Carcinoma pancreático y periampular (no endocrino) 5

HERBERT C. HOOVER (h.)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del cáncer de páncreas muestra un aumento progresivo y llega en la actualidad a ocupar el noveno lugar entre los cánceres no cutáneos observados en los Estados Unidos y el cuarto lugar entre los cánceres causantes de decesos.[133] Cada año se diagnostican más de 24.000 casos nuevos. A pesar de representar sólo el 3% de los cánceres es responsable del 5,5% de los fallecimientos producidos por tumores malignos, con una frecuencia sólo inferior a la de los cánceres de pulmón, colon y mama. Es el cáncer más letal y el fallecimiento se produce en el 95% de los casos que lo presentan en comparación con el 80% que se observa en los tumores de pulmón.[8]

La incidencia del cáncer de páncreas aumenta con la edad; su pico se encuentra en la octava década. Casi las tres cuartas partes de los pacientes presenta 60 o más años de edad. Los hombres exceden a las mujeres en una relación 1,7:1 y la diferencia más grande se aprecia en los grupos etarios más jóvenes.

Los negros de los Estados Unidos tienen el riesgo mundial más elevado para el cáncer de páncreas; este riesgo llega a ser del 30 al 40% mayor que en los blancos. No se sabe si ello está relacionado con su nivel socioeconómico más bajo. Aunque las diferencias internacionales se están haciendo menores a medida que se han perfeccionado los métodos de diagnóstico, la enfermedad muestra tendencia a ser prevaleciente en los países "occidentalizados."

La etiología del cáncer de páncreas sigue siendo un misterio aunque el hábito de fumar cigarrillos es, dentro de los factores considerado, el más evidente. El riesgo relativo aumenta cinco veces cuando se relaciona con el tabaquismo.[163] La asociación con profesiones específicas (químicos, trabajadores en metal y empleados de las minas de carbón y plantas productoras de gas) es muy sugestiva pero no bien definida.[54]

PATOLOGÍA

Aunque la mayor parte de los patólogos utilizan el término de adenocarcinoma para designar a la mayoría de los cánceres del páncreas, estudios completos han permitido establecer una gran variedad de tipos histológicos. Cubilla y col. han publicado varios trabajos en los que analizan 508 pacientes portadores de cáncer de páncreas, observados durante los años 1949 a 1972 en el Memorial Hospital de Nueva York.[24-27] El cuadro 5-1 indica las diferentes categorías tumorales. Aunque existen diferencias clínicas menores entre los diferentes tipos histológicos de tumores pancreáticos no endocrinos, su relación con el tratamiento no ha sido establecida. En la serie del Memorial Hospital, el cáncer estaba localizado en la cabeza del páncreas en casi los dos tercios de los pacientes, en el cuerpo y cola en el 20% y en los restantes casos se ubicaba en varios sitios a la vez. El cáncer puede estar confinado en la glándula (estadio I) en el 14% de la casos, invade los ganglios regionales (estadio II) en el 21% de los pacientes o muestra metástasis distales (estadio II) en el 65% de las veces. Los tumores de la cabeza del páncreas tienen 5 cm de diámetro promedio mientras que los del cuerpo y la cola promedian 12 cm.

El 86% de los pacientes del Memorial Hospital tenían metástasis demostrables en el momento de la exploración quirúrgica (estadios II y III). Las metástasis se encontraron, en orden decreciente de frecuencia, en el hígado, gan-

Cuadro 5-1. *Carcinoma del páncreas (no endocrino)**

Tipo	Pacientes afectados Nº	%
De las células de los conductos		
Adenocarcinoma del conducto	380	75
Carcinoma de células gigantes	22	4
Carcinoma de células gigantes (epulis con tejido osteoide)	1	
Carcinoma adenoescamoso	18	4
Microadenocarcinoma	15	3
Carcinoma coloide (mucinoso)	9	2
Cistoadenocarcinoma (mucinoso)	3	1
De las células acinares		
Adenocarcinoma de células acinares	6	1
De histogénesis dudosa		
Pancreaticoblastoma	1	
Tumores quísticos papilares	1	
Tumor mixto: de ácinos, ductos e islotes	1	
No clasificado	51	10
De células grandes	43	
De células pequeñas	7	
De células claras	1	
Total	508	100

* Tomado de Cubilla A. L. and Fitzgerald P. J.: Morphological patterns of primary noneendocrine human pancreas carcinoma. Cancer Res., 32:2235, 1975.

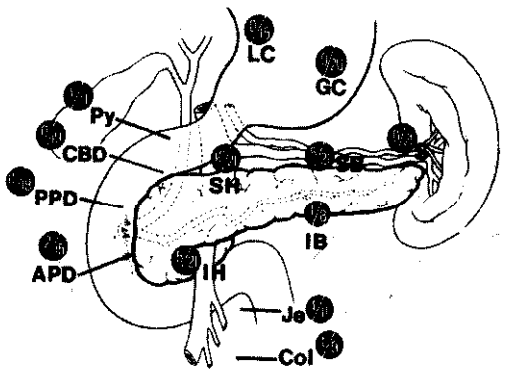


Fig. 5-1. Estudio de los ganglios linfáticos en 21 casos de resecciones "curativas"por carcinomas de la cabeza del páncreas. El numerador de la fracción indica el número de pacientes en los que los ganglios contenían cáncer; el denominador indica el número de pacientes en los que ese grupo de ganglios fue encontrado. Los grupos ganglionares se identifican como sigue: SH = cefálico superior; IH = cefálico inferior; SB = corporal superior; IB = corporal inferior; APD = pancreaticoduodenal anterior; PPD = pancreaticoduodenal posterior; S = esplénico; CBD = coledociano; Py = pilórico; LC = de la curva menor; CG = de la curva mayor; Je = yeyunal, y Col = cólico medio. El porcentaje más elevado de invasión fue encontrado en el grupo SH y PPD. Se observa la presencia de cáncer en los ganglios SB en 5 de 18 pacientes y en los ganglios IB en 1 de 8 pacientes; estos ganglios no son extirpados en la operación común de Whipple. (Tomado de Cubilla A. L., Fortner J. and Fitzgerald P. J.: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 41:880, 1978.)

glios regionales, peritoneo y pulmones. Es de especial importancia para los cirujanos que intentan una resección conocer el sitio de las metástasis. El compromiso ganglionar por el cáncer de la cabeza del páncreas se encuentra, con mayor frecuencia, en los ganglios cefálicos superiores y en los pancreaticoduodenales posteriores aunque aparecen con frecuencia significativa en los ganglios corporales superiores, los cefálicos inferiores y en los pancreaticoduodenales anteriores (fig. 5-1).[26] Es importante tener en cuenta que se encuentra invasión tumoral en el 28% de los ganglios corporales superiores, que pueden no ser incluidos en la extirpación realizada con la pancreaticoduodenectomía clásica de Whipple.

Aunque la categoría in situ no está incluida en la clasificación habitual del cáncer de páncreas, existe un trabajo en el que se describen dos casos de carcinomas in situ del páncreas que fueron tratados con la resección.[137] Ninguno de esos pacientes mostraba una masa pancreática, pero los síntomas digestivos llevaron a la realización de una biopsia que reveló la presencia del adenocarcinoma. Estos casos deben considerarse equivalentes a los carcinomas preinvasivos que existen en otros órganos, que tienen un potencial de curación muy elevado. Los estudios diagnósticos más agresivos, realizados en pacientes con síntomas digestivos altos no explicados, pueden aumentar la frecuencia de ese diagnóstico en el futuro.

Aunque el carcinoma pancreático suele ser agrupado junto con los carcinomas periampulares que invaden la ampolla de Vater, el colédoco distal o el duodeno, esas enfermedades son muy diferentes. La forma de presentación y el tratamiento del carcinoma periampular son distintos y por otra parte ese tipo tumoral presenta un pronóstico más favorable. Aunque el cáncer periampular es mencionado en los comentarios que siguen, referidos al cáncer pancreático, ese tipo tumoral será considerado como una entidad separada en otra sección de este capítulo.

DIAGNÓSTICO

Como en la mayoría de los tumores malignos, el diagnóstico temprano sigue siendo la mejor y quizás la única esperanza para la curación del cáncer del páncreas. Dada su localización anatómica, los síntomas y signos suelen presentarse en forma tardía, en general cuando ya existen metástasis. El diagnóstico, aun en estadios avanzados, sigue siendo importante ya que la cirugía, resectiva o paliativa, sigue siendo el tratamiento principal.

Cuadro 5-2. *Adenocarcinoma pancreático (239 pacientes): frecuencia y presencia de síntomas antes del diagnóstico**

	Pacientes con síntomas					
			Orden de aparición de los síntomas			
Síntomas	*Nº*	*%*	*1*	*2*	*3*	*4*
Dolor	213	89	152 (64)†	47	12	2
Abdominal	190	80	134 (56)	42	9	5
Dorsal	139	58	74 (31)	44	20	1
Pérdida de peso	161	67	‡	‡	‡	‡
Anorexia, náusea o ambos	147	62	74 (31)	47	23	3
Ictericia	101	42	23 (10)	36	32	10
Sensación de distensión epigástrica	82	34	48 (20)	26	6	2
Astenia, fatiga o ambos	75	31	40 (17)	20	12	3
Diarrea	60	25	22 (9)	23	8	7
Orinas oscuras	60	25	15 (6)	25	10	10
Vómitos	54	23	15 (6)	11	21	7
Prurito	42	18	12 (5)	14	10	6
Constipación	27	11	8 (3)	9	6	4
Esteatorrea	25	11	4 (2)	9	6	6
Fiebre	23	10	7 (3)	8	7	1
Diabetes	21	9	7 (3)	5	6	3
Hemorragia digestiva alta	18	8	6 (3)	3	6	3
Escalofríos	14	6	4 (2)	6	4	0
Tromboflebitis	8	3	0	2	4	2
Depresión	5	2	4 (2)	0	1	0
Disfagia	3	1	3 (1)	0	0	0
Coma	1	<1	1 (<1)	0	0	0

* Tomado de Gambill E. E.: Pancreatic and ampullary carcinoma; diagnosis and prognosis in relationship to symptoms, physical findings and elapse of time as observed in 255 patients. South Med. J., 63:1119, 1970.
†El número entre paréntesis corresponde al porcentaje de los 239 pacientes.
‡El orden de frecuencia confiable no ha sido determinado ya que la pérdida de peso fue gradual y progresiva.

Historia y examen físico

Los síntomas tempranos del cáncer de páncreas suelen ser leves e inespecíficos y no representan más que un trastorno digestivo de apariencia funcional. No existe una secuencia definida de los síntomas pero, en forma clásica, aparece la tríada de pérdida de peso, dolor abdominal o dorsal e ictericia. Gambill revisó la historia y el examen físico de 239 pacientes con adenocarcinomas de páncreas atendidos en la Clínica Mayo durante un lapso de 33 meses.[47] El cuadro 5-2 expone la lista de diversos síntomas de acuerdo con su incidencia y muestra la frecuencia con que ellos aparecen como primero, segundo, tercero o cuarto síntoma en esos 239 pacientes. El dolor fue el síntoma más común y se encontró en el 89% de los pacientes y fue el primer síntoma en el 64% de los casos. El dolor fue seguido, en orden de frecuencia, por la pérdida de peso, anorexia o náuseas (o ambas), ictericia, distensión epigástrica, astenia o fatiga (o ambas), diarrea y muchos otros síntomas. Todos estos últimos síntomas, excepto la ictericia, son inespecíficos y suelen verse en forma habitual en una variedad de condiciones por lo que no resulta sorprendente que el cáncer de páncreas no se sospeche en sus etapas tempranas. Cuando el dolor se hace más intenso y constante, como para despertar la sospecha, la oportunidad para la curación quirúrgica ya ha pasado. El dolor abdominal se observa con mayor frecuencia en la zona media del epigastrio (46%), seguido por el ubicado en el abdomen superior (23%), abdomen inferior (20%), hipocondrio derecho (18%) e hipocondrio izquierdo (13%). El dolor dorsal fue el primer síntoma en el 31% de los pacientes, con ubicación más frecuente en la zona lumbar superior (38%). El dolor dorsal es un síntoma muy común y por lo tanto no lleva a pensar en la presencia de un cáncer hasta que su permanencia interfiere con el sueño o el trabajo. En forma llamativa, con excepción del prurito y de la constipación, todos los otros síntomas iniciales estuvieron presentes antes de realizar el diagnóstico, por períodos similares a los encontrados entre el diagnóstico y la muerte. Estos hechos sólo reflejan la naturaleza inespecífica de los primeros síntomas. La mayoría de los carcinomas pancreáticos se identifican en estadios avanzados y son irresecables.

Los signos físicos, cuando se encuentran, suelen denunciar una enfermedad avanzada. La ictericia es el signo físico más frecuente y muchas veces es el único. La hepatomegalia y la

vesícula palpable son otros signos que se encuentran a menudo. En individuos delgados, puede palparse una masa pancreática y una cierta hiperestesia abdominal. La flebitis migratoria o recurrente se asocia con los carcinomas pancreáticos, pero su incidencia es relativamente baja. Muchas veces, el denominado síndrome de Courvoisier es interpretado en forma errónea. La observación de Courvoisier fue que en la ictericia obstructiva, la presencia de una vesícula palpable significaba que, con mucha probabilidad, la causa de la obstrucción no era litiásica. Aunque no fue establecido por Courvoisier, se aceptaba que toda vesícula que contenía cálculos presentaba tal estado de esclerosis y rigidez que la hacía no dilatable. Esta concepción no es verdadera. Muchos pacientes con litiasis vesicular, que desarrollan carcinomas del páncreas, presentan dilatación masiva de la vesícula. El fundamento de la observación de Courvoisier es la diferencia de presión intraluminal que existe entre la obstrucción por cáncer y la litiásica. La obstrucción por cálculos produce, en general, una obstrucción intermitente y parcial, mientras que la producida por el cáncer es total y por lo tanto crea aumentos de presión más rápidos.[136] Por lo tanto, la vesícula de Courvoisier muchas veces implica una obstrucción biliar maligna pero no por las razones inicialmente establecidas. Afirmar que los tumores malignos del páncreas, o de la zona periampular, se caracterizan por ictericia indolora y vesícula palpable es un concepto que debe ser abandonado porque no más del 25% de los casos muestran ese cuadro clínico.

La década pasada se ha acompañado de un considerable incremento de las técnicas diagnósticas, tanto invasivas como no invasivas. El enfoque del diagnóstico del carcinoma de páncreas es diferente en las distintas instituciones, de acuerdo con la experiencia e interés existentes, aunque la metodología óptima ya ha podido ser determinada. El médico que estudia un paciente en el que se considera posible la presencia de un cáncer de páncreas, dispone de un amplio margen de procedimientos diagnósticos, aunque la eficacia clínica de muchos de ellos todavía debe ser establecida. El orden en que esos estudios deben ser realizados depende, en parte, de la forma clínica de presentación y de los medios disponibles en cada institución. La comparación entre varios métodos ha mostrado que ninguno es capaz de determinar siempre la presencia del cáncer pancreático y que lo más eficiente es la combinación de varios de ellos. El estudio suele comenzar con las técnicas comunes no invasivas, realizadas en forma ambulatoria para progresar hacia otras pruebas más complicadas e invasivas una vez que el paciente es internado en el hospital. Estos estudios se comentan en el mismo orden con el que ellos se realizan en la práctica habitual.

SERIADA GASTRODUODENAL

Los estudios convencionales del esófago, estómago y duodeno con bario han sido considerados durante mucho tiempo como los iniciales en los pacientes en quienes se sospecha el cáncer de páncreas. Este estudio ha sido reemplazado, como método de descarte, a medida que otras técnicas más complejas han ido apareciendo. Sin embargo, se sigue practicando porque es de utilidad para descartar otros procesos patológicos capaces de provocar síntomas parecidos. Eaton y col. estudiaron, en forma prospectiva, 44 pacientes con sospecha de patología pancreática y encontraron que los estudios baritados convencionales arrojaban resultados correctos en el 57%; 7% eran falsos positivos y 36% falsos negativos. Sólo 5 de 9 cánceres pancreaticoduodenales fueron diagnosticados en forma correcta. Las estimaciones de la exactitud del estudio seriado gastroduodenal convencional, realizado en pacientes en los que luego se demostró la presencia de un cáncer de páncreas, varió desde el 47 al 77%,[69,126] aunque la mayoría de los autores sugieren que el índice habitual se encuentra entre el 50 y el 60%. Estos datos se prestan a errores de interpretación dado que en la mayoría de los casos se refieren sólo a un grupo restringido de pacientes, todos los cuales presentan actualmente un carcinoma pancreático. Los resultados de esos estudios no pueden ser aplicados en forma estricta a pacientes en los que sólo se sospecha la neoplasia pancreática.

Los signos más comunes fueron los defectos extrínsecos por compresión, encontrados en la pared interna de la segunda porción del duodeno, con aplanamiento de los pliegues mucosos; deformaciones de la zona posbulbar debidas a la dilatación del colédoco o a la distensión vesicular, y úlceras de la mucosa duodenal o masas intraluminales dependientes de la invasión maligna o pancreatitis crónicas secundarias, que se observan en casi todos los casos de carcinoma de la cabeza del páncreas. El agrandamiento del asa duodenal, con elevación del estómago distal (fig. 5-2), puede ser un signo de agrandamiento de la cabeza del páncreas pero también se observa, con frecuencia, en individuos obesos con páncreas normal. El signo de Frostberg, o del 3 invertido, sugiere la presencia de una afección pancreática pero no discrimina entre cáncer y pancreatitis. Por desgracia, los signos radiológicos son, casi siempre, manifestaciones de neoplasias pancreáticas avanzadas más bien que cánceres ampulares o del duodeno.

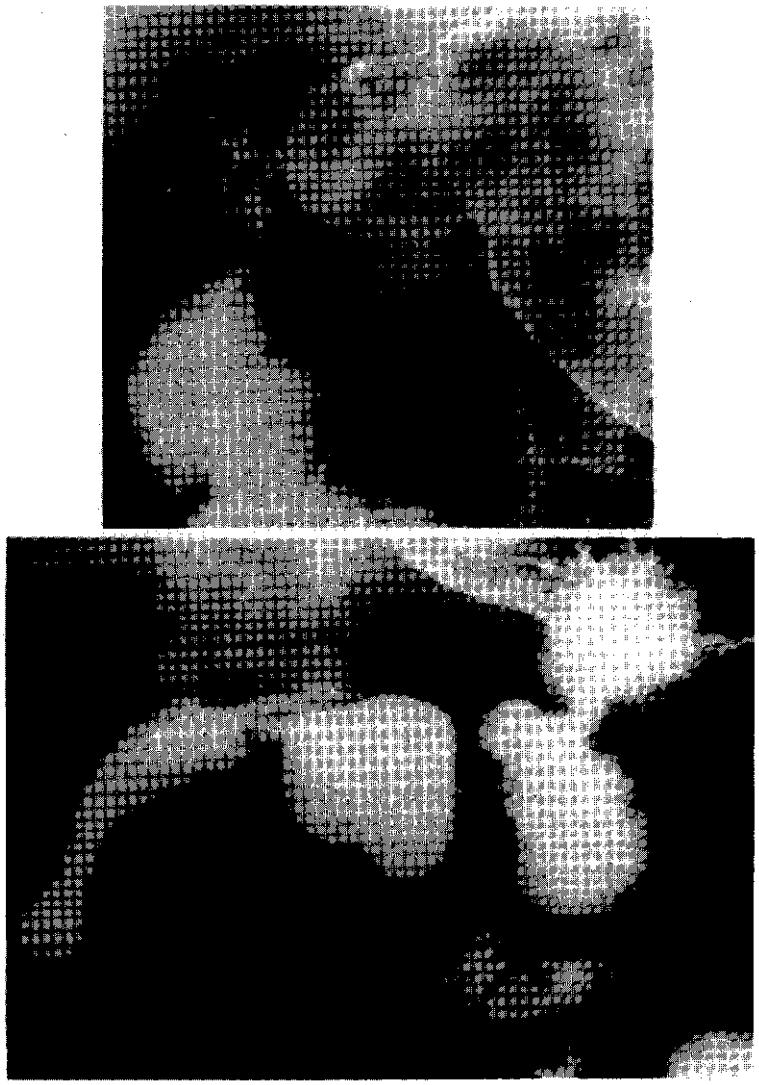


Fig. 5-2. Esta seriada gastroduodenal muestra el efecto de masa ejercido por la cabeza del páncreas con aplanamiento de los pliegues mucosos de la primera porción del duodeno así como la fijación de los pliegues con espiculaciones en la tercera porción duodenal. Las placas al acecho muestran el signo de Frostberg, o del 3 invertido.

DUODENOGRAFÍA HIPOTÓNICA

Los estudios baritados convencionales, aplicados para la investigación de las afecciones de la cabeza del páncreas, la zona ampular y el duodeno, han sido modificados mediante el uso de ciertas drogas que mejoran su exactitud. La actividad peristáltica del duodeno y el tono de la fibra muscular lisa pueden ser abolidos en forma transitoria por la administración parenteral de drogas anticolinérgicas. De esta forma la pared duodenal deviene fláccida y se relaja sobre la superficie pancreática, haciendo posible establecer sus contornos en forma más precisa. Aunque los resultados falsos positivos son raros,[7] los falsos negativos para el cáncer de la cabeza del páncreas llegan al 20% y las lesiones del cuerpo y de la cola pueden no ser descubiertas. La duodenografía hipotónica posee una exactitud limitada para diferenciar el cáncer cefálico de la pancreatitis[35] y su valor se ha visto muy disminuido con la disponibilidad de la ecografía y la tomografía computadorizada (TC).

NUEVAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En 1974, tres instituciones, la Universidad de Chicago,[99] la Clínica Mayo[31] y el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,[41] fueron distinguidos por el National Cancer Institute para investigar métodos utilizables para el diagnóstico del cáncer de páncreas. Esos estudios especiales fueron los siguientes: 1) análisis del jugo duodenal obtenido luego de la inyección de secretina o colecistoquinina, con medidas del volu-

men, concentración de bicarbonato, enzimas, antígeno carcinoembrionario (CEA) y citología; 2) ecografía en escala de grises; 3) centellogramas pancreáticos con ^{75}Selenometionina; 4) TC (en los últimos dos años del estudio); 5) arteriografía selectiva del tronco celíaco y de la mesentérica superior, con estudios superselectivos e inyección de agentes farmacológicos cuando resultaba necesario; 6) canalización endoscópica retrógrada de la papila y pancreatografía retrógrada (ERCP), colangiografía y aspiración del jugo pancreático para estudios citológicos, y 7) estudios en ayunas de la concentración sérica de gastrina, calcitonina, parathormona, gonadotrofina coriónica, insulina, péptido C, glucagón, CEA, alfafetoproteínas y antígeno pancreático oncofetal (POA), y el estudio durante 5 horas de la tolerancia a la glucosa. Los estudios de la Universidad de Chicago han sido analizados en forma completa y constituyen la fuente principal de los datos presentados en los comentarios que siguen. Cada una de las pruebas más útiles es comentada en forma separada.

ULTRASONIDO

Los estudios realizados en la Universidad de Chicago analizaron los datos obtenidos con ultrasonido en 143 pacientes en los que se sospechaba la presencia del carcinoma de páncreas[91]: 89 pacientes fueron laparotomizados y 50 pacientes mostraron cáncer pancreático, confirmado por la resección o la biopsia. Entre los 54 pacientes no laparotomizados, cuatro mostraron cánceres pancreáticos confirmados por la histología o la citología. El cáncer de páncreas fue diagnosticado en forma correcta con ultrasonido en 44 de 54 pacientes (81%); hubo 13 falsos positivos, 9 en pacientes con páncreas normal; 5 de esos pacientes, sin embargo, tenían un tumor maligno en la zona peripancreática; 67 pacientes entre 80 (84%) mostraron resultados negativos verdaderos. Cuando todos los informes vinculados con alguna posibilidad de neoplasia fueron interpretados como diagnóstico de cáncer de páncreas, la sensibilidad* y especificidad† del ultrasonido para el cáncer de páncreas fue del 87 y el 74% respectivamente; 29 de 31 cánceres pancreáticos (84%) confinados en la cabeza del páncreas fueron diagnosticados en forma correcta. El 17% de los tumores ubicados en cualquier parte del páncreas fueron detectados en forma correcta con el ultrasonido. Es muy importante considerar que 17 pacientes (31%) mostraban tumores resecables. El diámetro medio del tumor, medido por el patólogo, fue de 3,47 cm (rango entre 1,5 a 6,5 cm). El diagnóstico correcto fue emitido en 15 de 17 tumores resecables (88%) incluyendo uno que presentaba un diámetro de 1,5 cm. Walls y col. publicaron índices de exactitud similar (84%), en una importante serie de pacientes en los que se sospechaba alguna afección pancreática, utilizando el método bifásico-B convencional,[149] pudiendo detectar un tumor de 2 cm de diámetro.

El grupo de la Clínica Mayo estudió con ultrasonido 65 de sus pacientes con sospecha de enfermedad pancreática entre los que halló un valor predictivo positivo del 85% (porcentaje de pacientes con afección pancreática que presentan pruebas positivas) y 75% de valor predictivo negativo (porcentaje de pacientes sin afección pancreática que ofrecen resultados negativos). Esos resultados no fueron discriminados entre afecciones inflamatorias y neoplásicas. La mayor parte de los investigadores han llegado a la conclusión de que el ultrasonido debe ser la técnica inicial de estudio para la evaluación de pacientes en los que se sospecha la presencia de un cáncer de páncreas. Este método satisface la mayoría de los requisitos de los estudios de descarte, no es invasivo, es seguro y determina inconvenientes mínimos para el paciente. Puede ser efectuado en forma ambulatoria, es barato y, como no incluye ningún tipo de radiación, puede ser repetido si fuese necesario. Los resultados ofrecidos por diversas series indican que, cuando es realizado por profesionales entrenados y con experiencia, la ecografía es capaz de proporcionar un alto grado de confiabilidad en la detección del carcinoma de páncreas en estadios resecables.

Una nueva técnica, la endoscopia ultrasónica, está recibiendo cada vez mayor aceptación ya que permite la detección de carcinomas pancreáticos de menos de 20 mm de diámetro.[166]

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

En la actualidad, se dispone de numerosos estudios prospectivos referidos a la eficacia de la TC en la definición de la patología pancreática. Los estudios publicados han encontrado resultados comparables o mejores que los ofrecidos por la ecografía.[41,67,85,101,162] Fitzgerald y col. encontraron que la técnica había determinado la presencia de hallazgos anormales en 31 de 33 pacientes (94%) que tenían cánceres pancreáticos, con resultados falsos positivos en sólo dos casos (6%).[41] Sin embargo, se formularon diagnósticos falsos positivos en 8 de 20 pacientes sin cáncer (40%). Cinco de esos pacientes tenían pancreatitis. El resultado de los estu-

* Proporción de resultados positivos en los casos en que existía un carcinoma del páncreas (positivos verdaderos).
† Proporción de resultados negativos en casos sin cáncer de páncreas (negativos verdaderos).

dios con TC fue positivo en el más pequeño de los cánceres resecados (1 cm) y se hallaron anormalidades en cada uno de los dos cánceres que medían 2,5 cm.

El carcinoma de páncreas, observado con la TC, aparece como una masa que produce un cambio brusco en el tamaño o contorno de la glándula. La figura 5-3 muestra un carcinoma típico tal como es observado con la TC. Por desgracia, las lesiones más pequeñas no deforman el páncreas y por ello pueden ser inadvertidas. El edema, atrofia o dilatación del conducto pancreático pueden ser observados en el páncreas distal a la neoplasia. En las lesiones mayores también es posible observar groseros desplazamientos de otras estructuras.

Es constante el perfeccionamiento de los equipos lo cual ayuda a acortar los tiempos de exposición. Los resultados mejoran con la experiencia en su interpretación y con las técnicas especiales para la realización del procedimiento. Otra ventaja que ofrece la TC sobre la ecografía es el amplio espectro de densidades que pueden ser estudiadas, que comprenden desde el gas en un extremo, hasta el calcio en el otro. Los estudios ecográficos se malogran por la presencia de gases intestinales o bario. Sin embargo, la TC posee algunas inconvenientes. Los pacientes muy delgados suelen ofrecer estudios de calidad inferior, de difícil interpretación. La cantidad de radiaciones recibidas es importante si los estudios son repetidos. El costo es bastante mayor que el del ultrasonido. En la mayoría de las instituciones, la TC es reservada para aquellos casos en los que el ultrasonido ha dado resultados no concluyentes. En general, no es necesario efectuar ambos estudios en todos los pacientes.

Como sucede con otras técnicas nuevas, el entusiasmo inicial por un procedimiento suele ser atemperado cuando se reconocen sus inevitables limitaciones. En la mayor parte de los casos, las afecciones pancreáticas pueden alterar el tamaño o la forma del órgano antes de que puedan ser detectadas por la TC, o pueden provocar cambios en otros órganos, como la dilatación del árbol biliar o de la vesícula. Por desgracia, muchas veces los cánceres de páncreas presentan valores de absorción similares a los del tejido pancreático normal y, por lo tanto, resultan difíciles de detectar.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La resonancia magnética nuclear (RMN) no ha podido eliminar los artificios debidos al movimiento producidos durante el estudio por imágenes del abdomen superior. Por ello no aporta datos confiables en el diagnóstico de los tumores de páncreas.[37]

RASTREOS PANCREÁTICOS RADIOISÓTOPOS

El valor de los estudios centellográficos realizados con ^{75}Seleniometionina ha determinado grandes controversias a pesar de la gran experiencia obtenida desde su introducción hace ya casi 20 años. En general, esta técnica no es considerada de valor clínico significativo.[99]

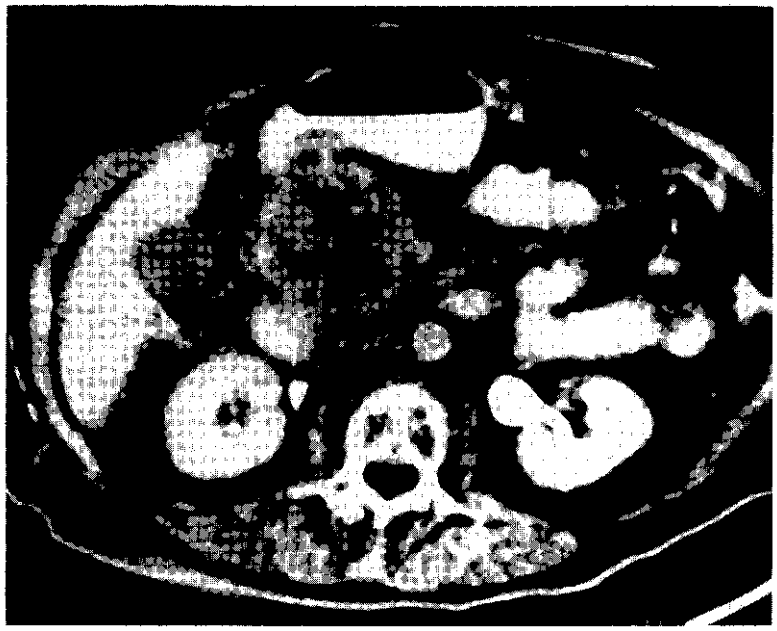


Fig. 5-3. TC que muestra un carcinoma de la cabeza del páncreas. El tumor se manifiesta por un área expandida de la cabeza, que desplaza el duodeno hacia afuera. Se observa que la zona del tumor presenta menor absorción (aspecto más oscuro) que el páncreas normal. La vesícula está algo distendida.

ESTUDIOS INVASIVOS

ESTUDIOS DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA. Estos estudios se realizan mediante la colocación, bajo control radioscópico, de una sonda de doble luz con su orificio de perfusión ubicado a nivel del ligamento de Treitz y el de aspiración 20 cm más lejos. Se coloca otro tubo en el antro para aspiración de las secreciones gástricas. Se perfunde el duodeno con solución salina que contiene un marcador no absorbible y se estimula el páncreas con secretina y colecistoquinina. La secreción de enzimas se calcula en base a la proporción de marcador existente en las muestras aspiradas. Dreiling ha sido el más entusiasta propulsor de la prueba de la "secretina" como procedimiento para diferenciar pacientes normales de los que presentan procesos inflamatorios o neoplasias malignas.[34] Mediante esta técnica, ese autor ha examinado más de 6.000 pacientes y ha alcanzado un alto grado de exactitud en la detección del cáncer pancreático. Los estudios efectuados por DiMagno y col. y Mackie y col. han confirmado valores predictivos, del 85 al 90%, para las afecciones pancreáticas con pruebas anormales de función pancreática, pero la diferenciación entre pancreatitis y carcinoma de páncreas no ha podido ser establecida.[31,92] Si se dispone de otros métodos diagnósticos, las pruebas de función pancreática tienen poco para agregar. Las muestras para citología pueden ser recogidas durante la ERCP mediante aspiración directa del conducto pancreático, luego de su lavado con solución salina.

ARTERIOGRAFÍA SELECTIVA. Aunque diferentes trabajos han mostrado elevados índices de exactitud en el diagnóstico del cáncer pancreático mediante la arteriografía selectiva, para el descarte de esa afección esa técnica ha sido reemplazada, en forma amplia, por otros procedimientos por imágenes de carácter menos invasivo.[93,139] En general, la arteriografía se reserva para los pacientes estudiados con ecografía o TC que muestran lesiones sospechosas y en los que la ERCP no es posible o ha arrojado resultados insatisfactorios. Moossa y Levin estudiaron 186 pacientes en forma prospectiva comparando la arteriografía con otros procedimientos diagnósticos.[101] Con la arteriografía, esos autores obtuvieron un índice de fracasos del 0%, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 72%. El valor predictivo de las pruebas positivas fue del 63% y el de las negativas, del 81%. La ERCP ofreció resultados mucho mejores con menos resultados falsos positivos.

Aunque muchas veces la arteriografía es innecesaria o poco útil para el diagnóstico del cáncer pancreático, muchos cirujanos están convencidos que el arteriograma celíaco o mesentérico preoperatorio es de utilidad. Con mucha frecuencia se encuentran anomalías en la circulación hepática y su conocimiento previo es, durante la resección, un elemento importante en el abordaje operatorio. En casi el 18% de los pacientes, toda o parte de la irrigación sanguínea del hígado se realiza a través de vasos que provienen de una arteria mesentérica superior que pasa por detrás de la cabeza del páncreas, dato anatómico que hace más difícil la resección.[150]

Los cánceres pancreáticos se muestran en las arteriografías como lesiones infiltrantes e hipoirrigadas; en forma infrecuente se presentan como tumores con neovascularización visible, relleno capilar o con desplazamientos arteriales, que son signos que suelen encontrarse en los tumores malignos que nacen en otros órganos. Las características arteriográficas más importantes, propias del cáncer de páncreas, son la oclusión, compresión o desplazamientos arteriales por la masa tumoral. La figura 5-4**A** muestra una arteriografía típica en un paciente con un carcinoma avanzado del páncreas.

Las anormalidades venosas, como la compresión y la oclusión, son comunes en los cánceres pancreáticos y pueden comprometer las venas esplénica, porta y mesentérica superior (fig. 5-4**B**). La obstrucción de la porción proximal de la arteria o de la vena mesentérica superior se toma como evidencia de irresecabilidad y constituye otra razón para la indicación de la arteriografía antes de la laparotomía.

En un estudio prospectivo realizado para la estadificación preoperatoria, en pacientes con cánceres pancreáticos, Warshaw y Gu encontraron que la arteriografía era más exacta para predecir la irresecabilidad (77% de exactitud) que la TC (52%) o la laparoscopia (54%).[154] Jafri y col. demostraron que la TC con secuencias rápidas, obtenida luego de la inyección intravenosa en bolo del material de contraste, era tan exacta como la arteriografía para el estudio de los vasos esplácnicos importantes y para la determinación de la resecabilidad en función del compromiso vascular.[76] Sin embargo, ambos métodos de estudio se consideran como complementarios y, por lo tanto, los dos se recomiendan cuando el primer método ha proporcionado resultados negativos.

COLANGIOGRAFÍA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA (ERCP). Es probable que ningún otro procedimiento radiológico haya contribuido más en el diagnóstico del cáncer de páncreas que la ERCP. En la práctica, todos los estudios prospectivos han demostrado que esta nueva técnica es la más precisa para diferenciar el cáncer pancreático de la pancreatitis.[50] A medida que

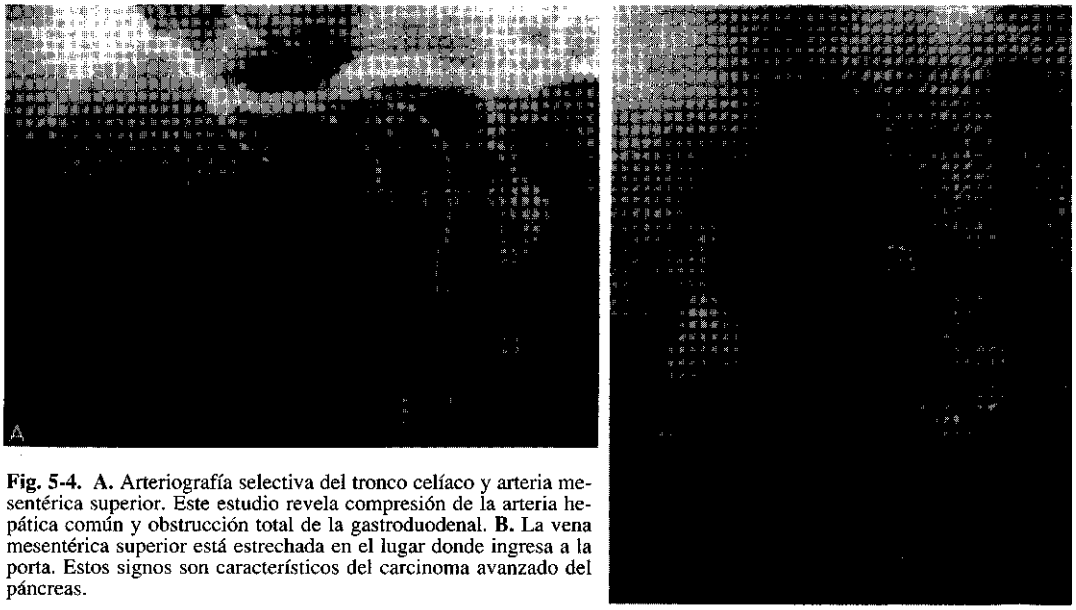


Fig. 5-4. A. Arteriografía selectiva del tronco celíaco y arteria mesentérica superior. Este estudio revela compresión de la arteria hepática común y obstrucción total de la gastroduodenal. **B.** La vena mesentérica superior está estrechada en el lugar donde ingresa a la porta. Estos signos son característicos del carcinoma avanzado del páncreas.

los cirujanos y los gastroenterólogos se han ido familiarizando con esta técnica y han aprendido a interpretar mejor sus resultados, en la mayor parte de los centros se ha convertido en el procedimiento de elección. La capacidad para observar en forma directa el duodeno y la ampolla, para aspirar secreciones pancreáticas para citología y para dirigir las punciones biopsias le han conferido mayor eficacia diagnóstica. Esta técnica ha reemplazado con largueza a la arteriografía en el diagnóstico del carcinoma pancreático y ha eliminado, en muchos casos, la necesidad de efectuar la laparotomía diagnóstica dado que ha permitido establecer la presencia definitiva de carcinoma o pancreatitis. El éxito de la ERCP ha mejorado a medida que la experiencia ha aumentado, pero aun en las manos de los más avezados endoscopistas resulta ineficaz para establecer el diagnóstico en el 10 al 15% de los casos.[99] El grupo de Moossa ha publicado sus resultados, comparándolos con los obtenidos con otro cuatro métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico del carcinoma de páncreas.[101] Las figuras 5-5 y 5-6 resumen esos datos. De sus 134 pacientes, 94 recibieron las cinco pruebas, 17 se

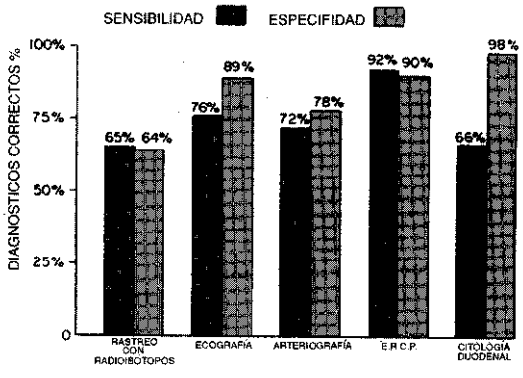


Fig. 5-5. Sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del cáncer pancreático de cinco pruebas estudiadas en forma prospectiva en 134 pacientes. (Tomado de Moossa A.R.: Investigative approaches to the problem of pancreatic cancer. Ann. R. Coll. Surg. Eng., 61:100, 1979.)

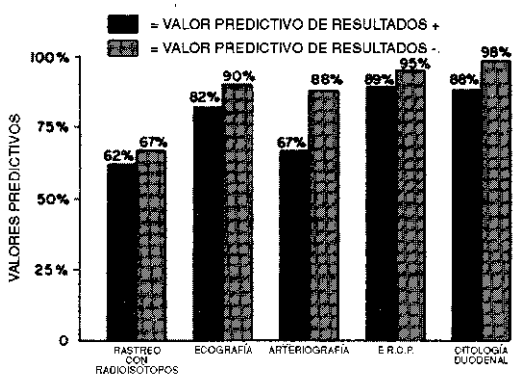


Fig. 5-6. Valor predictivo de cinco pruebas estudiadas en forma prospectiva para el diagnóstico del cáncer de páncreas en 134 pacientes. (Tomado de Moossa A. R.: Investigative approaches to the problem of pancreatic cancer. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 61:100, 1979.)

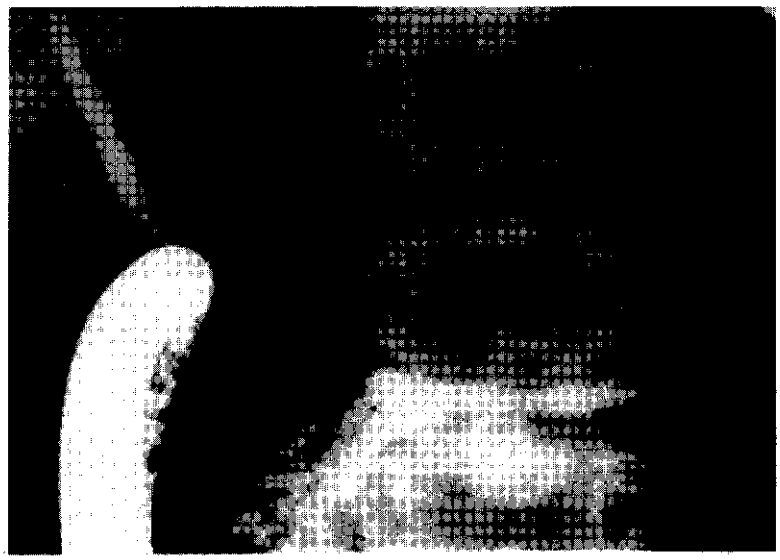


Fig. 5-7. Esta ERCP muestra un conducto coledociano normal. El conducto pancreático en la zona de la cabeza del páncreas está algo dilatado. Existen dos pequeños defectos de relleno que representan, con toda probabilidad, burbujas de aire cercanas a la ampolla. El conducto pancreático se estrecha en forma brusca en el momento en que se desplaza sobre la izquierda de la vértebra L2. Sólo existe un mínimo defecto de relleno debido a un carcinoma del cuerpo y cola del páncreas.

sometieron a cuatro, 14 a tres y 9 a dos pruebas. Todos los resultados fueron estudiados en forma prospectiva y a los investigadores, en forma individual, se les solicitó diagnosticar o excluir el cáncer de páncreas sin conocer los resultados de los otros estudios o el diagnóstico preciso ya formulado. En la figura 5-5, la "sensibilidad" expresa la proporción de resultados positivos en los casos en los que la enfermedad sospechada estaba presente (positivos verdaderos) y la "especificidad" se vincula con la proporción de resultados negativos obtenidos en pacientes carentes de la enfermedad (negativos verdaderos). En la figura 5-6, "el valor predictivo" responde a un interrogante muy importante: ¿Con qué frecuencia resulta correcto un resultado positivo o negativo? El valor predictivo depende no sólo de la prueba en sí misma sino también de la incidencia de la enfermedad en la población estudiada. La ERCP resultó el mejor método para el diagnóstico del cáncer de páncreas y cuando es combinada con la citología aspirativa puede aportar un diagnóstico exacto en más del 89% de los carcinomas.

En otra importante serie, Reuben y Cotton confirmaron el valor de la endoscopia gastroduodenal y de la ERCP en el estudio de 55 pacientes en los que luego se probó la existencia de carcinoma de páncreas.[121] Esta técnica proporcionó un diagnóstico preciso en 45 pacientes (82%). Los signos radiológicos más importantes son: 1) obstrucción del conducto, completa o en forma progresiva; 2) estenosis del conducto (solitaria o múltiple), con dilatación proximal o sin ella, y 3) cavidades necróticas secundarias por destrucción focal o difusa. La figura 5-7 muestra una típica deformación del conducto observada en un carcinoma de páncreas estudiado mediante la ERCP. Morrison ha publicado 3 casos de pacientes ictéricos, con carcinoma de la cabeza del páncreas, que fueron examinados con ERCP.[103] En todos ellos el conducto pancreático adoptaba características normales pero además se observaban anormalidades en el colédoco distal. Estas observaciones sirven para reforzar la necesidad de estudiar tanto el sistema ductal pancreático como el biliar cuando se evalúan pacientes con ictericia. La colangiografía es menos útil (60 a 85%) que la pancreatografía (75 a 96%) dadas las dificultades técnicas vinculadas con la canalización selectiva del colédoco.[59] Otros métodos para la colangiografía, como la inyección transhepática con la aguja de Chiba, método que será descrito más adelante, deben ser tenidos en cuenta cuando la ERCP resulta infructuosa.

Aunque la ERCP es un procedimiento invasivo, pocas son las complicaciones que se han publicado. Kawanishi y Pollard comunicaron 6 complicaciones no mortales (4%) en sus primeras 150 ERCP y sólo una (0,7%) en 150 casos ulteriores.[92] La pancreatitis es la complicación más frecuente. Este índice bajo de complicaciones es muy aceptable cuando se considera que la información específica que puede ofrecer sólo podría ser obtenida con una laparotomía. El índice de complicaciones sépticas puede ser mantenido en bajos niveles mediante la esterilización rutinaria del endoscopio y de las cánulas y con el agregado de antibióticos al material de contraste.[99] Esta técnica no debe ser efectuada en pacientes con pancreatitis aguda o colangitis, con problemas cardiorrespiratorios graves o con alteraciones abdominales agudas.

La ERCP es cara, lleva tiempo y requiere una gran experiencia en su ejecutor si se desean obtener resultados confiables. Debe ser realizada sólo por endoscopistas avezados o los que se encuentran en programas de entrenamiento supervisados.

TÉCNICAS DE COLANGIOGRAFÍA PERCUTÁNEA. La colangiografía percutánea, trasyugular o transhepática, en el estudio de los pacientes ictéricos ya ha sido comentada. La introducción de la aguja ultrafina de Chiba ha reducido en forma significativa la incidencia de complicaciones.[40] En la actualidad los conductos no dilatados pueden ser canalizados con tanta facilidad como los dilatados.[104] Luego del ingreso de la aguja al sistema biliar y de la inyección del contraste, se puede estudiar la localización, tipo y grado de la obstrucción biliar. En el carcinoma de la cabeza del páncreas, sin metástasis en el hilio hepático, la obstrucción compromete el tercio distal del colédoco. En los estadios tempranos, la obstrucción suele ser incompleta y se puede observar un estrechamiento irregular del conducto (fig. 5-8). En general, los tumores más grandes producen obstrucción del colédoco, ubicada justo por encima de la cabeza pancreática. La oclusión es transversal pero puede ser redondeada haciendo difícil su diferenciación con la producida por un cálculo. En el paciente ictérico, esta técnica ha reemplazado, en forma virtual, la colangiografía intravenosa dado que es capaz de dar una mejor definición de los ductos. Se puede realizar al mismo tiempo la obtención de muestras para citología y la colocación de un drenaje percutáneo. Esta técnica es valiosa y puede ser, quizás, el primer paso del estudio radiológico de los pacientes con ictericia obstructiva. La ecografía, la TC, la ERCP y la arteriografía se utilizan luego para definir la lesión. En muchas instituciones la ERCP ha reemplazado a la colangiografía percutánea dado que ofrece otras informaciones adicionales y presenta un índice de complicaciones más bajo. Como ya ha sido expresado, la colangiografía percutánea es de mucha importancia en el estudio de los pacientes en los que se sospecha un cáncer de páncreas, que tienen un conducto pancreático normal y en los que la ERCP no ha permitido visualizar la vía biliar. Las complicaciones, como hemorragia y coleperitonitis, se observan con poca frecuencia.

BIOPSIA PERCUTÁNEA CON AGUJA DE ASPIRACIÓN. Cuando con cualquiera de los métodos radiológicos se ha localizado una zona sospechosa en el páncreas, en un elevado porcentaje de casos se puede obtener la confirmación histológica utilizando la biopsia percutánea. Esta técnica fue divulgada a principios de la década de 1930 en el Memorial Hospital por Martin y Ellis, que demostraron un 80% de exactitud en los estudios citológicos de tumores de la mama, tiroides, laringe, cavidad bucal, ganglios linfáticos y pulmones.[96] En 1970, Christoffersen y Poll, en Dinamarca, aplicaron esta técnica para el diagnóstico de los tumores pancreáticos.[18] Durante la laparotomía, se pudo obtener el diagnóstico en 26 de 28 pacientes mediante el estudio citológico de material obtenido por aspiración con una aguja fina. La aplicación de este método, por vía percutánea y bajo la guía arteriográfica, permitió a Oscarsson y col. evitar la laparotomía diagnóstica.[108] Desde este trabajo, publicado en 1972, se han realizado numerosos estudios que han documentado la elevada eficacia diagnóstica (promedio 82%) con virtual ausencia de morbilidad y mortalidad de la biopsia percutánea realizada con el auxilio de otros procedimientos como guía.[2,53,61,108,146] Yamamota y col. describieron una técnica celular en bloque para los estudios citológicos e histológicos del material obtenido con agujas heparinizadas, calibre 22.[165] El diagnóstico correcto fue establecido en los 18 pacientes estudiados.



Fig. 5-8. Colangiografía transhepática. El conducto hepático común está muy dilatado en la zona proximal. En la zona distal se estrecha en forma gradual hasta llegar casi a su cierre completo, dejando pasar sólo una pequeña cantidad de contraste hasta el duodeno.

La técnica varía de acuerdo a los distintos investigadores, pero en términos generales su concepción es simple. Primero debe localizarse la masa tumoral mediante uno o más procedimientos por imágenes, como la arteriografía, ERCP, ecografía o TC. La zona dudosa se localiza con radioscopia relacionándola, si se puede, con alguna estructura ósea. El punto elegido para la punción abdominal debe ser perpendicular a la lesión y a su través se introduce una aguja calibre 20 a 23, con mandril, de 10 a 15 cm de longitud, luego de haber preparado un campo aséptico e infiltrado la zona con lidocaína. Se atraviesan la piel, el peritoneo y los órganos subyacentes hasta ingresar a la masa firme del páncreas. Se retira el mandril luego que la radioscopia confirma la colocación intratumoral correcta y luego se procede a la aspiración con una jeringa de plástico de 10 a 20 ml, provista de alguno de los mangos disponibles para aspiración mecánica. La aspiración forzada, ejercida sobre la punta de la aguja, produce la extracción de material proveniente del tumor. El contenido de la aguja es expulsado con fuerza sobre un portaobjetos de vidrio, esparcido hasta formar una película fina y luego fijado en forma inmediata con alcohol etílico al 95% antes de ser coloreado con el método de Papanicolaou en los casos comunes. En algunas circunstancias se puede utilizar la técnica de May-Grunwald-Giemsa. Si se obtiene alguna masa tisular, se pueden realizar estudios en bloque mediante las técnicas histológicas comunes o bien se lo puede filtrar a través de un filtro de Millipore antes de su coloración.

Son varias las ventajas de la biopsia pecutánea sobre las técnicas de las biopsias en cuña o las realizadas con agujas de mayor calibre. La morbilidad es despreciable si se la compara con el 5 al 20% de las complicaciones observadas en las biopsias abiertas.[75,77,86,128] Cuando se dispone de un diagnóstico histológico, la laparotomía, sea paliativa o curativa, se ve facilitada. Por cierto, los pacientes que no son candidatos para la resección pueden ser dispensados de la laparotomía en aquellos casos en que no hace falta medida paliativa alguna en ese momento. La simplicidad relativa de la técnica estimula su utilización temprana con lo cual se permite una intervención terapéutica más rápida.

Una posible limitación para la aplicación generalizada de esta técnica es la necesidad de disponer de un patólogo experimentado. Con la generalización de la citopatología para el tratamiento de diversos procesos malignos, pocas veces ello resulta un problema. Como sucede con cualquier otra biopsia aspirativa, y aun con las biopsias en cuña del páncreas, la obtención de un resultado negativo no excluye el cáncer. En forma llamativa no se han publicado casos de resultados falsos positivos. Aunque se han publicado casos de diseminación iatrogénica o de implantes producidos por la aspiración con aguja fina, ese riesgo no parece ser mayor que el que provoca la biopsia directa.[39,118,134] Además, y tal como podía esperarse, existen casos publicados de siembras subcutáneas de cáncer pancreático a lo largo de los trayectos recorridos por catéteres transhepáticos.[28,83,106,138] No es posible exponer una información confiable en relación con el efecto que ejerce la punción sobre las metástasis o la supervivencia ya que no existen estudios controlados al respecto. Las preocupaciones vinculadas con la diseminación iatrogénica, producida por la aspiración con aguja, ha llevado a algunos cirujanos a abandonar ese método en los pacientes con posibilidades de curación o a irradiar el tumor, en los casos en que ello se presume, con 400 a 1.000 cGy en dos a cinco aplicaciones, antes de realizar la punción-aspiración del tumor.[157]

Marcadores bioquímicos en el cáncer de páncreas

En los últimos años se ha observado una virtual "explosión" de las publicaciones referidas a diversos marcadores neoplásicos. Dado que los carcinomas pancreáticos se presentan en estadios avanzados, inoperables, las pruebas de descarte de alta especificidad y sensibilidad podrían ser de inestimable valor. Sin embargo, en consideración con la baja preponderancia de esta enfermedad (quizás 1 en 5.000), aun un índice de falsos positivos del 1% podría proporcionar 50 falsos positivos antes de encontrar un cáncer verdadero.

Aunque el CEA ha sido más utilizado en pacientes con cánceres colorrectales, se dispone de abundantes datos referidos a ese antígeno en las neoplasias pancreáticas.[6,70,79,107,111,130] Diversos estudios han mostrado una correlación entre los niveles de CEA y la extensión de la enfermedad. Kalser y col. estudiaron 102 pacientes y llegaron a la conclusión de que los niveles de CEA por encima de 20 ng/ml hacían no aconsejable la resección basada en los criterios habituales.[79] Sin embargo, en pacientes ictéricos, el valor elevado no tiene significación preoperatoria en cuanto a la resecabilidad dado que las obstrucciones no malignas de las vías biliares pueden producir elevación del CEA en el 50% de los pacientes.[90] En diversos estudios se ha encontrado que la supervivencia se correlaciona en forma inversa con los niveles de CEA. Los estudios simultáneos de los niveles séricos y en el jugo pancreático de CEA han mostrado cierta posibilidad de ser más útiles que los niveles sé-

ricos solos aunque todavía son necesarias más investigaciones al respecto.[130]

Banwo y col. fueron los primeros en publicar la identificación de un antígeno oncofetal pancreático (POA), de naturaleza totalmente diferente al CEA.[4] Este marcador fue encontrado en el suero de 36 de 37 pacientes con cáncer pancreático y estuvo ausente en otros 38 pacientes con niveles elevados de CEA, secundarios a otros procesos malignos. Los extensos estudios vinculados con ese antígeno, realizados por Gelder y col., han incrementado el interés por este marcador aunque su utilidad práctica todavía es desconocida.[48] Se ha informado a propósito de otros marcadores pancreáticos vinculados con las enzimas,[143] como la RNasa, DNasa, insoenzimas de la amilasa, galactosil-transferasa, pero su utilidad sigue siendo incierta. Warshaw y col. encontraron llamativos resultados con el uso de las determinaciones de ribonucleasa sérica en la diferenciación de cánceres de páncreas de otras afecciones benignas,[155] pero otros estudios no han confirmado su utilidad.[22]

En los últimos tiempos, el uso de los anticuerpos monoclonales, para la detección del los antígenos asociados con tumores pancreáticos, ha ofrecido algunos resultados promisorios, en especial el CA 19-9 y el DU-PAN-2.[94,125] Los rápidos avances experimentados por la tecnología pueden producir importantes progresos en este campo de la investigación.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Antecedentes históricos

Aunque Halsted había publicado ya la primera resección exitosa de un carcinoma de ampolla de Vater,[60] y los cirujanos europeos, como Billroth, Ruggi, Biondi y Codivilla publicaron resecciones de diferentes porciones del páncreas afectadas con lesiones cancerosas,[98] no fue sino hasta 1935 que Whipple, en la Universidad de Columbia, divulgó un enfoque agresivo para los cánceres pancreáticos y periampulares.[161] Antes del trabajo pionero de Whipple, los pacientes morían sin cirugía o eran tratados en forma paliativa mediante colecistogastrostomía u otras desviaciones biliares, sin ninguna esperanza de curar o alcanzar una supervivencia superior a algunos meses. La pancreaticoduodenectomía no había sido intentada hasta la publicación de Whipple y ello respondía a dos razones: 1) se consideraba que el duodeno era una parte indispensable del aparato digestivo, y 2) se creía que la secreción externa del páncreas era insustituible para la digestión de las proteínas y de las grasas. Sin embargo, Coffey y Mann y Kawamura habían demostrado que el perro podía sobrevivir a la resección completa del duodeno.[19,95] Whipple observó que los pacientes con tumores obstructivos de la ampolla o del páncreas eran capaces de sobrevivir durante meses desprovistos de la secreción biliar y pancreática en el interior del tubo digestivo. Ese autor consideró que si el flujo biliar podía ser restituido mediante un cortocircuito, la función hepática y la tendencia a la hemorragia podían ser corregidas con mejoría de la digestión. Si se efectuaba una gastroenterostomía en el primer tiempo, la nutrición podía ser mejorada y el paciente podría ser mejor preparado para un segundo tiempo, en el que sería posible la resección del duodeno y de la cabeza del páncreas. La operación que Whipple había recomendado para el cáncer ampular en 1935, en los dos primeros casos fue realizada como consecuencia de errores cometidos durante la operación. En el momento de su publicación, la técnica había sido efectuada con buenos resultados inmediatos en sólo un paciente, que vivió durante 28 meses hasta morir con metástasis hepáticas. La técnica fue aplicada con la intención de utilizar en el páncreas, por primera vez, el concepto de las resecciones en bloque del tumor y las estructuras contiguas. Su ejecución se realizaba en dos tiempos. En el primero, se efectuaba una gastroenteroanastomosis posterior (fig. 5-9**A**) así como la ligadura y sección del colédoco por debajo de la embocadura del cístico (fig. 5-9**B**) luego de haber determinado su permeabilidad. En el muñón distal del colédoco se dejaba una ligadura con seda negra a fin de poder ubicarlo en el segundo tiempo. Se confeccionaba una colecistogastrostomía (fig. 5-9**C**) de por lo menos 2 cm de diámetro sobre la pared anterior del estómago. Tres semanas más tarde se efectuaba el segundo tiempo en el que se procedía a: la reexploración de la zona; la ligadura de las arterias pancreaticoduodenal y gastroduodenal; la resección de la porción descendente del duodeno, con invaginación de sus extremos superior e inferior; la resección en V de la cabeza del páncreas junto con el colédoco distal, y a la ligadura de los extremos de sección de los conductos de Wirsung y Santorini, con sutura de las dos superficies de sección pancreáticas y drenaje del lecho operatorio con un tubo en cigarrillo. En 1941, Whipple recolectó 41 casos de pancreaticoduodenectomías radicales, incluyendo 9 propias, por cánceres de ampolla (20 casos), de la cabeza del páncreas (16 casos), duodenales (3 casos) y del colédoco terminal (2 casos). La mortalidad operatoria fue del 29,2%. Otro 29% falleció entre 1 y 28 meses después de la operación, con una supervivencia media de 8 meses. El 39% estaban vi-

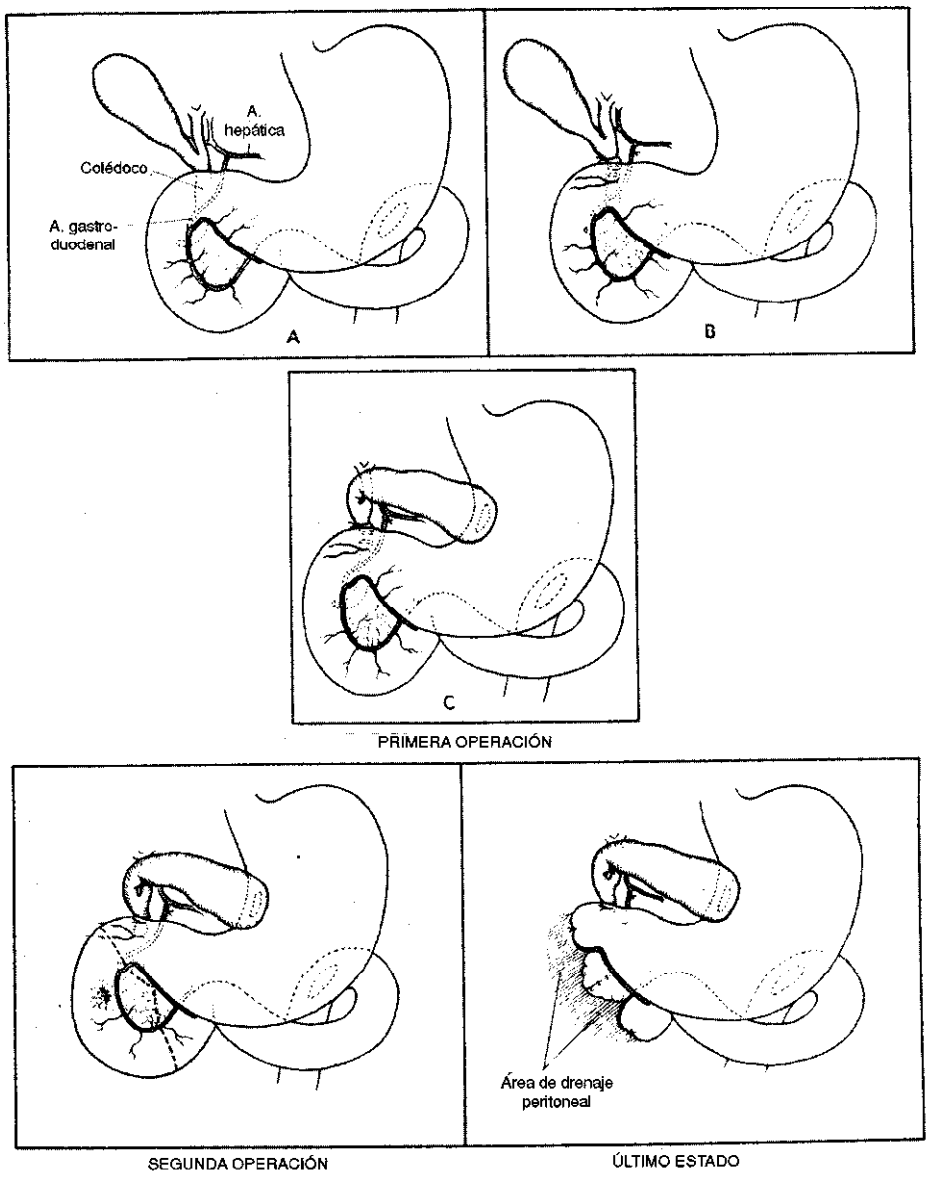


Fig. 5-9. Ilustraciones originales de la operación de Whipple. Para su descripción véase el texto. (Tomado de Whipple A. O., Parson W. B. and Mullins C. R.: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann. Surg., 102:763, 1935.)

vos entre 1 semana y 35 meses (promedio 9 meses) en el momento de la publicación. Las complicaciones más graves observadas en los pacientes sobrevivientes fueron las fístulas pancreáticas y biliares. En los 41 pacientes operados, 9 desarrollaron fístulas biliares y 8 padecieron de fístulas pancreáticas. Las fístulas biliares fueron debidas a la abertura de la ligadura del colédoco. Comparadas con las fístulas pancreáticas, que por lo general cierran, el cierre espontáneo de las fístulas biliares fue raro. La colangitis también constituyó un problema frecuente luego de la colecistogastrostomía. El reconocimiento de esos problemas condujo al diseño de procedimientos alternativos que modificaron la técnica original de Whipple. Para el problema representado por la colangitis, Whipple recomendó la confección de una derivación en Y de Roux en lugar de la colecistogastrostomía.[159] La gastroenterostomía fue diferida hasta el segundo tiempo en la mayor parte de los casos. Brunschwig utilizó un asa de yeyuno para la anastomosis vesicular, que realizaba en forma látero-lateral.[16] Para evitar

las fístulas biliares Whipple recomendó la implantación del extremo del colédoco en el yeyuno, con una coledocoyeyunostomía que pronto se convirtió en la más común de las derivaciones biliodigestivas que acompañaban las resecciones.[158] Hunt introdujo la invaginación del extremo seccionado del páncreas dentro del yeyuno y sobre un catéter.[73] Con la aparición de la vitamina K y su uso en la preparación preoperatoria de los pacientes ictéricos, la operación en un tiempo llegó a ser el procedimiento de elección en pacientes bien seleccionados. En 1940, Whipple realizó el primer intento de pancreatectomía radical en un tiempo, extirpando el tercio distal del estómago, todo el duodeno y la cabeza del páncreas para realizar, luego, una gastroenteroanastomosis precólica y una coledocoyeyunostomía. Este paciente permaneció libre de enfermedad durante 5 años.[158] La operación estándar de Whipple no ha cambiado en forma substancial, con excepción del agregado de la pancreaticoyeyunostomía. La mayor parte de los cirujanos creen que la secuencia apropiada requiere la colocación de las anastomosis biliares y pancreáticas proximales a la gástrica para reducir al mínimo el reflujo del quimo hacia los conductos biliares y pancreáticos y permitir que la anastomosis gastroyeyunal sea bañada con jugos de reacción alcalina.

Trimble y col. realizaron una resección pancreaticoduodenal de tipo similar seis semanas después de Whipple, pero sólo publicaron el caso cuatro años después.[145]

Se han desarrollado otras técnicas teniendo en cuenta la elevada mortalidad y morbilidad que se encuentran en diferentes series, combinadas con un bajo índice de curaciones. Priestley col. han publicado la primera pancreatectomía total realizada, con buenos resultados inmediatos, en un paciente con un insulinoma benigno.[117] Esta técnica, así como las consecuencias fisiológicas observadas, facilitó el desarrollo de un considerable interés por su uso para el tratamiento del carcinoma de páncreas. Ross publicó cuatro casos de pancreatectomías totales por cáncer indicando que ésa era la operación de elección.[123] Sin embargo, los elevados índices de mortalidad y los bajos índices de curación ahogaron los entusiasmos hasta la última década. Varias series de pancreatectomías totales han proporcionado mejorías en la supervivencia en los cánceres de cabeza del páncreas por lo que se ha recomendado esa operación como método de elección aunque esa indicación sigue siendo muy cuestionada. La mayor parte de los cirujanos admiten que los tumores de ampolla se tratan mejor con la pancreaticoduodenectomía. Fortner y col. han liderado las pancreatectomías regionales extensas, en las que se incluye la resección de arterias y venas mayores.[44-46] El papel de este "tour de force" quirúrgico no está definido.

Las técnicas más importantes aplicadas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas serán consideradas en forma separada.

Laparotomía

Con la generalización del uso de los tutores biliares percutáneos y endoscópicos, ya no resulta necesario someter a una laparotomía al paciente que sufre de un cáncer de páncreas. Sin embargo, ningún paciente con riesgos quirúrgicos aceptables, que presente un cáncer con probabilidades de ser resecado, debe ser privado de una laparotomía exploradora. El cirujano debe estar familiarizado con la enfermedad y preparado para realizar el tratamiento definitivo si ello resultara posible.

Aunque es deseable efectuar operaciones en períodos tempranos de la enfermedad, es importante realizar estudios preoperatorios adecuados y una buena preparación preoperatoria. Entre las medidas indicadas se incluyen los rastreos hepáticos con TC o radioisótopos ya que esos métodos pueden descubrir metástasis profundas, no palpables o visibles durante la laparotomía. Bender y Brennan encontraron metástasis hepáticas ocultas en 3 de 22 pacientes (13%) que tenían cánceres pancreáticos irresecables y que fueron sometidos a la biopsia con aguja fina a pesar de los rastreos hepáticos normales.[5] Warshaw y col. han sido los propulsores de la laparoscopia preoperatoria en los pacientes con cánceres de páncreas, con el objeto de descubrir metástasis ocultas y evitarles una operación innecesaria cuando las derivaciones quirúrgicas no están indicadas.[156] En 40 pacientes, que se consideraban libres de metástasis luego de una amplio estudio radiológico, la laparoscopia mostró metástasis intraabdominales, de 1 a 2 mm, en 14 pacientes. Warshaw y col. creían que algunas de esas pequeñas metástasis podrían haber sido omitidas durante la exploración quirúrgica habitual. El tratamiento fue modificado en esos 14 pacientes.

En el preoperatorio se debe efectuar una TC del tórax si aparece alguna sospecha luego de la radiografía simple. Es probable que no tenga indicación rutinaria el estudio óseo y cerebral, a menos que existan síntomas específicos.

Numerosos estudios han mostrado, en el posoperatorio, un significativo aumento de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con ictericia pronunciada.[51] Una natural onda de entusiasmo se desarrolló en favor del drenaje trashepático percutáneo preoperatorio en esos pacientes.[30,36,38,113] Por desgracia, tres estudios

bien organizados, de tipo prospectivo y aleatorios, que compararon los resultados del drenaje preoperatorio percutáneo seguido por cirugía con la cirugía realizada en forma exclusiva, han mostrado que el drenaje preoperatorio no aporta ninguna ventaja.[64,99,114] Sin embargo, ninguno de esos estudios tuvo en cuenta el drenaje prolongado, que en algunos estudios experimentales ha mostrado ser beneficioso.[84] Dadas las graves complicaciones (hemorragias intraabdominales, sepsis y peritonitis biliar) que se presentan entre el 5 y el 10% de los casos, la mayoría de los cirujanos prefieren descomprimir la vía biliar durante la operación, excepto en aquellos en los que existe colangitis. Los efectos condicionados por las prótesis colocadas en forma endoscópica están en pleno progreso y revisión.[132]

Una atención cuidadosa de la hidratación y de la función renal puede evitar ciertos problemas renales posoperatorios, comunes en esos pacientes. El estado de nutrición no debe ser descuidado ya que un gran porcentaje de esos pacientes han perdido una considerable masa corporal. Merece destacarse que los enfermos desnutridos pueden beneficiarse con 1 semana a 10 días de hiperalimentación, por vía enteral o parenteral.[7] Con preferencia, esta medida debe ser decidida en el momento de su ingreso al hospital y su realización debe efectuarse mientras se efectúan los estudios complementarios a fin de no retrasar el momento de la laparotomía. Los antibióticos preoperatorios están indicados ya que, tanto el intestino como la vía biliar, deben ser abiertos en casi todos los pacientes. Durante la operación, se colocará una sonda vesical y otra nasogástrica luego de la inducción anestésica. Se instalará una vía venosa central para poder monitorear en forma cuidadosa el estado de los fluidos durante la operación en el caso de que la resección resulte posible. En pacientes muy seleccionados, de alto riesgo, en los que se planea una resección amplia, puede indicarse el catéter de Swan-Ganz para controlar las presiones cardíacas derechas. Todos los pacientes deben tener control de la temperatura central y de la actividad eléctrica cardíaca.

LAPAROTOMÍA EXPLORADORA

El estudio diagnóstico final es la exploración quirúrgica realizada por un cirujano experimentado en cirugía pancreática y capaz de llevar a cabo una resección con baja mortalidad operatoria. La única chance que tiene el paciente para obtener su curación puede perderse si un cirujano descuidado altera los planos tisulares para realizar una biopsia y luego remite al paciente al especialista.

Cuando un cirujano explora a un paciente con un posible cáncer de páncreas de la zona ampular, se debe tener en cuenta varios factores: 1) la resección quirúrgica sigue siendo, todavía, la mejor y quizás la única forma de curación; 2) la chance de curar es mejor en los cánceres ampulares, del colédoco distal o del duodeno que en los de páncreas, pero el sitio de origen puede ser imposible de establecer durante la laparotomía, y 3) los pacientes con diseminaciones tumorales, ubicadas más allá de los ganglios regionales, no se benefician con las resecciones convencionales.

Existen pocas justificaciones para el nihilismo terapéutico adoptado por algunos cirujanos. En una serie de la Clínica Lahey, Warren y col. encontraron que el 10% de 384 cánceres periampulares habían sido diagnosticados durante la operación como tumores de la cabeza del páncreas.[151] Si los cirujanos no se hubieran mostrado dispuestos a tratar esas presuntas lesiones con la resección, el 10% de los pacientes con las lesiones más favorables habrían quedado privados del 25 al 40% de posibilidades de una curación definitiva.

Para la resección pancreática es esencial obtener una amplia exposición. La incisión subcostal derecha para la exploración inicial y su conversión en otra subcostal bilateral cuando se decide la pancreatectomía, es el abordaje ideal en todos los pacientes excepto en aquellos que tienen un ángulo xifocostal muy agudo. En estos casos pueden ser preferibles las incisiones medianas, trazadas desde el xifoides, o las paramedianas derechas. Dado que la técnica operatoria depende de la localización anatómica del tumor y su diseminación, es imperativo realizar una minuciosa exploración de toda la cavidad abdominal y pelviana. Los nódulos hepáticos o las adenopatías sospechosos deben ser sometidos a biopsia al comienzo de la operación y enviados para su estudio por congelación. Si no se posee un diagnóstico definitivo preoperatorio, los esfuerzos iniciales serán dirigidos a la realización de ese diagnóstico. El páncreas se aborda luego de que se ha completado la exploración. Si la vesícula está muy distendida, puede ser descomprimida mediante un trócar ubicado a través de una jareta previa, realizada con catgut cromado 2-0. Se moviliza el ángulo hepático del colon mediante la sección del ligamento frenocólico derecho para exponer el duodeno y el ligamento hepatoduodenal. La abertura del epiplón mayor permite una amplia exposición del páncreas. Los hallazgos son muy variables y dependen de la localización del tumor. Los carcinomas de la cabeza pueden obstruir el conducto pancreático mucho antes que al colédoco, dando signos más importantes en el páncreas que en la vía

biliar o el hígado. Si el conducto de Wirsung está obstruido la glándula puede mostrarse pálida e indurada con bordes redondeados. Muchas veces se puede palpar el conducto dilatado sobre la superficie ventral del páncreas. La presencia de una esplenomegalia evidencia la hipertensión portal y sugiere la oclusión de la vena esplénica o de la porta.

A continuación se exponen el colédoco distal y el duodeno. Dado que el colédoco pasa por la cara posterior de la cabeza del páncreas, para su exploración resulta necesario exponer la superficie retroperitoneal de la zona cefálica. La sección de la reflexión peritoneal externa y la rotación hacia adentro del duodeno y cabeza del páncreas (maniobra de Kocher) ofrece al cirujano una excelente visión del colédoco distal, de todo el duodeno y de la cabeza del páncreas. El duodeno y la cabeza pancreática deben ser movilizados en forma amplia hasta dejar la vena cava y la aorta a la vista, a menos que la irresecabilidad ya haya sido establecida. El cirujano debe tener presente que las lesiones benignas, ubicadas en esa zona, pueden ser a menudo muy difíciles de diferenciar de las malignas. Entre los diagnósticos diferenciales que deben ser considerados están el tumor del colédoco, los cálculos biliares impactados en el colédoco o la ampolla, el carcinoma ampular, el cáncer duodenal, la úlcera duodenal penetrante, la pancreatitis crónica y los carcinomas u otros tumores de la cabeza del páncreas. Luego de haber realizado una amplia maniobra de Kocher, se deben palpar en forma cuidadosa el colédoco distal y la ampolla de Vater, comprimiendo la pared lateral del duodeno contra la interna. Los tumores de la ampolla, con su suave proyección intraluminal a nivel de la papila, pueden muchas veces ser diferenciados del carcinoma de la cabeza pancreática. Sin embargo, las lesiones cefálicas que crecen dentro del duodeno pueden no ser diferenciables. Los tumores ampulares se acompañan con una incidencia de obstrucción del conducto pancreático de sólo un 20 a un 25% de los casos, mientras que las lesiones pancreáticas presentan esa complicación en casi el 90% de las ocasiones. Por esa razón, los cambios observados en el resto de la glándula pueden ayudar a establecer la diferenciación entre ambas lesiones.[152] Puede ser de diferenciación muy difícil el cálculo biliar atascado en un fondo de saco cercano a la ampolla. Los cálculos impactados en la ampolla o el colédoco distal no tienden a proyectarse dentro del duodeno. La presencia de cálculos en la vesícula o en el colédoco más proximal no excluyen el diagnóstico de carcinoma periampular. La extracción del cálculo, o la biopsia para descartar el tumor son imperiosas. Si la lesión se palpa en el colédoco distal o en la ampolla, la ejecución de una coledocotomía resulta una indicación apropiada. Cuando existe un carcinoma de la cabeza del páncreas el colédoco se encuentra obstruido en el lugar en que ese conducto inicia su pasaje por detrás del páncreas, a 1 cm de la ampolla. En el cáncer de la cabeza del páncreas, de la ampolla o del colédoco, las colangiografías muestran con frecuencia la obstrucción completa de la vía biliar, pero la obstrucción incompleta suele ser el hallazgo habitual en las pancreatitis crónicas. Luego de una exploración completa del colédoco, con pinzas para cálculos y pequeños dilatadores de Bakes, se puede utilizar el coledoscopio para observar en forma directa el interior del conducto y obtener biopsias si fuera necesario. Si no se dispone de coledoscopio, se puede utilizar una pequeña cureta con la cual se obtienen trozos de tejido para estudio histológico. Este método es, con toda probabilidad, la forma más segura de realizar una biopsia a ciegas. Si el diagnóstico sigue siendo incierto, puede ser necesario efectuar una duodenotomía sobre la zona ampular mediante una duodenotomía oblicua con cierre de igual disposición. Por esta vía se pueden ejecutar una biopsia bajo visión directa o la esfinteroplastia en el caso de existir una estenosis distal o cálculos impactados.

Las lesiones de la cabeza del páncreas suelen palparse como masas bien definidas, separadas de la pared interna del duodeno en los estadios tempranos. Cerca del 90% de esas lesiones determinan la obstrucción del conducto de Wirsung con la consiguiente induración y tumefacción del cuerpo y cola de la glándula. El conducto obstruido puede ser palpado sobre la superficie anterior del páncreas, en la zona distal al tumor. Las úlceras duodenales penetrantes suelen producir una firme induración de la cabeza del páncreas pero, en esas condiciones, rara vez se encuentran obstruidas las vías biliares o pancreáticas. Durante la operación, la pancreatitis crónica puede ser imposible de distinguir del carcinoma. La presencia de ictericia, que también puede aparecer en la pancreatitis crónica, aumenta las dificultades diagnósticas. Sin embargo, una cuidadosa palpación demuestra que la pancreatitis crónica se acompaña, muy a menudo, con una induración más uniforme con ausencia de las áreas duras que son características del carcinoma. Las diferencias pueden ser muy sutiles. Otra de las características de la pancreatitis crónica, que puede ser útil para el diagnóstico diferencial, es el significativo proceso inflamatorio del colédoco y de la vesícula, que aparecen con sus paredes engrosadas, mientras que en el carcinoma con obstrucción, esos órganos muestran paredes delgadas.

Existe una importante controversia respecto a la necesidad de obtener biopsias antes de proceder con el tratamiento. Los pacientes, con una historia típica y signos macroscópicos de lesiones obstructivas de la zona periampular, una vez excluidos los cálculos o la úlcera penetrante, pueden ser tratados en forma apropiada mediante la pancreaticoduodenectomía con la posibilidad de encontrar, en el estudio de la pieza, sólo un pequeño porcentaje de lesiones benignas. El problema se agrava si los estudios preoperatorios han llevado a un diagnóstico temprano. Siempre existe un cierto grado de pancreatitis crónica en las lesiones que han condicionado obstrucción de los conductos pancreáticos por lo que las neoplasias incipientes, que son las que tienen las mayores probabilidades de curación, son las de más difícil comprobación histológica. Resecar en forma errada una lesión benigna, en un paciente en buenas condiciones, no es tan inexcusable como abandonar una lesión resecable en base a que la biopsia sólo muestra un proceso inflamatorio. Por ello, en los casos donde existe un alto grado de sospecha respecto a la existencia de un tumor periampular o pancreático, no es necesario insistir en la necesidad de obtener una biopsia positiva. Sin embargo, en la situación habitual, algún intento debe realizarse. Toda vez que exista alguna sospecha, los tumores periampulares o duodenales deben ser biopsiados en el preoperatorio mediante técnicas endoscópicas a fin de evitar la necesidad de la duodenotomía. Si no ha sido posible efectuar el diagnóstico preoperatorio, citológico o histológico mediante la duodenoscopia, ERCP o con técnicas percutáneas, la biopsia intraoperatoria, en cuña o con aguja fina, puede ser estudiada por congelación. Si se dispone de patólogos avezados, la precisión de este estudio se acerca a la correspondiente a los estudios histológicos convencionales. Si se adoptan todos los recaudos técnicos, las complicaciones, como hemorragia, fístula pancreática y siembra tumoral, pueden ser mantenidos en un aceptable bajo nivel.[49,86,89]

Las técnicas de biopsia varían en relación con el tamaño, localización y extensión del tumor. Se debe efectuar una cuidadosa búsqueda en los ganglios adyacentes a fin de ejecutar la biopsia correspondiente en los que parezcan afectados; de esa forma los riesgos son menores. Si es necesario realizar una biopsia directa sobre la cabeza del páncreas, se preferirá el abordaje transduodenal con una aguja TruCut (Travenol). La hemorragia no constituye problema si se evitan los vasos importantes y el drenaje residual del jugo pancreático será orientado hacia el duodeno. El sitio de punción de la serosa duodenal debe ser cerrado con un punto simple a fin de prevenir la filtración. En los tumores ubicados en la cara anterior de la cabeza o cuerpo, resulta más apropiado tomar una biopsia directa con aguja o en cuña, con un bisturí. Toda biopsia incisional debe se mantenida tan superficial como sea posible, asegurando la obtención de una toma representativa del tumor mismo y no del tejido pancreático que lo rodea. El cierre debe ser cuidadoso y efectuado con puntos definitivos que eviten la hemorragia o la fistulización. Un minucioso cuidado en la técnica, la oclusión del lugar de la resección y el cambio de los guantes e instrumental, son medidas que deben ser observadas para evitar la siembra de la cavidad peritoneal. Ya ha sido considerado en este capítulo el alto índice de resultados positivos que se obtiene con la biopsia-aspiración con aguja fina. Aunque con esta técnica las complicaciones son menores, lo importante es poseer el apoyo de un buen patólogo.

La resecabilidad debe ser determinada una vez que se ha establecido el diagnóstico de carcinoma o que se ha adoptado la decisión de intentar la resección. Aunque los criterios estándar de resecabilidad han sido replanteados por aquellos que realizan resecciones más amplias, la mayor parte de las normas siguen teniendo vigencia. Las metástasis ubicadas en cualquier lugar, fuera de las zonas incluidas por la resección en bloque del páncreas, son contraindicaciones para las técnicas resectivas habituales. Entre esas áreas se incluyen el hígado, los implantes peritoneales, el epiplón, el mesenterio o los ganglios linfáticos ubicados fuera de la zona del páncreas. Los tres grupos ganglionares que deben ser examinados con mayor cuidado son los que se encuentran sobre la arteria gastrohepática y el tronco celíaco, los del ligamento hepatoduodenal que rodean la arteria hepática, el colédoco, la vena porta y el hilio hepático y los que que se ubican en el borde inferior del páncreas, sobre los vasos mesentéricos superiores (fig. 5-10). Estos ganglios deben ser examinados con todo cuidado y biopsiados si parecen sospechosos ya que la resección estándar ofrece poco para esos pacientes. Aunque la invasión de los ganglios mesentéricos o periaórticos contraindica la resección, el compromiso aislado de los vasos cólicos medios por adherencias al tumor no necesariamente contraindica la operación. Esos vasos pueden ser resecados sin reparación si la arcada vascular marginal está permeable o si el colon transverso es resecado con el páncreas. El compromiso de la arteria o vena mesentéricas superiores o de la vena porta ya no es más un determinante absoluto de la irresecabilidad ya que esos vasos pueden ser reemplazados o reparados con una morbilidad y mortalidad aceptables. Este hecho

es de particular pertinencia en las lesiones que nacen en el proceso uncinado ya que, aun las lesiones más pequeñas, pueden invadir los vasos adyacentes en períodos tempranos. El tamaño del tumor no es un determinante de la resecabilidad, excepto si ello se relaciona con el compromiso de órganos contiguos. Pocas veces las operaciones para el cáncer pancreático exigen más que la resección del páncreas, estómago, vías biliares y duodeno. En general, el índice de resecabilidad varía del 10 al 20% para el carcinoma de la cabeza del páncreas pero es mucho mayor para los tumores periampulares.

La localización es importante ya que las lesiones del cuerpo y de la cola tienden tendencia a crecer y dar metástasis extensas antes de producir signos o síntomas. Sólo existe un caso publicado de supervivencia prolongada luego de la resección de un carcinoma del conducto en el cuerpo o en la cola pancreática.[55] Sin embargo, toda lesión encontrada durante la laparotomía, que está confinada al cuerpo o a la cola del páncreas, debe ser sometida a la resección mediante una pancreatectomía distal, con esplenectomía, teniendo en cuenta la posible existencia de un tumor de células insulares o de otros de menor agresividad. También se debe considerar que los nuevos procedimientos diagnósticos, como la TC y la ERCP, pueden detectar un carcinoma del conducto distal en un estadio temprano y curable.

Resección

Una vez que se ha excluido la existencia de metástasis fuera de la resección en bloque, se comienza a preparar la resección. Se debe ampliar la incisión abdominal si la exploración se había realizado por una incisión menor. El anestesista debe ser notificado de la decisión adoptada a fin de que prepare la sangre y los elementos apropiados así como los equipos de monitoreo.

Aunque la pancreaticoduodenectomía, operación de Whipple, ha sido la técnica estándar desde 1935, tanto para los tumores periampulares como para las lesiones de la cabeza del páncreas, la pancreatectomía total ha sido considerada por algunos como un enfoque más adecuado para las lesiones cefálicas, dejando la técnica de Whipple para los tumores periampulares. Los cirujanos deben estar bien entrenados en ambas técnicas para poder decidir sobre las aplicaciones de cada una. Las razones para ejecutar esas técnicas o la pancreatectomía total ampliada serán consideradas más adelante. La resección pancreaticoduodenal ha sufrido numerosos cambios técnicos introducidos por los cirujanos de páncreas sobre la descripción original de Whipple. Toda operación, tan amplia como la pancreaticoduodenectomía, puede ser realizada en diferentes formas con iguales buenos resultados. La secuencia de las disecciones y secciones que se habrán de describir puede ser alterada de acuerdo con las circunstancias propias de cada caso y en función de las preferencias del cirujano.

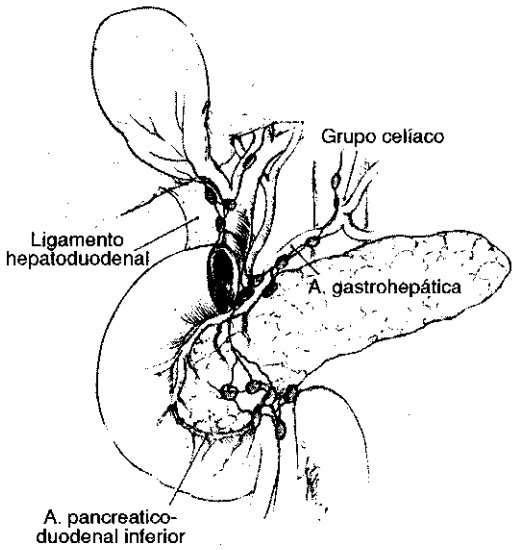


Fig. 5-10. Grupos linfáticos importantes que deben ser examinados en busca de metástasis en el ligamento hepatoduodenal, junto a la arteria hepática y sobre los vasos mesentéricos superiores, en el borde inferior del páncreas. (Tomado de Longmire W. P., Jr.: The technique of pancreaticoduodenal resection. Surgery 59:344, 1966.)

TÉCNICA DE LA PANCREATICODUODENECTOMÍA

PRIMER PASO. *Exposición completa del páncreas* (fig. 5-11). Una vez que se ha establecido la resecabilidad, se expone la cabeza del páncreas en forma completa mediante la sección total del ligamento gastrocólico derecho y la movilización del ángulo hepático y de la mitad derecha del colon transverso. Se identifican los vasos mesentéricos superiores a nivel del borde inferior del páncreas. Se abre el peritoneo, por debajo y por encima del páncreas, para separarlo de los vasos mesentéricos y de la porta, respectivamente. Se libera el cuello del páncreas de esos vasos mediante una disección realizada por encima y por debajo del órgano. La disección puede facilitarse con la ayuda de un pequeño hisopo montado en una pinza. Algunas veces se encuentran venas importantes, que van hacia el páncreas sobre su cara anterior para alcanzar las venas mesentéricas. Con estas ma-

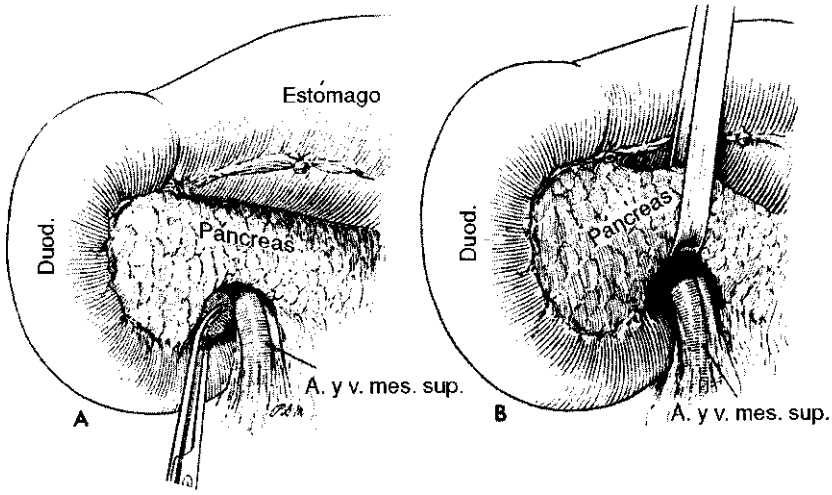


Fig. 5-11. A. Disección inicial para levantar el cuello del páncreas. **B.** Se ha levantado por completo el cuello del páncreas. (Tomado de Warren K. W., Braasch J. W. and Thum C. W.: Diagnosis and surgical treatment of carcinoma of the pancreas. Curr. Probl. Surg., 108:3, 1968. Copyright 1968 por Year Book Medical Publishers. Utilizado con autorización.)

niobras se confecciona un túnel completo por detrás de la glándula a través del cual se coloca una cinta de goma (Penrose) que facilita las maniobras ulteriores.

SEGUNDO PASO. *Disección del colédoco distal y de la arteria hepática y sus ramas* (fig. 5-12). El colédoco, que se encuentra en el borde libre del ligamento hepatoduodenal, se libera de la vena porta y de la arteria hepática para luego rodearlo con una pequeña cinta de goma. La arteria hepática propia debe ser seguida hasta encontrar las ramas hepáticas derecha e izquierda y la gastroduodenal, ya que las anomalías anatómicas son muy frecuentes. En cerca del 18% de los casos, en vez de salir del tronco celíaco, parte o toda la arteria hepática nace directamente de la arteria mesentérica superior y pasa a través de la cabeza del páncreas. Puede ser necesario efectuar una reconstrucción vascular si la resección se efectúa en esas condiciones. La arteria gastroduodenal debe ser seccionada luego de haber sido ligada en forma doble. De esta forma el duodeno y el antro pueden separarse del hilio hepático.

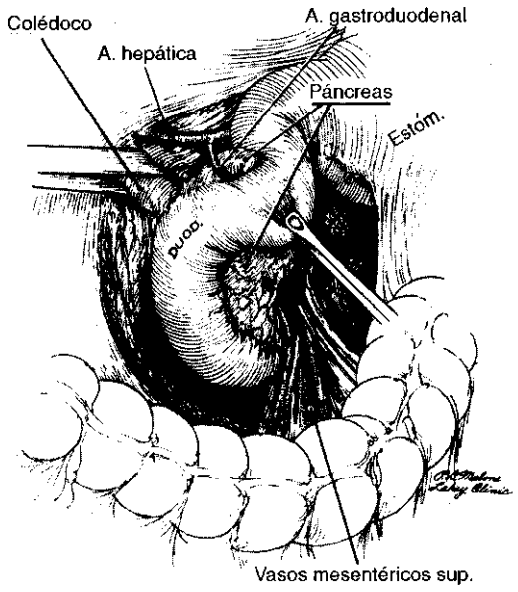


Fig. 5-12. Aislamiento del colédoco y disección de las arterias hepática y gastroduodenal. (Tomado de Warren K. W., Braasch J. W. and Thum C. W.: Diagnosis and surgical treatment of carcinoma of the pancreas. Curr. Probl. Surg., 108:3, 1968. Copyright 1968 por Year Book Medical Publishers. Utilizado con autorización.)

TERCER PASO. *Sección del estómago.* No se ha seccionado estructura alguna dado que la irresecabilidad no está definitivamente determinada luego de los pasos 1º y 2º. Se incide el ligamento gastrohepático en el punto medio de la curvatura menor, se realiza una doble ligadura de la arteria gástrica izquierda y se procede a seccionarla. Se separa la curvatura menor distal del duodeno y se identifica y secciona la arteria gástrica derecha. Se maniobra para obtener espacio suficiente de la zona proximal de la curvatura menor, de modo que permita practicar una resección subtotal del estómago (aproximadamente dos tercios). Otra opción consiste en realizar una antrectomía y una vagotomía troncal bilateral. Cualquiera de las posibilidades es apropiada y cada cirujano debe utilizar

la de su preferencia. Otros procedimientos menores tornan al paciente susceptible a la formación de úlceras marginales. Después de la sección del estómago, la porción distal que será extirpada se retrae hacia abajo para facilitar la exposición de las estructuras retroperitoneales que se deban resecar.

ALTERNATIVA. *Conservación del píloro.* Traverso y Longmire, en 1978, publicaron dos pacientes con afecciones pancreáticas benignas en los que se realizaron pancreaticoduodenectomías con conservación del antro, el píloro y el duodeno proximal, sin vagotomía.[144] Desde entonces, las indicaciones se han extendido, primero a los pequeños tumores periampulares y, luego, a los carcinomas de la cabeza del páncreas.[11,56,157]

En las operaciones en las que el píloro es conservado, se secciona el duodeno a una distancia del píloro cercana a los 2 cm. Es esencial conservar intactas su inervación e irrigación si se desea que esa maniobra sea seguida de buenos resultados. Se conserva la arteria pilórica y la gastroduodenal se secciona en la unión con la hepática (fig. 5-13). Los vasos gastroepiploicos, que corren en la gran curva del estómago, también son conservados así como la inervación vagal del píloro y del antro. La arteria gastroepiploica derecha se secciona en su origen mismo, sobre la arteria pancreaticoduodenal anterior en la cabeza del páncreas. La continuidad del tubo digestivo será restituida mediante una duodenoenterostomía en dos planos, luego de haber efectuado la anastomosis pancreática y biliar sobre el yeyuno.

CUARTO PASO. *Extirpación de la vesícula y sección del colédoco.* A continuación se separa la vesícula de su lecho y se identifica la unión del cístico con el hepático común. En general, el colédoco es seccionado justo por encima del ingreso del cístico. Es más conveniente extirpar la vesícula y no dejarla incluida en el bloque de extirpación. Si la resección es por un carcinoma del conducto biliar o de la ampolla, o de la cabeza del páncreas pero con invasión del conducto, el hepático común debe ser seccionado a 1 o 1,5 cm de la bifurcación a fin de obtener un margen de 2 cm por encima del tumor. Es importante resecar un buen margen de conducto biliar ya que suele ser un sitio donde, con frecuencia, aparecen las recidivas, cuya prevención es siempre mejor que su tratamiento. Se liga el extremo distal del conducto biliar para evitar el escape de células tumorales. El extremo proximal puede ser sostenido con una pinza atraumática, ligado en forma temporaria o conectado con un sistema aspirativo.

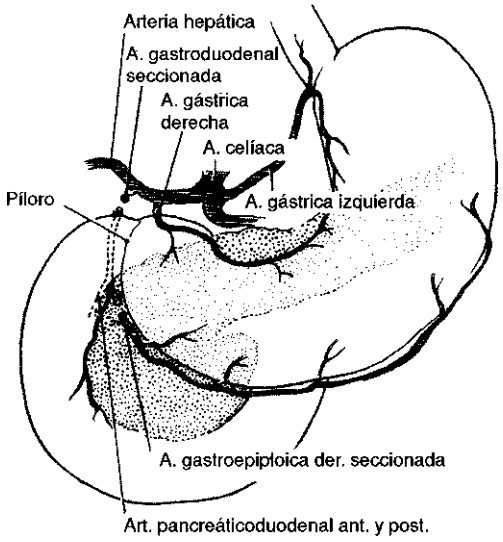


Fig. 5-13. Conservación de la irrigación sanguínea de la zona piloroduodenal. La arteria pilórica no es dañada. La arteria gastroduodenal se secciona en su unión con la hepática. La arteria gastroepiploica derecha se liga en su origen, en la arteria pancreaticoduodenal anterior, para conservar la irrigación de los vasos gastroepiploicos sobre la curva mayor del estómago. (Tomado de Grace P. A., Pitt H. A. and Longmire W. P.: Pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. Br. J. Surg., 73:647, 1986.)

QUINTO PASO. *Sección del cuello del páncreas* (fig. 5-14). La tira de goma colocada alrededor del cuello del páncreas sirve para levantar el páncreas y separarlo de los vasos subyacentes. Se colocan suturas hemostáticas profundas de seda sobre los bordes superior e inferior del páncreas y a cada lado de la línea de resección propuesta. Estas suturas también ayudan, durante la sección de la glándula, para ejercer tracción. Se secciona el páncreas en forma aguda creando una cuña dirigida hacia la cola que permitirá la sutura hemostática de los bordes anterior y posterior de la sección. Se colocan algunos puntos finos de seda sobre el conducto de Wirsung, para preparar la anastomosis pancreaticoyeyunal. Se debe tener cuidado de no incluir el conducto pancreático en los puntos hemostáticos de cierre del páncreas. En las operaciones realizadas por tumores de la cabeza del páncreas, es importante realizar un control por congelación de la zona de sección. En este momento de la operación no es difícil movilizar el páncreas residual para ampliar su resección. Si el Wirsung está ubicado en forma excéntrica, es mejor resecar un poco más de la glándula hasta alcanzar un lugar donde el conducto se ubique en posición central. Esto habrá de facilitar la anastomosis pancreaticoyeyunal muco-mucosa. El acoplamiento del páncreas

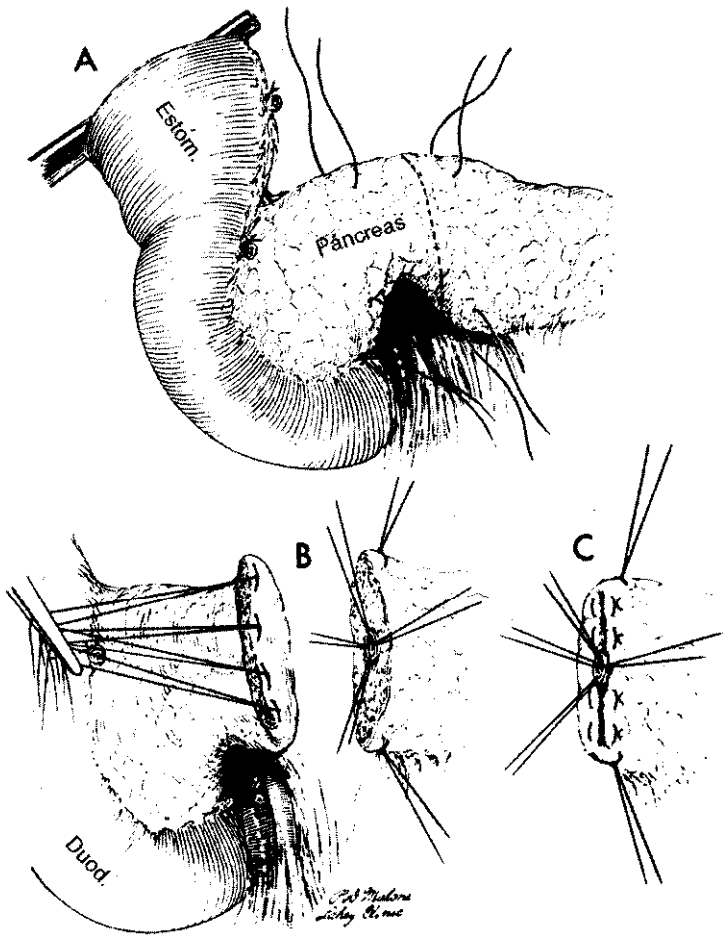


Fig. 5-14. A. Colocación inicial de puntos hemostáticos para controlar las arterias pancreáticas longitudinales. **B.** Control de la hemostasia del extremo proximal seccionado del páncreas. Se pueden ver los puntos colocados en el conducto de Wirsung en preparación de la pancreaticoyeyunostomía. **C.** Terminación del cierre del páncreas distal. (Tomado de Warren K. W., Braasch J. W. and Thum C. W.: Diagnosis and surgical treatment of carcinoma of the pancreas. Curr. Probl. Surg.: 108:3, 1968. Copyright 1968 por Year Book Medical Publishers. Utilizada con autorización.)

con el yeyuno será más fácil si el conducto se encuentra ubicado en forma central.

SEXTO PASO. *Sección del proceso uncinado y del yeyuno* (fig. 5-15). Con el estómago distal, la cabeza del páncreas, el colédoco distal y el duodeno, traccionados hacia la derecha mientras los vasos mesentéricos son llevados a la izquierda, se liga y secciona la arteria pancreaticoduodenal dentro del tejido fibroso denso que existe entre la arteria mesentérica superior y el proceso uncinado. Deben ser controlados otros pequeños vasos que se desplazan entre la cabeza del páncreas y los vasos mesentéricos y la vena porta. En este momento el proceso uncinado debe ser expuesto en forma total. En los casos comunes no es aconsejable ni necesario resecar todo el proceso uncinado ya que suele extenderse por detrás de la arteria mesentérica y de la vena porta. El proceso uncinado se secciona entre pinzas o suturas teniendo especial cuidado en proteger la arteria mesentérica superior. Por último, se lleva la disección sobre la cuarta porción del duodeno, seccionando los vasos mesentéricos que van a ese órgano por detrás de la mesentérica superior. Se tracciona a la derecha la cuarta porción del duodeno y se secciona el ligamento de Treitz. También se ligan y cortan los vasos correspondientes a la primera porción del yeyuno permitiendo que ese órgano sea arrastrado hacia la derecha, por detrás de los vasos mesentéricos, donde es seccionado con equipos mecánicos de sección o entre clamps intestinales. Todo el duodeno es movilizado, con sección del mesenterio remanente, con lo cual la resección queda completada. Si se han utilizado clamps, el yeyuno distal se cierra con un plano profundo de sutura continua con catgut cromado o Dexon y un plano externo con puntos separados de seda. Se coloca el extremo distal del yeyuno sobre los vasos mesentéricos y luego se cierra la abertura peritoneal creada por la sección del ligamento de Treitz. No es aconsejable colocar el yeyuno por debajo de los vasos cuando se efectúa su reconstrucción, dada la posibilidad de crear una

compresión extrínseca del intestino por los vasos o por recidivas locales.

SÉPTIMO PASO. *Reconstrucción.* Existen numerosas técnicas para la reconstrucción y todas ellas pueden ser de igual utilidad. Longmire ha establecido para esta reconstrucción tres requisitos principales que deben ser reiterados: 1) debe obtenerse un drenaje adecuado en el tubo digestivo de los conductos pancreático, biliar y del remanente gástrico; 2) el drenaje del jugo pancreático y de la bilis, de reacción alcalina, debe ser proximal a la gastroyeyunostomía con el fin de neutralizar la secreción ácida gástrica y evitar la formación de la úlcera marginal, y 3) se deben adoptar todas las medidas que aseguren la confección de suturas a "prueba de filtraciones."[88]

Los fallecimientos y las complicaciones posoperatorias más graves están relacionados con problemas en las anastomosis pancreaticoyeyunales. El problema se hace más evidente en los casos de lesiones periampulares tempranas, en los que no existe mayor dilatación del conducto de Wirsung.

Nuestra técnica de reconstrucción preferida es la que se muestra en la figura 5-16. Si el conducto pancreático está dilatado se prefiere efectuar una anastomosis pancreaticoyeyunal muco-mucosa. Se sutura la superficie dorsal del páncreas sobre el yeyuno proximal, en forma término-lateral, con puntos separados de seda 3-0. Se practican aberturas de 1 cm o menos en el yeyuno y el conducto pancreático. Antes de cerrar la pared anterior, se introduce un tubo de 4 o 5 cm de longitud, de plástico o de goma, de un tamaño que se acomode al calibre del conducto y que mantenga la permeabilidad de la anastomosis. Ese tubo se fija con un punto simple de material absorbible. Este tubo es eliminado, más tarde, en forma espontánea. Un método alternativo consiste en colocar un tubo tutor prolongado, que es extraído al exterior a través de una yeyunostomía. La pancreaticoyeyunostomía se completa con suturas anteriores aplicadas entre el páncreas y la serosa yeyunal. Dado que las filtraciones de esta sutura siguen siendo las principales causas de morbilidad y mortalidad, se ha utilizado la pancreaticogastrostomía, que posee un índice más bajo de filtraciones.[81,112,140] Esta técnica no ha sido aceptada en forma general pero es probable que deba ser tenida en cuenta con mayor frecuencia. La coledocoyeyunostomía término-lateral se realiza a 10 o 15 cm distales de la anastomosis pancreaticoyeyunal, tratando de hacer todos los esfuerzos posibles para eliminar la tensión entre ambas anastomosis. La técnica que se utiliza es la sutura en dos planos, con un plano interno de puntos separados de Dexon 4-0 y otro

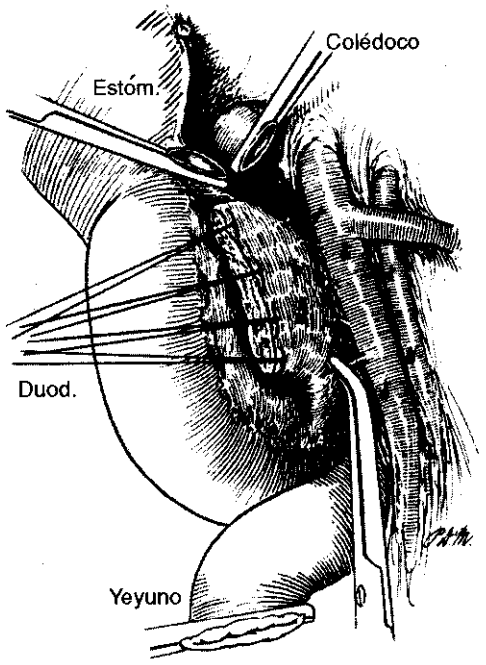


Fig. 5-15. Separación de la pieza operatoria de la vena mesentérica superior. (Tomado de Warren K. W., Braasch J. W. and Thum C. W.: Diagnosis and surgical treatment of carcinoma of the pancreas. Curr. Probl. Surg., 108:3, 1968. Copyright 1968 por Year Book Publishers. Utilizado con autorización.)

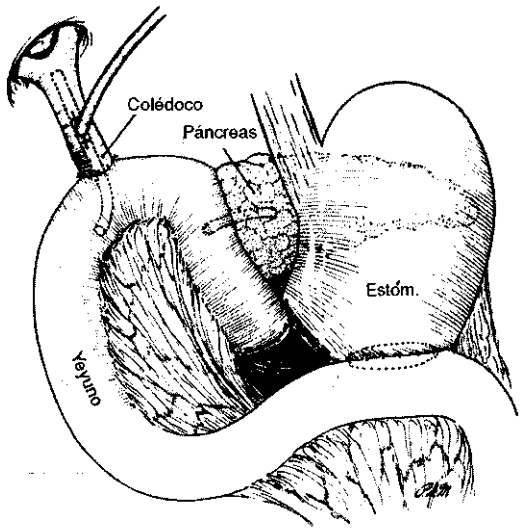


Fig. 5-16. Reconstrucción terminada del tubo digestivo que muestra la secuencia de las anastomosis y la posición precólica del asa yeyunal. (Tomado de Warren K. W., Braasch J. W. and Thum C. W.: Current Probl. Surg., 108:3, 1968. Copyright 1968 por Year Book Medical Publishers. Utilizado con autorización.)

externo de seda 4-0. Sin embargo se puede utilizar una sutura en un plano, con puntos separados de Prolene 4-0. Antes de terminar el plano anterior, se debe colocar en el conducto hepático una rama de un tubo en T mientras la otra, de mayor longitud, se ubica atravesando la coledocoyeyunostomía. Si la vía biliar es corta, se puede colocar, a través del yeyuno, un tubo con orificios abiertos en la porción yeyunal que atraviesa la anastomosis para llegar a la vía biliar. Ésta es una maniobra de seguridad que puede descomprimir la rama yeyunal proximal y proteger la anastomosis pancreaticoyeyunal, que es la más débil de todas ellas.

La reconstrucción se completa con una gastroenterostomía común, en general con la técnica de Hofmeister y luego de haber cerrado la curva menor del estómago seccionado. La anastomosis gastroyeyunal se ubica a una distancia aproximada entre 40 y 50 cm de la coledocoyeyunostomía. Se puede dirigir el extremo de una sonda de Levin, a través de la gastroyeyunostomía, hasta alcanzar el extremo proximal del asa y facilitar su descompresión y aumentar la protección de las anastomosis con el páncreas y la vía biliar. Cuando se conserva el píloro, se recomienda efectuar una reconstrucción similar. En los últimos tiempos se ha dejado colocado, en forma rutinaria y a través de una pequeña punción, un fino catéter emplazado en el yeyuno en una zona distal a la anastomosis gastroyeyunal.[72] En la sala de recuperación se inicia la alimentación con una dieta elemental rica en nitrógeno y de esta forma los pacientes pueden evitar la carga intravenosa de líquidos durante el período posoperatorio temprano. La existencia de íleo no contraindica la alimentación enteral.

A través de contraaberturas se extraen los tubos de drenajes aspirativos que se dejan cercanos a las anastomosis pancreática y biliar. El tubo en T y el catéter de yeyunostomía salen a través de incisiones separadas. El cierre del abdomen se realiza con la técnica habitual.

Pancreatectomía total

Priestley y col., de la Clínica Mayo, fueron los primeros en publicar la primera pancreatectomía total efectuada con buenos resultados.[117] El paciente tuvo una prolongada supervivencia luego de la resección experimentada por un adenoma de células de los islotes ubicado en la cabeza del páncreas. Desalentados por el bajo promedio de supervivencia encontrado luego de las pancreaticoduodenectomías aplicadas para los tumores de la cabeza del páncreas, se consideró la pancreatectomía total como un paso razonable y lógico. Ross, en 1954, hizo un llamado importante en favor de la pancreatectomía total, considerando que los tratamientos de menor envergadura eran prácticamente inútiles para el manejo del carcinoma de la cabeza del páncreas.[123] Varias series, entre ellas de la Collins y col.,[20] ReMine y col.,[120] Pliam y ReMine,[115] Ihse y col.,[74] Moossa y col.,[102] y Brooks,[14] proponen la pancreatectomía total para el tratamiento del cáncer de la cabeza del páncreas, reservando la duodenopancreatectomía cefálica para los tumores periampulares. Varios son los factores que abonan las resecciones más completas. 1) Los resultados obtenidos con las resecciones pancreaticoduodenales siguen siendo malos; 2) el cáncer de páncreas es una afección multicéntrica entre el 16 y el 19% de los casos observados en dos series numerosas;[74,115] 3) se ha encontrado cáncer a nivel de la línea de sección en casi el 30% de los casos. Hicks y Brooks demostraron tumor en zonas alejadas de la línea de resección habitual de la operación de Whipple en 10 de 22 pacientes que fueron sometidos a pancreatectomías totales por carcinomas del conducto.[68] Las células libres que flotan en el conducto son comunes y pueden producir siembras en el campo operatorio o en el sistema de conductos remanente; 4) los cambios fibrosos y degenerativos del sistema ductal distal, observados en casi el 50% de los casos, producen diabetes posoperatoria en muchos de esos pacientes (35 al 40%) y muchos más se convierten en diabéticos luego de la operación de Whipple; 5) una de las principales causas de morbilidad y mortalidad luego de las resecciones parciales, la anastomosis pancreaticoyeyunal, es eliminada con las resecciones totales. Aunque al principio la mortalidad para la pancreatectomía total fue elevada, las series actuales informan índices de letalidad inferiores al 10% y muchos creen que es una operación más segura que la resección pancreaticoduodenal; 6) la diabetes y la insuficiencia pancreáticas posoperatorias son controlables; 7) la esplenectomía y extirpación del cuerpo y cola del páncreas hace que la linfadenectomía resulte más efectiva. Cubilla y col.[25] han analizado, en forma cuidadosa, las piezas operatorias de pacientes sometidos a resecciones radicales y han encontrado que cerca del 28% muestran adenopatías positivas en los ganglios ubicados sobre el cuerpo del páncreas, que hubieran sido abandonadas si se hubiera efectuado la resección de Whipple; 8) se anticipa que la pancreatectomía total debe presentar mayores índices de supervivencia. Por desgracia, eso no ha sucedido en la mayor parte de las series publicadas.[87,147,148] Hasta que una mayor experiencia demuestre en forma indudable la obtención de mejores resultados, la pancreatoduodenectomía subtotal (operación de Whipple) debe

ser la técnica de elección, reservando la resección total para aquellos casos en los que los estudios por congelación muestran positividad para la línea de sección. Para resolver este dilema hacen falta estudios prospectivos realizados al azar.

TÉCNICA DE LA PANCREATECTOMÍA TOTAL

La técnica de la pancreatectomía total es similar a la descrita para la pancreatoduodenectomía, excepto que todo el páncreas es movilizado junto con el bazo. La reconstrucción se simplifica ya que no es necesaria la pancreaticoyeyunostomía. Es probable que en todos los casos de pancreatectomías totales, resulte mejor efectuar una gastrectomía subtotal, o alguna técnica que preserve el píloro, a fin de evitar la diarrea posvagotomía que aparece en los pacientes con insuficiencia pancreática.

Resecciones ampliadas

En forma ocasional y durante años, los cirujanos han extirpado segmentos de venas o arterias invadidos por el tumor y han publicado exitosas reconstrucciones con buena supervivencia. Fortner y col. introdujeron la pancreatectomía regional ultrarradical, en la que la vena porta era extirpada en todos los casos[44-46] y, en muchas ocasiones, las arterias hepática o mesentérica superior también eran resecadas y reparadas luego de haber realizado la disección completa de los ganglios regionales. Este "tour de force" quirúrgico no puede ser recomendado en forma general. En la actualidad, debe ser utilizado sólo por aquellos cirujanos que poseen el suficiente interés y experiencia para llevar a cabo esas operaciones con una morbilidad y mortalidad razonables.

Cuidados posoperatorios

Los pacientes evolucionan mejor si durante las primeras 24 a 48 horas son mantenidos en una sala de cuidados intensivos. Durante ese lapso, son controlados en forma muy estrecha en relación con sus parámetros hemodinámicos y respiratorios. La mayor parte de los pacientes deben permanecer intubados y ventilados durante varias horas luego de la operación. Es importante controlar en forma frecuente los signos vitales y la presión venosa central; la diuresis debe ser establecida en forma horaria y el hematócrito, electrólitos y glucosa deben ser controlados en forma reiterada. Puede ser necesaria la administración de grandes volúmenes de coloides para contrarrestar la formación del "tercer espacio" retroperitoneal. Luego de las pancreatectomías es necesario controlar con mucho cuidado las dosis de insulina que se administran, en especial cuando las resecciones han sido totales. Los antibióticos se administran durante 5 o 7 días. Los cultivos intraoperatorios pueden servir de guía para la selección apropiada de los antibióticos. En cuanto el paciente se muestra despierto, debe ser estimulado para efectuar frecuentes ejercicios con sus piernas sobre un tablero ubicado contra sus pies. Se fomenta la deambulación temprana luego de la extubación. El uso de botas neumáticas puede ser a útil para estos pacientes durante el largo tiempo que dura la operación ya que muestran cierta tendencia a la flebitis y a la embolia pulmonar.

La aspiración nasogástrica se mantiene durante 5 o 7 días, aunque el material extraído muestre volumen escaso, ya que es importante mantener el asa yeyunal proximal bien descomprimida. La nutrición se cumple mediante la sonda de yeyunostomía o por vía intravenosa. La alimentación bucal se reinstala en forma progresiva y lenta luego de la extracción de la sonda nasogástrica. Las enzimas pancreáticas suelen ser útiles pero no necesitan ser utilizadas en el posoperatorio inmediato. Los drenajes se dejan colocados entre 7 y 10 días, o más, si producen material en volumen significativo. El drenaje de la vía biliar se deja hasta que se obtiene una colangiografía, a través del tubo en T, que no muestra extravasación.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LAS RESECCIONES PANCREÁTICAS

Los índices de complicaciones y de muertes varían en forma muy amplia en las diferentes series. Tal como era de esperarse, luego de operaciones tan extensas, esos índices mejoran en los centros que muestran interés y experiencia, aunque en general son bastante parecidos. No resulta relevante la revisión de las primeras series operatorias en las que se observa una mortalidad del 30 al 50% ya que en la actualidad se dispone de técnicas más modernas, mejores procedimientos anestésicos, antibióticos más poderosos y más efectivos cuidados intensivos. Crist y col. han recolectado la experiencia del Johns Hopkins con la pancreaticoduodenectomía para el adenocarcinoma de páncreas y de la zona periampular en 88 pacientes, entre 1969 y 1986.[23] Los resultados obtenidos fueron divididos en dos series: una que va desde 1969 a 1980 y otra desde 1981 a 1986. Los

grupos fueron comparados en función de todas sus características. Sin embargo, entre 41 pacientes operados en el primer período, la morbilidad y mortalidad operatoria fueron del 59 y el 24%, respectivamente, mientras que en el período último esos índices fueron del 36 y el 2%. En base a esas observaciones se ha sugerido que la mejoría en la morbilidad y mortalidad del segundo período fue consecuencia del aumento de las operaciones de Whipple realizadas cada año, por pocos cirujanos, con menor pérdida de sangre y en menores tiempos. El cuadro 5-3 presenta las complicaciones más importantes observadas en la serie del Johns Hopkins. La sepsis, fístulas pancreáticas y hemorragia siguen siendo los problemas más comunes.

Una reducción similar de la morbilidad y mortalidad, luego de la pancreaticoduodenectomía, ha sido publicada por la Universidad de California, en Los Angeles (UCLA).[56,57] La morbilidad disminuyó del 49%, entre 1975 y 1979, hasta el 16% entre 1980 y 1984, y la mortalidad se redujo del 10% al 2% en 96 casos consecutivos (69 de ellos tenían carcinomas pancreáticos de la zona periampular).

El índice promedio general de la mortalidad para la pancreatectomía total es de 20% pero ha llegado a menos del 10% en varias series importantes recientes. Las complicaciones siguen siendo las mismas excepto por la ausencia de fístulas pancreáticas. La hipoglucemia, debida a la sensibilidad a la insulina, es el problema más importante aunque en la mayor parte de los pacientes suele ser bien controlada.

OPERACIONES PALIATIVAS

La paliación de los pacientes con ictericia obstructiva, secundaria a neoplasias pancreáticas o periampulares, ha sido proporcionada, en forma tradicional, mediante las derivaciones biliares. En la actualidad, los procedimientos alternativos, consistentes en la colocación de tutores por vía percutánea o endoscópica, pueden proporcionar una paliación comparable en aquellos pacientes en que los estudios preoperatorios muestran una lesión irresecable.[10,13]

El cirujano debe estar al tanto de los continuos progresos realizados en otras disciplinas para poder seleccionar los enfoques innovadores diseñados para el tratamiento de esos pacientes. Con los modernos procedimientos diagnósticos, muchos de esos pacientes son considerados no aptos para la laparotomía por lo que el cirujano debe utilizar su sano criterio para establecer quiénes podrían beneficiarse con una exploración.

Cuando durante la laparotomía exploradora se considera que un paciente padece una lesión irresecable, se considera indicado algún tipo de procedimiento paliativo. Las indicaciones para las técnicas derivativas paliativas en vez de las resecciones, varían en forma considerable entre los cirujanos. Aunque algunos consideran que la resección nunca está indicada para el carcinoma pancreático verdadero; nosotros no aceptamos este enfoque filosófico. La resección sigue siendo la única terapéutica que posee una posibilidad potencial de curación definitiva. Además, los carcinomas periampulares, que

Cuadro 5-3. *Morbilidad y mortalidad en los pacientes sometidos a la pancreaticoduodenectomía*†*

	1969-1986 (No. = 88)	*1969-1980 (No. = 41)*	*1981-1986 (No. = 47)*	*P*
Mortalidad general	41 (47)	24 (59)	17 (36)	< 0,05
Complicaciones individuales				
Fístula pancreática	12 (18)	6 (22)	6 (14)	NS‡
Sepsis	17 (19)	12 (29)	5 (11)	< 0,05
Infección de la herida	12 (14)	6 (15)	6 (13)	NS
Abscesos intraabdominales	9 (10)	7 (17)	2 (4)	< 0,05
Hemorragia digestiva alta	9 (10)	6 (15)	3 (6)	NS
Hemorragia intraabdominal	6 (7)	5 (12)	1 (2)	NS
Obstrucción de la salida gástrica	25 (28)	10 (24)	15 (32)	NS
Fístula coledocoyeyunal	6 (7)	3 (7)	1 (2)	NS
Embolia pulmonar	3 (3)	3 (7)	0	NS
Edema pulmonar	6 (7)	4 (10)	2 (4)	NS
Neumonía	6 (7)	4 (10)	2 (4)	NS
Infección urinaria	8 (9)	6 (15)	2 (4)	NS
Ictus	2 (2)	2 (5)	0	NS
Insuficiencia renal	9	6 (15)	3 (6)	NS
Mortalidad general	11 (12,5)	10 (24)	1 (2)	< 0,05

* Tomado de Crist D. W., Sitzman J. V. and Cameron J. L.: Improved hospital morbidity and survival after the Whipple procedure. Ann. Surg., 206:358, 1987.
† Los números entre paréntesis representan porcentajes.
‡ NS = no establecido.

ofrecen mejores resultados con la resección, pueden resultar muy difíciles de diferenciar de las lesiones cefálicas. Los cirujanos de la Clínica Lahey, especializados en la cirugía pancreática, se equivocaron por lo menos en el 10% de los casos.[151] Hermreck y col. han publicado un trabajo muy importante que recalca un hecho ya puntualizado por otros; para los estadios I (enfermedad local exclusiva) y II (invasión de los tejidos circundantes, duodeno, vena porta, vena mesentérica, etc.), la supervivencia es mucho mayor luego de las técnicas resectivas, mientras que para los estadios III (metástasis en los ganglios regionales), los procedimientos paliativos muestran una esperanza de vida similar a los ofrecidos por las resecciones.[66] Ni la pancreatectomía total ni la regional parecen cambiar esta recomendación.

Las derivaciones biliares suelen ser las necesidades más imperiosas. Existen varias opciones y el cirujano debe elegir la mejor para cada situación en particular. Si el conducto cístico está permeable se puede obtener la descompresión del árbol biliar mediante la colecistoyeyunostomía. Muchas veces esta técnica es la más expeditiva. Se prefiere una derivación en Y de Roux, aunque también da buenos resultados una anastomosis colecistoyeyunal a la que se agrega una enteroenterostomía ubicada 10 o 12 m por debajo. Si parece que el conducto cístico puede ocluirse en corto plazo, es mejor opción realizar la coledocoyeyunostomía, con extirpación de la vesícula. Aunque esta conducta es discutible, creemos que la gastroenterostomía debe ser efectuada en todos los pacientes que muestren alguna posibilidad de supervivencia por varios meses. Las grandes series han mostrado la necesidad de efectuar una segunda laparotomía en cerca del 13 al 23% de esos infortunados individuos.[43,52,127] La misma asa utilizada para la derivación en Y de Roux puede ser anastomosada al sistema biliar y luego al estómago. Algunos aconsejan la pancreaticoyeyunostomía sobre un tubo en T, pero esa técnica no se utiliza en forma generalizada. El control del dolor y el estado de nutrición pueden ser mejorados con la pancreaticoyeyunostomía.

La esplacnicectomía farmacológica, con alcohol etílico o fenol, puede ser efectuada en la mayor parte de los casos que presentan intenso dolor, a menos que esa medida resulte impracticable. Se utiliza una jeringa con una aguja calibre 20 y se inyectan 20 ml de fenol al 6% o alcohol al 50% en la zona ubicada entre el nervio esplácnico y los ganglios celíacos. Esta técnica se ilustra en la figura 5-17. La ubicación es retro-

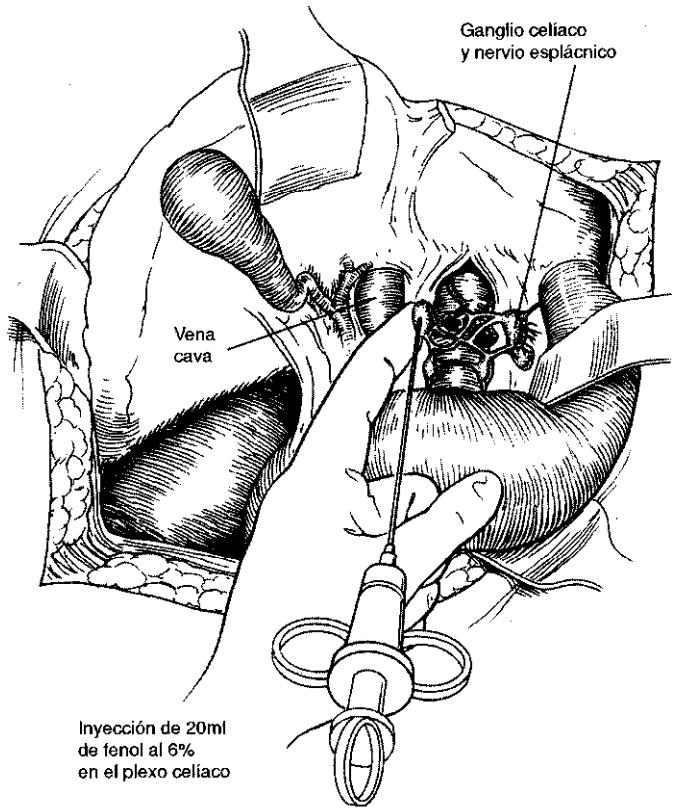


Fig. 5-17. Técnica de la esplacnicectomía farmacológica. Se observa la posición del índice del cirujano. (Tomado de Copping J., Willis R. and Kraft R.: Palliative chemichal splanchnicectomy. Arch. Surg., 98:418, 1969.)

peritoneal y algo hacia afuera, atrás y arriba del origen del tronco celíaco. La aspiración intermitente excluye la posibilidad de la inyección intravascular. Flanigan y Kraft han publicado 41 pacientes sometidos a la esplacnicectomía con fenol como medio para controlar el dolor realizado durante la operación destinada a efectuar alguna derivación paliativa para el tratamiento del carcinoma de páncreas.[42] El 88% de los pacientes mostraron alivio del dolor, con una duración de 4,3 meses. No se encontraron complicaciones posoperatorias atribuibles a la técnica. Si durante la operación el procedimiento no resulta posible desde el punto de vista técnico, o los pacientes no son sometidos a la laparotomía, se pueden utilizar los métodos percutáneos.

La morbilidad y mortalidad de los procedimientos paliativos para el carcinoma de páncreas suelen ser elevadas y la mayoría de las series registran índices del 15 al 20%.

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA PANCREÁTICO

En los pacientes con carcinoma de páncreas, los índices de supervivencia siguen siendo desalentadores, con independencia de la técnica utilizada. Gudjonsson[58] revisó cerca de 37.000 pacientes, de los cuales 4.100 habían recibido alguna resección, encontrando sólo 156 sobrevivientes. Doce de los supervivientes no habían sido resecados, con lo que el índice de sobrevida fue sólo del 0,4; es decir el 3,5% de los pacientes resecados. Por otra parte, varios centros han publicado mejores sobrevidas en pacientes muy seleccionados. Coincidimos con Longmires en que no existe justificación para negar a pacientes de subgrupos muy seleccionados la posibilidad de curación sólo porque la evolución de su caso no altera la supervivencia general de los pacientes con ese tipo de cáncer.[87] Este nihilismo terapéutico poco puede hacer en favor del progreso.

De hecho algunos avances se han obtenido. La experiencia del Johns Hopkins Hospital, ya mencionada, no sólo muestra una gran reducción de la morbilidad y mortalidad operatorias sino que también ha evidenciado una supervivencia actuarial de 5 años del 18% en 50 pacientes sometidos a resecciones.[23] La supervivencia fue del 48% para 13 pacientes que no tenían adenopatías metastásicas y del 1% para 37 pacientes con uno o más ganglios positivos. No existen diferencias estadísticas significativas de las supervivencias observadas entre los pacientes operados con la técnica de Whipple y los 16 pacientes en los que se realizó la pancreatectomía total.

Braasch y col. también han publicado una supervivencia actuarial de 5 años del 18% y una supervivencia media de 18 meses en 14 pacientes que fueron sometidos a resecciones por carcinomas de la cabeza del páncreas.[11] Es obvio que estos significativos resultados han sido obtenidos por equipos quirúrgicos muy experimentados con el auxilio de los mejores estudios radiológicos y patológicos destinados a detectar los pacientes que pueden beneficiarse con la resección. Con una estadificación más precisa, que incluye la arteriografía y laparoscopia preoperatorias, Warshaw pudo efectuar más del 75% de las resecciones de Whipple que había planeado.[153] Este incremento del índice de resección, cuatro veces superior al habitual, refleja más la eliminación de la mayoría de los tumores irresecables que la obtenida con una terapéutica más agresiva. Por ello, la supervivencia ha de mejorar a medida que los criterios para la resección sean limitados a los pacientes con enfermedad menos avanzada. La tendencia hacia una estadificación más agresiva, en vez de una más agresiva técnica quirúrgica, debe traer, como consecuencia, el mismo número de pacientes curados con menor número de resecciones. Los pacientes con tumores absolutamente incurables deben ser orientados hacia alguna de las terapéuticas alternativas (incluyendo los tutores) con probabilidades de alcanzar supervivencias de calidad y magnitud comparables a las que se obtienen luego de las resecciones realizadas cuando existen metástasis.

A pesar de las ventajas teóricas ofrecidas por la pancreatectomía total, que parece la mejor operación para el cáncer, la comparación entre diferentes series con datos similares no muestra mejorías substanciales en la supervivencia en relación con la que se obtiene practicando una pancreaticoduodenectomía.

La pancreatectomía ampliada no ha producido resultados significativos sobre la supervivencia y no puede ser recomendada fuera de ensayos controlados. Es improbable que cualquier tipo de ampliación de las resecciones pueda ser superior hasta que la terapéutica sistémica adyuvante haya adquirido suficiente desarrollo.

CARCINOMA PERIAMPULAR (AMPOLLA DE VATER, COLÉDOCO DISTAL, DUODENO)

En la actualidad resulta obvio que los carcinomas periampulares no deben ser considerados junto con los carcinomas pancreáticos cuando se decide el tratamiento quirúrgico o se calculan estadísticas de supervivencia. Esas lesiones tienden a presentarse en estadios más

Cuadro 5-4. *Resecabilidad de los carcinomas del páncreas, periampulares y duodenales**

Lesiones	*Nº de pacientes*	*Nº con resección*	*Resecabilidad (%)*
Carcinoma de la cabeza	1819	332	18,3
Carcinoma del cuerpo y cola	619	90	14,5
Carcinoma total del páncreas	354	8	2,3
Carcinoma de la ampolla	459	351	76,5
Carcinoma del colédoco terminal	309	161	52,1
Carcinoma del duodeno	50	31	62,0

* Tomado de Nalcase A., Matsumoto Y., Uchida K. et al.: Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: Cumulative results in 57 institutions in Japan. Ann. Surg., 185:52, 1977.

tempranos y más tratables (cuadro 5-4). Los carcinomas del colédoco y las lesiones ampulares tienden a producir ictericia en períodos tempranos, aunque el tumor tenga un tamaño muy pequeño. Existen importantes evidencias que apoyan la opinión de que los adenomas benignos suelen ser frecuentes precursores del carcinoma de la ampolla de Vater.[65,124,164] Aunque todavía existe una gran controversia respecto del tratamiento apropiado del carcinoma pancreático, la mayoría coincide en que la pancreaticoduodenectomía debe ser efectuada en las lesiones periampulares toda vez que resulte posible. En la mayor parte de las series, la supervivencia en los pacientes con tumores periampulares es mucho mejor que en los tumores pancreáticos. La figura 5-18 ofrece las curvas de supervivencia observadas en 98 pacientes sometidos a resecciones radicales de tumores pancreáticos y periampulares en el Toronto General Hospital.[78]

Una importante serie publicada por Warren y col. ha mostrado una supervivencia de 5 años del 12,5% en 104 casos de carcinomas pancreáticos, del 32% en 81 casos de carcinoma ampular, del 25% en 32 casos de carcinomas coledocianos y del 41,3% en 29 casos de carcinomas duodenales.[151] Como ya ha sido mencionado, en la experiencia de la Clínica Lahey, por lo menos el 10% de los tumores periampulares no pudieron ser diferenciados de los tumores pancreáticos durante la operación. Por lo tanto, si las resecciones hubieran sido negadas a todos los pacientes con aparentes tumores del páncreas se hubiera impedido un importante número de curaciones prolongadas.

CARCINOMA DEL CUERPO Y LA COLA DEL PÁNCREAS

Los carcinomas del cuerpo y la cola del páncreas tienden a ser asintomáticos hasta que alcanzan estadios avanzados, momento en que la presencia de una masa abdominal o de dolor obligan a los estudios correspondientes. Sólo conocemos una supervivencia prolongada en un adenocarcinoma del cuerpo o la cola del páncreas.[55] Este paciente tenía una pequeña lesión que fue hallada durante una laparotomía realizada con la sospecha de un presunto seudoquiste pancreático. Sin embargo, como los tumores de los islotes y otros menos agresivos pueden ser poco diferenciables con los estudios por congelación, las lesiones ubicadas en esas zonas deben ser resecadas siempre que sea posible.

TRATAMIENTO RADIANTE

Hasta hace poco tiempo, la terapéutica actínica fue considerada sólo como una técnica paliativa para los carcinomas inoperables del páncreas y rara vez fue utilizada con esa orientación. Los resultados fueron poco convincentes, quizás porque las dosis efectivas de radiación no fueron alcanzadas debido a la escasa energía disponible en esa época y como consecuencia de

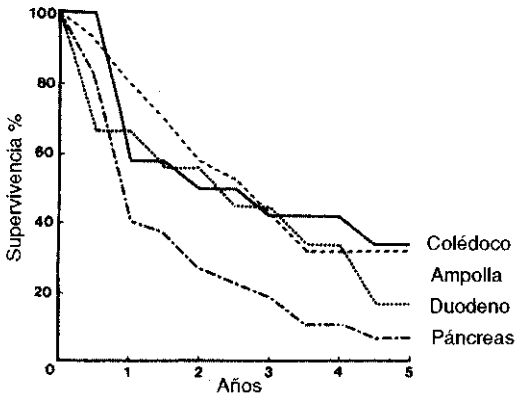


Fig. 5-18. Estimación de la supervivencia a los 5 años mediante análisis de tablas de vida luego de la resección del adenocarcinoma ampular en 98 pacientes. Las operaciones fueron realizadas en 34 cánceres de páncreas, 40 de ampolla, 12 del colédoco y 12 de duodeno. (Tomado de Jones B. A , Langer B., Taylor B. R. and Girotti M.: Periampullary tumors: Which ones should be resected? Am. J. Surg., 149:46, 1985.)

dos factores: 1) la localización profunda del páncreas, y 2) su relativa proximidad a estructuras muy radiosensibles, como la médula espinal, los riñones, el estómago, el intestino delgado y el hígado. Los carcinomas pancreáticos fueron considerados, en forma errónea, como radiorresistentes. Dobelbower ha revisado profundamente el papel de la radioterapia en el cáncer pancreático.[32,33] Sus resultados deben ser consultados si se desea ampliar la información contenida en los breves comentarios que siguen.

Richards fue el primero en informar el uso de la irradiación externa del carcinoma pancreático.[122] Sus métodos fueron algo rudos, pero en 2 de 3 pacientes se observaron respuestas objetivas. Handley fue el primero que utilizó implantes de fuentes radiactivas sobre la superficie del páncreas.[62] Siete pacientes fueron tratados con fuentes locales de rayos, que fueron extraídas entre 15 y 50 horas luego de su implante. Un paciente sobrevivió por lo menos 14 años luego del tratamiento pero, por desgracia, falta la confirmación histológica. Pack y McNeer publicaron el primer implante permanente de fuentes radiactivas (semillas de oro radioactivo) en un carcinoma pancreático confirmado con biopsia.[110] De acuerdo con los autores, de 23 pacientes tratados, 10 recibieron una paliación significativa.

La era moderna de la radioterapia comenzó con el desarrollo de los equipos de megavoltaje y las mejoras técnicas, que permitieron administrar una mayor dosis de radiación. Haslam, Cavanaugh y Stroup, de la Universidad de Duke, utilizando teleterapia con ^{60}Co en campos opuestos, trataron 29 pacientes con dosis de 6.700 rad en 10 semanas divididas en tres ciclos (por ejemplo, tres cursos de 2.000 rad por semana separados por 2 semanas de descanso).[63] Todos esos pacientes, menos uno, eran carcinomas probados con histología; 23 pacientes tenían metástasis regionales y fueron tratados con intentos curativos; 20 de esos pacientes completaron el tratamiento en la forma planeada. La supervivencia media, en el grupo tratado con el intento curativo, fue de 7,5 meses con un rango entre 2 y 76 meses. En el momento de la publicación de este trabajo, un paciente permanecía con vida luego de más de 8 años después del diagnóstico de adenocarcinoma. La supervivencia cruda para los 29 pacientes fue del 21% a los 2,5 años. La paliación se consideró como buena en el 45% de los pacientes y moderada en el 24%, con una morbilidad moderada o marcada en el 30% y el 10%, respectivamente. El estudio debe ser considerado como no controlado y retrospectivo ya que no pueden ser excluidos ciertos factores vinculados con la selección de los pacientes. En la mayoría de los casos, el estadio de la enfermedad no fue establecido pero el 21% de la supervivencia de 2,5 años es impresionante para cualquier estadio de esta enfermedad.

Borgelt, Dobelbower y Strubler han propuesto que para controlar el carcinoma de páncreas son necesarias dosis aun mayores de radiaciones.[9] Esos autores han descrito técnicas innovadoras para la aplicación de altas dosis (6.000 a 7.000 rad con aumentos de 180 rad durante 7 a 9 semanas) con baja morbilidad. Fueron tratados 19 pacientes, con tumores de páncreas comprobados por la biopsia, localizados pero irresecables. El índice de supervivencia de 12 meses del 52% se puede comparar con el obtenido en pacientes tratados con cirugía curativa (fig. 5-19). Cuatro pacientes estaban vivos entre 18,5 y 64 meses después del diagnóstico y tres estaban sin evidencias clínicas de enfermedad. El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron complicaciones significativas atribuibles a las radiaciones.

En forma más reciente, se ha introducido, como novedad terapéutica, la terapia intersticial con el uso de diferente fuentes de radiaciones, aunque la más frecuente fue el ^{125}I. De acuerdo a nuestro conocimiento, no existen estudios aleatorios con esta forma terapéutica pero Shipley y col. han mostrado la ausencia de diferencias significativas en la supervivencia entre un grupo de pacientes tratados con implantes de ^{125}I más el agregado de 4.000 a 4.500 rad provenientes de fuentes externas y

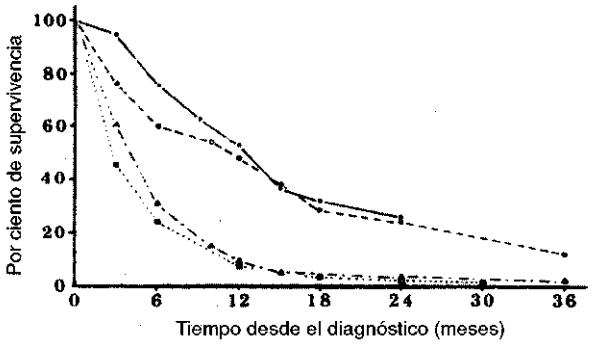


Fig. 5-19. Tasa de supervivencia de 19 pacientes tratados con irradiación en altas dosis y pequeño volumen (●——●: Thomas Jefferson University Hospital), 31 pacientes tratados con cirugía radical (○- - -○: Massachusetts General Hospital), 114 pacientes tratados con cirugía conservadora (△-.-△: Massachusetts General Hospital), y 145 pacientes que no recibieron tratamiento (□ . . . □: Mayo Clinic). (Tomado de Borgelt, B.B., Dobelbower, R.R., Jr. y Strubler, K.A.: Betatron therapy for unresectable pancreatic cancer: A preliminary report. Am. J. Surg., 135:76, 1978.)

Cuadro 5-5. *Actividad de un solo quimioterápico sobre el carcinoma de páncreas.**

Droga	*Nº de respuestas*	*Nº evaluable*	*Índice de respuestas %*
Estudios con 10 o más pacientes			
5-Fluoruracilo	60	212	28
Estreptozotocina	8	22	36
Mitomicina C	11	53	21
Semustina (MeCCNU)	4	91	9
ICRF-159	2	24	8
Beta-2-deoxitioguanosina (beta-TGdR)	2	25	8
Hexametilmelamina	4	54	7
Doxorrubicina	2	28	7
Vindesina	1	15	7
Clorozotocina	3	53	6
Metrotrexato	1	25	4
Galactitol	1	26	4
Dactinomicina	1	28	4
Melfalán	1	43	2
Maytansina	0	33	0
Carmustina (BCNU)	0	31	0
Etopósido (VP-16)	0	28	0
Amsacrina (m-AMSA)	0	24	0
L-Asparaginasa	0	10	0
Mitoxantrona (DHAD)	0	10	0
Estudios con menos de 10 pacientes			
Clorambucil	4	6	67
Lomustina (CCNU)	2	4	50
Ciclofosfamida	1	5	20
Mecloretamina	1	7	14

* Tomado de Sindelar W. F., Kinsella T. J. and Mayer R. J.: Cancer of the pancreas. En DeVita V. T., Hellman S. and Rosenberg S. A. (eds.): Cancer, Principles and Practice of Oncology. Filadelfia J. B. Lippincot, 1985, p. 728.
† El índice de respuestas refleja las respuestas parciales o completas con una duración mínima de 30 días.

otro grupo de 10 pacientes que fueron resecados en el Massachusetts General Hospital en el mismo período.[131] Los pacientes que fueron tratados con los implantes tenían lesiones locales más avanzadas y podrían haber sido considerados como los de más alto riesgo para desarrollar una mortalidad temprana.

Una técnica de más reciente introducción es la de la radioterapia intraoperatoria. El tumor es expuesto en la sala de operaciones y luego el paciente es transportado al servicio de radioterapia donde recibe 2.000 a 3.000 rad en forma directa sobre el tumor, mientras se mantienen las estructuras vitales fuera del campo de radiación. Los japoneses han desarrollado una amplia experiencia con esta técnica y han mostrado una considerable mejoría en los síntomas pero escasa supervivencia.[1] En la actualidad, en los Estados Unidos se están desarrollando varios estudios de esta técnica,[131,142] que exige esfuerzos considerables para la coordinación de las facilidades quirúrgicas y radiantes. Todavía debe ser probado el efecto terapéutico obtenido. No existen estudios controlados de la radioterapia intraoperatoria utilizada como adyuvante de las resecciones quirúrgicas del cáncer de páncreas. Su mayor aplicación podría estar vinculada a sus efectos locales aunque las diferencias en la supervivencia no pueden esperarse hasta que no se disponga de un tratamiento sistémico efectivo. Están en pleno desarrollo los ensayos preliminares con neutrones rápidos y pi-meson en el carcinoma pancreático. La hipertermia ha mostrado ser capaz de destruir las células tumorales y es posible que su combinación con las radiaciones pueda determinar mayor destrucción tumoral con menor daños para los tejidos normales.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ha sido utilizada para el tratamiento del cáncer de páncreas, en especial en los estadios avanzados e irresecables. Muchos pacientes no son candidatos ya que presentan enfermedades muy diseminadas y se encuentran muy débiles con lo que la terapéutica citotóxica se hace impracticable cuando no imposible.

El 5-fluoruracilo (5-FU) ha sido la droga más estudiada en los cánceres pancreáticos avanzados. Los índices de respuesta varían entre 0 y 67%.[135] Este amplio margen de respuesta puede atribuirse a la diferente selección de los pacientes, a la falta de uniformidad en los criterios objetivos de medición de las respuestas y a los diferentes dosajes y protocolos utilizados para la administración del 5-FU. El cuadro 5-5 expone la actividad terapéutica de los

Cuadro 5-6. *Quimioterapia combinada en el carcinoma del páncreas.**

Combinación de drogas	*Sistema común de designación*	*Nº de respuestas/ Nº evaluable*	*Índice de respuestas (%)†*
5-Fluoruracilo (5-FU), doxorrubicina, mitomicina C, estreptozotocina	FAM-S	12/25	48
Estreptozotocina, mitomicina C, 5-FU	SMF	49/172	28
5-FU, doxorrubicina, mitomicina C	FAM	20/72	28
5-FU, carmustina		17/63	27
5-Fu, doxorrubicina, mitomicina C, semustina	FAMMe	5/23	22
5-FU, doxorrubicina, cisplatino		3/15	20
5-FU, estreptozotocina		13/80	16
5-FU, doxorrubicina, mitomicina C, clorozotocina		3/23	13
5-FU, mitomicina C		8/68	12
Ciclofosfamida, estreptozotocina		6/51	12
Semustina, vincristina, 5-FU, estreptozotocina	MOF-Strep	2/20	10
5-FU, semustina		4/41	10
5-FU, mitomicina C, hexametilmelamina		2/21	10
5-FU, estreptozotocina, semustina		3/43	7
Estreptozotocina, doxorrubicina, semustina		0/25	0

* Tomado de Sindelar W. F., Kinsella T. J. and Mayer R. J.: Cancer of the pancreas. En DeVita V.T., Hellman S. and Rosenberg S. A. (eds.): Cancer. Principles and Practice of Oncology. Filadelfia, J. B. Lippincot, 1985, p. 729.
† Los índices de respuesta reflejan las respuestas parciales y completas de por lo menos 30 días de duración.

agentes simples en el cáncer de páncreas, de acuerdo con diferentes trabajos publicados. La estreptozotocina, que es una metilnitrosourea natural, ha mostrado el mayor índice de respuestas entre todos los agentes utilizados.

La quimioterapia combinada del cáncer de páncreas ha sido bastante desalentadora y los estudios al azar han fracasado en mejorar la supervivencia, luego de la aplicación de esos protocolos, cuando se los compara con los resultados obtenidos con el 5-FU.[119] Sin embargo, algunos estudios parecen algo más alentadores (cuadro 5-6) aunque no tan uniformes.[107] En algunos casos se pueden obtener remisiones de buena calidad en pacientes con enfermedad avanzada. Las remisiones significativas parecen correlacionarse con las sobrevidas prolongadas.

TRATAMIENTO COMBINADO

Quizás uno de los más brillantes rayos de esperanza es la observación de la supervivencia obtenida con el primer estudio prospectivo al azar realizado con la combinación de radiacio-

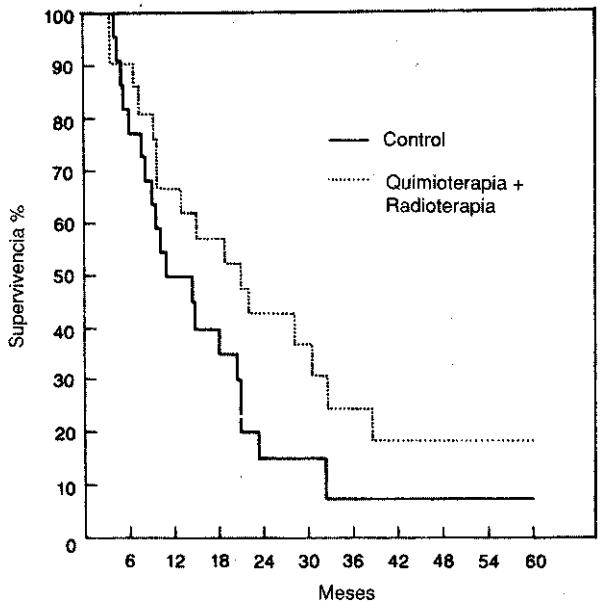


Fig. 5-20. Comparación de la supervivencia en los grupos tratados con la del grupo control. La supervivencia fue algo mayor en el grupo tratado a lo largo de todo el período de observación (**P** ajustado = 0,03). (Tomado de Kalser M. H. and Ellenberg S. S.: Pancreatic cancer-adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch. Surg., 120:899, 1985.)

nes y 5-FU luego de las resecciones curativas del carcinoma pancreático.[80] Entre 1974 y 1982, 49 pacientes fueron tratados al azar con la resección exclusiva y la resección asociada con 4.000 rad y la aplicación semanal de 5-FU durante 2 años o hasta la aparición de la recidiva. La distribución de la supervivencia (fig. 5-20) revela una diferencia con significación estadística entre los dos grupos tratados (P = 0,03). La supervivencia media para el grupo tratado fue casi el doble que el observado en los sometidos a la resección exclusiva (20 meses contra 11 meses). No se observaron efectos tóxicos importantes ni fallecimientos atribuibles al tratamiento. Dado el limitado número de pacientes, los resultados no pueden ser considerados como definitivos. La mejoría en los planes de radiación, que se han desarrollado desde ese estudio, junto con una posible mejor combinación con los agentes quimioterápicos puede reforzar la efectividad del tratamiento adyuvante en el cáncer de páncreas. Los resultados de los estudios que en la actualidad están en marcha son esperados con ansiedad.

ESPERANZAS PARA EL FUTURO

El diagnóstico del cáncer pancreático en estadios curables sigue siendo uno de los más formidables desafíos oncológicos. En la actualidad, 98 o 99 de cada 100 pacientes con carcinoma de páncreas mueren de esa enfermedad. Es obvio que la mayor esperanza para el futuro es encontrar la causa de este tumor. Sin embargo, esta aspiración no tiene una respuesta inmediata. Si debe esperarse algún progreso, debe ser en el campo del diagnóstico y del tratamiento. Es poco probable que las nuevas técnicas por imágenes puedan afectar el diagnóstico temprano en forma marcada ya que los síntomas aparecen sólo cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados. El uso de los biomarcadores en orina o sangre sigue siendo una posibilidad futura aunque se necesitan marcadores más definidos y radioinmunoensayos más sensibles. Sin embargo, las pruebas detectoras masivas podrían conducir al desarrollo de un nuevo problema, hasta ahora sin solución, consistente en la localización de tumores de tamaño inferior a los 10 o 15 mm. Los métodos por imágenes con anticuerpos monoclonales específicos pueden, en forma potencial, resolver este problema.

La resección quirúrgica completa alcanzó su pináculo con la resección regional de Fortner. Sin embargo, resulta dudoso que la extirpación radical pueda conseguir más que mejorar la paliación. Debe desarrollarse un método para el control de las metástasis sistémicas. La esperanza inmediata es optimizar la resección quirúrgica con el uso de las radiaciones y la quimioterapia en forma adyuvante., Luego de la resección total con pronóstico grave, en general debe considerarse a todos los pacientes como candidatos a recibir estudios controlados con la terapia adyuvante. Poco se ha intentado con la terapia de modulación inmune y por lo tanto se debe intentar hacer algo en esa dirección. Se espera que el desarrollo de cáncer pancreático en modelos animales pueda conducir al desarrollo de mejores maniobras terapéuticas.[116]

BIBLIOGRAFÍA

1. Abe, M., Takahashi, M., Yabumoto, E., et al.: Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers. Cancer *45*:40, 1980.
2. Alpern, G.A., and Dekker, A.: Fine needle aspiration cytology of the pancreas: An analysis of its use in 52 patients. Acta Cytol., *29*:873, 1985.
3. Baker, R.R., Pio Roda, C.L., and Lee, J.M.: Carcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. Johns Hopkins Med. J., *132*:212, 1973.
4. Banwo, O., Versey, J., and Hobbs, J.R.: New oncofetal antigen for human pancreas. Lancet *1*:643, 1974.
5. Bender, R.A., and Brennan, M.F.: The role of percutaneous liver biopsy in the pretreatment evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Am. J. Surg., *135*:207, 1978,
6. Bender, R.A., Weintraub, B.D., and Rosen, S.W.: Prospective evaluation of two tumor-associated proteins in pancreatic adenocarcinoma. Cancer *43*:591, 1979.
7. Benedict, K.T., Ferrucci, J.T., and Eaton, S.B.: Hypotonic duodenography: Current concepts in technique interpretation and clinical usefulness. Crit. Rev. Radiol. Sci., *1*:567, 1970.
8. Berg, J.W., and Connelly, R.R.: Updating the epidemiologic data on pancreatic cancer. Semin. Oncol., *6*:275, 1979.
9. Borgelt, B.B., Dobelbower, R.R., Jr., and Strubler, K.A.: Betatron therapy for unresectable pancreatic cancer: a preliminary report. Am. J. Surg., *135*:76, 1978.
10. Bornman, P.C., Harries-Jones, E.P., Tobias, R., et al.: Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of the pancreas. Lancet *1*:69, 1986.
11. Braasch, J.W., Rossi, R.L., and Watkins, E.: Pyloric and gastric preserving pancreatic resection: Experience with 87 patients. Ann. Surg., *204*:411, 1986.
12. Deleted.
13. Brandabur, J., Hofer, B., Kozarek, R., et al.: Cost and survival analysis: Operative versus nonoperative treatment of jaundice secondary to pancreatic cancer. Am. J. Gastroenterol., *81*:886, 1986.
14. Brooks, J.R.: Operative approach to pancreatic carcinoma. Semin. Oncol., *6*:357, 1979.
15. Brooks, J.R., and Culebras, J.M.: Cancer of the pancreas: Palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy? Am. J. Surg., *131*:516, 1976.
16. Brunschwig, A.: Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma—pancreatoduodenectomy. Surg. Gynecol. Obstet., *65*:681, 1937.
17. Buzby, G.P., Mullen, J.L., Matthews, D.C., et al.: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. Am. J. Surg., *139*:160, 1980.
18. Christoffersen, P., and Poll, P.: Preoperative pancreas aspiration biopsies. Acta Pathol. Microbiol. Scand., *212* (Suppl.):28, 1970.
19. Coffey, R.C.: Pancreato-enterostomy and pancreatectomy. Ann. Surg., *50*:1238, 1909.
20. Collins, J.J., Jr., Craighead, J.E., and Brooks, J.R.: Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. N. Engl. J. Med., *274*:599, 1966.
21. Copping, J., Willis, R., and Kraft, R.: Palliative chemical splanchnicectomy. Arch. Surg., *98*:418, 1969.
22. Corbishley, T.P., Greenway, B., Johnson, P.J., and Williams, R.: Serum ribonuclease in the diagnosis of pancreatic carcinoma and in monitoring chemotherapy. Clin. Chim. Acta *124*:225, 1982.
23. Crist, D.W., Sitzman, J.V., and Cameron, J.L.: Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. Ann. Surg., *206*:358, 1987.

24. Cubilla, A.L., and Fitzgerald, P.J.: Cancer of the pancreas (nonendocrine): A suggested morphologic classification. Semin. Oncol., *6*:285, 1979.
25. Cubilla, A.L., and Fitzgerald, P.J.: Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. Cancer Res., *35*:2234, 1975.
26. Cubilla, A.L., and Fitzgerald, P.J.: Pancreas cancer. *In* Sommers, S.C., and Rosa, P.P. (eds.): Pathology Annual. Part 1: Duct Cell Adenocarcinoma. East Norwalk, CT, Appleton-Century-Crofts, 1978, p. 241.
27. Cubilla, A.L., Fortner, J., and Fitzgerald, P.J.: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer *41*:880, 1978.
28. Cutherell, L., Wanebo, H.J., and Tegtmeyer, C.J.: Catheter tract seeding after percutaneous biliary drainage for pancreatic cancer. Cancer *57*:2057, 1986.
29. Dencker, H.: Symptomatology of resectable periampullary carcinoma. Acta Chir. Scand., *138*:613, 1972.
30. Denning, D.A., Ellison, E.C., and Carey, L.C.: Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. Am. J. Surg., *141*:61, 1981.
31. DiMagno, E.P., Malagelada, J.-R., Taylor, W.F., et al.: A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. N. Engl. J. Med., *297*:737, 1977.
32. Dobelbower, R.R., Jr.: The radiotherapy of pancreatic cancer. Semin. Oncol., *6*:378, 1979.
33. Dobelbower, R.R., and Milligan, A.J.: Treatment of pancreatic cancer by radiation therapy. World J. Surg., *8*:919, 1984.
34. Dreilling, D.A.: Secretion analysis: secretin testing in pancreatic cancer. J. Surg. Oncol., *7*:101, 1975.
35. Eaton, S.B., Fleischli, D.J., Pollard, J.J., et al.: Comparison of current radiologic approaches to the diagnosis of pancreatic disease. N. Engl. J. Med., *279*:389, 1968.
36. Ellison, E.C., Van Aman, M.E., and Carey, L.C.: Preoperative transhepatic biliary decompression in pancreatic and periampullary cancer. World J. Surg., *8*:862, 1984.
37. Ferrucci, J.T., Personal communication, 1987.
38. Ferrucci, J.T., Mueller, P.R., and Harbin, W.P.: Percutaneous transhepatic biliary drainage. Radiology *135*:1, 1980.
39. Ferrucci, J.T., Wittenberg, J., Margolies, M.N., and Carey, R.W.: Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. Radiology *130*:345, 1979.
40. Ferrucci, J.T., Wittenberg, J., Sarno, R.A., et al.: Fine needle transhepatic cholangiography: A new approach to obstructive jaundice. Am. J. Roentgenol., *127*:403, 1976.
41. Fitzgerald, P.J., Fortner, J.G., and Watson, R.C., et al.: The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. Cancer *41*:868, 1978.
42. Flanigan, D.P., and Kraft, R.O.: Continuing experience with palliative chemical splanchnicectomy. Arch. Surg., *113*:509, 1978. .
43. Forrest, J.F., and Longmire, W.P. Jr.: Carcinoma of the pancreas and periampullary region: A study of 279 patients. Ann. Surg., *189*:129, 1979.
44. Fortner, J.G.: Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites—tumor staging and results. Ann. Surg., *199*:418, 1984.
45. Fortner, J.G.: Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. Surgery *73*:307, 1973.
46. Fortner, J.G., Kim, D.K., Cubilla, A., et al.: Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. Ann. Surg., *186*:42, 1977.
47. Gambill, E.E.: Pancreatic and ampullary carcinoma: Diagnosis and prognosis in relationship to symptoms, physical findings, and elapse of time as observed in 255 patients. South. Med. J., *63*:1119, 1970.
48. Gelder, F., Reese, C., Moossa, A.R., et al.: Studies on an oncofetal antigen, POA. Cancer *42*:1635, 1978.
49. George, P., Brown, C., and Gilchrist, J.: Operative biopsy of the pancreas. Br. J. Surg., *62*:280, 1975.
50. Gilinsky, N.H., Bornman, P.C., Girdwood, A.H., and Marks, I.N.: Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in carcinoma of the pancreas. Br. J. Surg., *73*:539, 1986.
51. Gilsdorf, R.B., and Spanos, P.: Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. Ann. Surg., *177*:332, 1973.
52. Glantz, G., and Ozeran, R.S.: Role of gastroenterostomy in management of pancreatic carcinoma: Risk of duodenal obstruction after biliary bypass. Am. Surg., *32*:670, 1966.
53. Goldstein, H.M., Zornoza, J., Wallace, S., et al.: Percutaneous fine needle aspiration biopsy of pancreatic and other abdominal masses. Radiology *123*:319, 1977.
54. Gordis, L., and Gold, E.B.: Epidemiology of pancreatic cancer. World J. Surg., *8*:808, 1984.
55. Goyanes, A.D., Pack, G.T., and Bowden, L.: Cancer of the body and tail of the pancreas. Rev. Surg., *28*:153, 1971.
56. Grace, P.A., Pitt, H.A., and Longmire, W.P.: Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. Br. J. Surg., *73*:647, 1986.
57. Grace, P.A., Pitt, H.A., Tompkins, R.K., et al.: Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. Am. J. Surg., *151*:141, 1986.
58. Gudjonsson, B.: Cancer of the pancreas—50 years of surgery. Cancer *60*:2284, 1987.
59. Hall, T.J., Blackstone, M.O., Cooper, M.J., et al.: Prospective evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of periampullary cancer. Ann. Surg., *187*:313, 1978.
60. Halsted, W.S.: Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. Boston Med. Surg. J., *141*:645, 1899.
61. Hancke, S., Hohn, H.H., and Koch, F.: Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. S.G.&O., *142*:737, 1976.
62. Handley, W.S.: Pancreatic cancer and its treatment by implanted radium. Ann. Surg., *100*:215, 1934.
63. Haslam, J.B., Cavanaugh, P.J., and Stroup, S.L.: Radiation therapy in the treatment of irresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer *32*:1341, 1973.
64. Hatfield, A.R.W., Tobias, R., Terblanche, J., et al.: Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice: A prospective controlled clinical trial. Lancet *II*:896, 1982.
65. Hayes, D.H., Bolton, J.S., Willis, G.W., and Bowen, J.C.: Carcinoma of the ampulla of Vater. Ann. Surg., *206*:572, 1987.
66. Hermreck, A.S., Thomas, C.Y., IV, and Friesen, S.R.: Importance of pathologic staging in the surgical management of adenocarcinoma of the exocrine pancreas. Am. J. Surg., *127*:653, 1974.
67. Hessel, S.J., Siegelman, S.S., McNeil, B.J., et al.: A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology *143*:129, 1982.
68. Hicks, R.E., and Brooks, J.R.: Total pancreatectomy for ductal carcinoma. Surg. Gynecol. Obstet., *133*:16, 1971.
69. Hodes, P.J., Pendergrass, E.P., and Wristin, N.J.: Pancreatic ductal and Vaterian neoplasms: Their roentgen manifestations. Radiology *62*:1, 1954.
70. Holyoke, E.D., Douglas, H.O., Goldrosen, M.H., et al.: Tumor markers in pancreatic cancer. Semin. Oncol., *6*:347, 1979.
71. Hoover, H.C., Jr., and Ketcham, A.S.: Effect of fine-needle biopsy, incisional biopsy, and palpation on experimental metastasis formation. Surg. Forum *27*:110, 1976.
72. Hoover, H.C., Jr., Ryan, J.A., Anderson, E.J., et al.: Nutritional benefits of immediate postoperative jejunal feeding of an elemental diet. Am. J. Surg., *139*:153, 1980.
73. Hunt, V.C.: Surgical management of carcinoma of the ampulla of Vater and of the periampullary portion of the duodenum. Ann. Surg., *114*:570, 1941.
74. Ihse, I., Lilja, P., Arnesjö, B., and Bengmark, S.: Total pancreatectomy for cancer: An appraisal of 65 cases. Ann. Surg., *186*:675, 1977.
75. Isaacson, R., Weiland, L.H., and McIlrath, D.C.: Biopsy of the pancreas. Arch. Surg., *109*:227, 1974.
76. Jafri, S.Z., Aisen, A.M., Glazer, G.M., and Weiss, C.A.: Comparison of CT and angiography in assessing resectability of pancreatic carcinoma. Am. J. Radiol., *142*:525, 1984.
77. Jamieson, C., Burg, K.D., and Colapinto, N.O.: Evaluation of intraoperative biopsy of the pancreas. Can. J. Surg., *20*:546.
78. Jones, B.A., Langer, B., Taylor, B.R., and Girotti, M.: Periampullary tumors: Which ones should be resected? Am. J. Surg., *149*:46, 1985.
79. Kalser, M.H., Barkin, J.S., Redlhammer, D., et al.: Circulating carcinoembryonic antigen in pancreatic carcinoma. Cancer *42*:1468, 1978.
80. Kalser, M.H., and Ellenbert, S.S.: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch. Surg., *120*:899, 1985.
81. Kapur, B.M.L.: Pancreaticogastrostomy in pancreaticoduodenal resection for ampullary carcinoma: Experience in thirty-one cases. Surgery *100*:489, 1986.
82. Kawanishi, H., and Pollard, H.M.: Endoscopic evaluation of cancer of the pancreas. Semin. Oncol., *6*:309, 1979.
83. Kim, W.S., Barth, K.H., and Zinner, M.: Seeding of pancreatic carcinoma along the transhepatic catheter tract. Radiology *143*:427, 1982.
84. Koyama, K.K., Takagi, Y., Ito, K., and Sato, T.: Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. Am. J. Surg., *142*:293, 1981.

85. Levitt, R.G., Stanley, R.J., Sagel, S.S., et al.: Computed tomography of the pancreas: Three-second scanning versus 18-second scanning. J. Comput. Assist. Tomogr., *6*:259, 1982.
86. Lightwood, R., Reber, H.A., and Way, L.W.: The risk and accuracy of pancreatic biopsy. Am. J. Surg., *132*:189, 1976.
87. Longmire, W.P., Jr.: Cancer of the pancreas: Palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy. World J. Surg., *8*:872, 1984.
88. Longmire, W.P., Jr.: The technique of pancreaticoduodenal resection. Surgery *59*:344, 1966.
89. Lund, F.: Carcinoma of the pancreas—biopsy or not? Acta Chir. Scand., *135*:515, 1969.
90. Lurie, B.B., Lowenstein, M.S., and Zamcheck, M.: Elevated carcinoembryonic antigen levels and biliary obstruction. J.A.M.A., *233*:326, 1975.
91. Mackie, C.R., Bowie, J., Cooper, M.J., et al.: Prospective evaluation of gray scale ultrasonography in the diagnosis of pancreas cancer. Am. J. Surg., *136*:575, 1978.
92. Mackie, C.R., Cooper, M.J., Lewis, M.H., et al.: Nonoperative differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Ann. Surg., *189*:480, 1979a.
93. Mackie, C.R., Lu, C.T., Noble, H.G., et al.: Prospective evaluation of angiography in the diagnosis and management of patients suspected of having pancreatic cancer. Ann. Surg., *189*:11, 1979b.
94. Mahvi, D.M., Meyers, W.C., Bast, R.C., et al.: Carcinoma of the pancreas: Therapeutic efficacy as defined by a serodiagnostic test utilizing a monoclonal antibody. Ann. Surg., *202*:440, 1985.
95. Mann, F.C., and Kawamura, K.: Duodenectomy—an experimental study. Ann. Surg., *75*:208, 1922.
96. Martin, H.E., and Ellis, E.B.: Biopsy by needle puncture and aspiration. Ann. Surg., *92*:169, 1930.
97. McPherson, G.A.D., Benjamin, J.S., Hodgson, H.J.F., et al.: Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: The results of a controlled trial. Br. J. Surg., *71*:371, 1984.
98. Meade, R.H.: An Introduction to the History of General Surgery. Philadelphia, W.B. Saunders, 1968.
99. Moossa, A.R.: Investigative approaches to the problem of pancreatic cancer. Ann. R. Coll. Surg. Engl., *61*:100, 1979.
100. Moossa, A.R.: Reoperation for pancreatic cancer. Arch. Surg., *114*:502, 1979.
101. Moossa, A.R., and Levin, B.: Collaborative studies in the diagnosis of pancreatic cancer. Semin. Oncol., *6*:298, 1979.
102. Moossa, A.R., Scott, M.H., and Lavelle-Jones, M.: The place of total and extended total pancreatectomy in pancreatic cancer. World J. Surg., *8*:895, 1984.
103. Morrison, I.S.: A normal pancreatogram in three cases of pancreatic carcinoma. Med. J. Aust., *2*:329, 1977.
104. Mueller, P.R.: Interventional biliary radiology, a mindset. Sem. Intervent. Radiol., *2*:Preface, 1985.
105. Nalcase, A., Matsumoto, Y., Uchida, K., et al.: Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: Cumulative results in 57 institutions in Japan. Ann. Surg., *185*:52, 1977.
106. Oleaga, J.N., Ring, E.J., Freiman, D.B., et al.: Extension of neoplasm along the tract of a transhepatic tube. Am. J. Radiol., *135*:841, 1980.
107. Ona, F.V., Zamcheck, N., Dhar, P., et al.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of pancreatic cancer. Cancer *31*:324, 1973.
108. Oscarson, J., Stormby, N., and Sundgren, P.: Selective angiography in fine-needle aspiration cytodiagnosis of gastric and pancreatic tumors. Acta Radiol., *12*:737, 1972.
109. Oster, M.W., Gray, R., Panasci, L., and Perry, M.C.: Chemotherapy for advanced pancreatic cancer—a comparison of 5 FU, adriamycin, and mitomycin (FAM) with 5-FU, streptozotocin and mitomycin (FSM). Cancer *57*:29, 1986.
110. Pack, G.T., and McNeer, G.: Radiation treatment of pancreatic cancer. Am. J. Roentgenol., *40*:708, 1938.
111. Paloyan, D., and Simonowitz, D.: Carcinoembryonic antigen levels in pancreatic carcinoma. Am. Surg., *43*:410, 1977.
112. Park, C.D., Mackie, J.A., and Rhoades, J.E.: Pancreaticogastrostomy. Am. J. Surg., *113*:85, 1967.
113. Pitt, H.A., Cameron, J.L., Postier, R.G., and Gadatz, T.R.: Factors affecting mortality in biliary tract surgery. Am. J. Surg., *141*:66, 1981.
114. Pitt, H.A., Gomes, A.S., Lois, J.F., et al.: Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann. Surg., *201*:545, 1985.
115. Pliam, M.B., and ReMine, W.H.: Further evaluation of total pancreatectomy. Arch. Surg., *110*:506, 1975.
116. Pour, P., Wallcave, L., Gingell, R., et al.: Carcinogenic effect of N-nitroso(2-hydroxypropyl)(3-oxopropyl)-amine, a postulated proximate carcinogen in Syrian hamsters. Cancer Res., *39*:3828, 1979.
117. Priestley, J.T., Comfort, M.W., and Radcliffe, J. Jr.: Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma. Ann. Surg., *119*:211, 1944.
118. Rashleigh-Belcher, H.J.C., Russell, R.C.G., and Lee, W.R.: Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. Br. J. Radiol., *59*:182, 1986.
119. Reitermeier, R.J., Moertel, C.G., and Hahn, R.G.: Combination chemotherapy in gastrointestinal cancer. Cancer Res., *30*:1425, 1970.
120. ReMine, W.H., Priestley, J.T., Judd, E.S., et al.: Total pancreatectomy. Ann. Surg., *172*:595, 1970.
121. Reuben, A., and Cotton, P.B.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in carcinoma of the pancreas. Surg. Gynecol. Obstet., *148*:179, 1979.
122. Richards, G.E.: Possibilities of roentgen-ray treatment in cancer of pancreas. Am. J. Roentgenol., *9*:150, 1922.
123. Ross, D.E.: Cancer of the pancreas—a plea for total pancreatectomy. Am. J. Surg., *87*:20, 1954.
124. Ryan, D., Schapiro, R., and Warshaw, A.L.: Villous tumors of the duodenum. Ann. Surg., *203*:301, 1986.
125. Safi, F., Beger, H.G., Bittner, R., et al.: CA 19-9 and pancreatic adenocarcinoma. Cancer *57*:779, 1986.
126. Salik, J.O.: Pancreatic carcinoma and its early roentgenologic recognition. Am. J. Roentgenol., *86*:1, 1961.
127. Sarr, M.G., and Cameron, J.L.: Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. Surgery *91*:123, 1982.
128. Schultz, N.J., and Sanders, R.J.: Evaluation of pancreatic biopsy. Ann. Surg., *158*:1053, 1963.
129. Shapiro, T.M.: Adenocarcinoma of the pancreas: A statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. Ann. Surg., *182*:715, 1975.
130. Sharma, N.P., Gregg, J.A., Lowenstein, M.S., et al.: Carcinoembryonic antigen (CEA) activity in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinoma and pancreatitis. Cancer *38*:2457, 1976.
131. Shipley, W.U., Nardi, G.L., Cohen, A.M., et al.: Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma: A comparative study to surgical resection. Cancer *45*:709, 1980.
132. Siegel, J.H., and Snady, H.: The significance of endoscopically placed prostheses in the management of biliary obstruction due to carcinoma of the pancreas: Results of nonoperative decompression in 277 patients. Am. J. Gastroenterol., *81*:634, 1986.
133. Silverberg, E.: Cancer statistics. CA, *36*:9, 1986.
134. Smith, F.P., MacDonald, J.S., Schein, P.S., and Ornitz, R.D.: Cutaneous seeding of pancreatic cancer by skinny-needle aspiration biopsy. Arch. Intern. Med., *140*:855, 1980.
135. Smith, F.P., and Schein, P.S.: Chemotherapy of pancreatic cancer. Semin. Oncol., *6*:368, 1979.
136. Smith, R.: Cancer of the pancreas. J. Roy. Coll. Surg. Edinb., *23*:133, 1978.
137. Smith, R.C., Kneale, K., and Goulston, K.: In situ carcinoma of the pancreas. Aust. N.Z. J. Surg., *56*:369, 1986.
138. Solin, L., and Mohiuddin, M.: Subcutaneous seeding of pancreatic carcinoma along a transhepatic biliary catheter tract. Br. J. Radiol., *56*:883, 1983.
139. Suzuki, T., Kawabe, K., Nakayasa, A., et al.: Selective arteriography in cancer of the pancreas at a resectable stage. Am. J. Surg., *122*:402, 1971.
140. Telford, G.L., and Mason, G.R.: Pancreaticogastrostomy: Clinical experience with a direct pancreatic-duct-to-gastric-mucosa anastomosis. Am. J. Surg., *147*:832, 1984.
141. Tepper, J., Nardi, G., and Suit, H.: Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973—analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. Cancer *37*:1519, 1976.
142. Tepper, J.E., Wood, W.C., Cohen, A.M., et al.: Intraoperative radiation therapy. *In* DeVita, V.T., Hellman, S., and Rosenberg, S.A. (eds.): Important Advances in Oncology—1985. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1985, p. 226.
143. Tournut, R., Allan, B.J., and White, T.T.: Cancer, pancreatitis, and the detection of the isoenzymes of DNase, RNase, and amylase. Clin. Chim. Acta *88*:345, 1978.
144. Traverso, L.W., and Longmire, W.P.: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. S.G.&O., *146*:959, 1978.
145. Trimble, I.R., Parsons, J.W., and Sherman, C.P.: A one stage operation for the cure of carcinoma of the ampulla of Vater and the head of the pancreas. Surg. Gynecol. Obstet., *73*:711, 1941.
146. Tyler, U., Arnesjo, B., Lindberg, L.G., et al.: Percutaneous biopsy of carcinoma of the pancreas guided by angiography.

S.G.&O., *142*:737, 1976.
147. Van Heerden, J.A.: Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas: Whipple versus total pancreatectomy—an institutional perspective. World J. Surg., *8*:880:1984.
148. Van Heerden, J.A., ReMine, W.H., Weiland, L.H., et al.: Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Mayo Clinic experience. Am. J. Surg., *142*:308, 1981.
149. Walls, W.J., Gonzalez, G., Martin, N.C., et al.: B-scan ultrasound evaluation of the pancreas. Radiology *114*:127, 1975.
150. Warren, K.W., Braasch, J.W., and Thum, C.W.: Diagnosis and surgical treatment of carcinoma of the pancreas. Curr. Probl. Surg., *108*:3, 1968.
151. Warren, K.W., Choe, D.S., Plaza, J., et. al.: Results of radical resection for periampullary cancer. Ann. Surg., *181*:534, 1975.
152. Warren, K.W., and Jefferson, M.F.: Carcinoma of the exocrine pancreas. *In* Carey, L.C. (ed.): The Pancreas. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1973, p. 268.
153. Warshaw, A.L.: Personal communication, 1987.
154. Warshaw, A.L., and Gu, Z.Y.: Personal communication, 1987.
155. Warshaw, A.L., Lee, K.H., Wood, W.C., et al.: Sensitivity and specificity of serum ribonuclease in the diagnosis of pancreatic cancer. Am. J. Surg., *139*:27, 1980.
156. Warshaw, A.L., Tepper, J.E., and Shipley, W.U.: Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. Am. J. Surg., *151*:76, 1986.
157. Warshaw, A.L., and Torchiani, D.L.: Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. S.G.&O., *160*:1, 1985.
158. Whipple, A.O.: Pancreaticoduodenectomy for islet carcinoma. Ann. Surg., *121*:847, 1945.
159. Whipple, A.O.: Surgical treatment of carcinoma of the ampullary region and head of the pancreas. Am. J. Surg., *40*:260, 1938.
160. Whipple, A.O.: The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. Ann. Surg., *114*:612, 1941.
161. Whipple, A.O., Parson, W.B., and Mullins, C.R.: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann. Surg., *102*:763, 1935.
162. Wittenberg, J., Ferrucci, J.T., and Warshaw, A.L.: Contribution of computed tomography to patients with pancreatic adenocarcinoma. World J. Surg., *8*:831, 1984.
163. Wynder, E.L., Mabuchi, K., Maruchi, N., et al.: Epidemiology of cancer of the pancreas. J. Natl. Cancer Inst., *50*:645, 1973.
164. Yamaguchi, K., and Enjoji, M.: Carcinoma of the ampulla of Vater—a clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. Cancer *59*:506, 1987.
165. Yamamoto, R., Tatsuta, M., Noguchi, S., et al.: Histologic diagnosis of pancreatic cancer by percutaneous aspiration biopsy under ultrasonic guidance. Am. J. Clin. Pathol., *83*:409, 1985.
166. Yasuda, K., Tanaka, Y., Fujimoto, S., et al.: Use of endoscopic ultrasonography in small pancreatic cancer. Scand. J. Gastroenterol., *102*:9, 1984.
167. Zinninger, M.M.: Radical resection of duodenum and head of pancreas for carcinoma of ampulla of Vater: Repair of pancreatic fistula using Vitallium tube. Cincinnati J. Med., *23*:174, 1942.