. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What is the current evidence?. *Med Oncol.* 2017;34(7):125.
5. Zhang YH, Zhang CW, Hu ZM, Hong DF. Pancreatic Cancer: Open or Minimally Invasive Surgery?. *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7301-7310.
6. Acher AW, Bleicher J, Cannon A, Scaife C. Advances in Surgery for Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1037-1043.
7. Cai J, Ramanathan R, Zenati MS, et al. Robotic Pancreaticoduodenectomy is Associated with Decreased Clinically Relevant Pancreatic Fistulas: a Propensity-Matched Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(5):1111-1118.
8. Moghadamyeghaneh Z, Sleeman D, Stewart L. Minimal-invasive Approach to Pancreatoduodenectomy is Associated With Lower Early Postoperative Morbidity. *Am J Surg.* 2019;217(4):718-724.
9. De Rooij T, van Hilst J, Bosscha K, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy (LEOPARD-2): Study Protocol for a Randomized Controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):1. Published 2018 Jan 3.
10. Peng L, Lin S, Li Y, Xiao W. Systematic Review and Meta-analysis of Robotic Versus Open Pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3085-3097
11. Rooij T, Lu MZ, Steen MW, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatoduodenectomy: Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Cohort and Registry Studies. *Ann Surg.* 2016;264(2):257–67.
12. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-410
13. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Vaithiswaran V, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Praveen Raj P. Evolution in Techniques of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: a Decade Long Experience From a Tertiary Center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 731-740
14. Croome KP, Farnell MB, Que FG, Reid-Lombardo KM, Truty MJ, Nagorney DM, Kendrick ML. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Oncologic Advantages Over Open Approaches? *Ann Surg* 2014; 260: 633-638;
15. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, et al. Multicenter Comparative Study of Laparoscopic and Open Distal Pancreatectomy Using Propensity Score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:731-6.
16. Lai EC, Tang CN. Robotic Distal Pancreatectomy Versus Conventional Laparoscopic Distal Pancreatectomy: a Comparative Study for Short-term Outcomes. *Front Med* 2015(9):356-60.

17. Boone BA, Zenati M, Hogg ME, et al. Identification of the Learning Curve. *JAMA Surg* 2015; 150:416-22.

18. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, Sbrana F, Cecconi S, Balestracci T, Caravaglios G (2003) Robotics in General Surgery: Personal

Experience in a Large Community Hospital. *Arch Surg* 8:777-784

19. Nappo G, Perinel J, El Bechwaty M, Adham M. The Standardization of Pancreatoduodenectomy: Where Are We? *Pancreas*. 2016;45(4):493-502.