

Cooke, José Alberto

Cáncer de cabeza de páncreas: alternativas quirúrgicas paliativas

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Doctor en Medicina**

Director: Araya, José María

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA



FACULTAD DE MEDICINA

**CÁNCER DE CABEZA DE PÁNCREAS:
ALTERNATIVAS QUIRÚRGICAS PALIATIVAS**

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

Sr. Médico JOSÉ ALBERTO COOKE

Director de Tesis: PROF. DR. JOSÉ MARÍA ARAYA

CÓRDOBA - 2006

HONORABLE COMISIÓN DE TESIS

PROF. DR. JOSÉ MARÍA FOSCARINI

PROF. DR. ESTEBAN TRAKAL

PROF. DR. RODOLFO BIELOCHEROVZKY

La Organización Mundial de la Salud definió que: cuidados paliativos consisten en la asistencia «activa total» de los pacientes con atención a sus necesidades físicas, emocionales y espirituales.

Los cuidados paliativos afirman la vida y consideran el morir como un «proceso normal», sin acelerarlo o posponerlo.

En los casos terminales, la acción debe estar orientada exclusivamente a aliviar el sufrimiento sin pretender prolongar una vida inútilmente.

Manifestaba García Castellanos:

*los cuidados paliativos implican:
curar a veces,
aliviar a menudo
y cuidar siempre*

DEDICATORIA

A mis padres, quienes me enseñaron que el estudio, el trabajo constante y la disciplina son el camino a seguir en toda actividad.

A Carolina, mi esposa, que me entendió, estimuló, y alentó para continuar. Su cariño y paciencia siempre estuvieron presentes y son pilares fundamentales en este camino.

A mis hijos, José, Ezequiel y Rodrigo, quienes son motivos de inspiración y me llenan de alegría todos los días. A ellos con todo mi cariño.

A mis hermanas Belén, Paula e Ivana, por ellas sé que, siempre, me sentiré entendido y acompañado.

AGRADECIMIENTOS

Al Director de Tesis

Al **Prof. José María Araya**, por sus enseñanzas en cirugía.

Transmite valores en lo ético, la honestidad, la responsabilidad y el compromiso que requiere cualquier actividad, para emprender un camino correcto. Con él tuve el privilegio de compartir casi toda mi vida de cirujano.

A la Comisión de Tesis

Al **Prof. José M. Foscarini**, quien me dio la posibilidad ejercer mi vocación docente desde muy joven en su cátedra. Su amistad, estímulo y aliento permanente me permitieron terminar con esta tarea.

Al **Prof. Esteban Trakal**, quien con su capacidad docente y su pragmatismo marcó un camino a lo largo de mi formación médica en esta Universidad.

Al **Prof. Rodolfo Bielohercovzky**, quien me transmitió siempre una visión positiva de la vida. Su amistad y su apoyo fueron un gran aporte para este trabajo.

Un especial agradecimiento:

Al **Prof. José A. García Castellanos (h)**. Con su rectitud, generosidad y afecto me transmitió el valor del estudio permanente y que, con esfuerzo y paciencia, en la vida todo se puede.

Al **Prof. Pedro Pérez Giménez**. Con su rica experiencia universitaria, me transmitió su entusiasmo y estimuló para continuar investigando las variantes terapéuticas en el cáncer de páncreas.

Mi reconocimiento

Al **Sr. Méd. Mario Luis Menso**, ex jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Córdoba.

Al **Sr. Méd. Carlos Sosa Gallardo**, Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Córdoba.

Al **Sr. Méd. Jorge Clariá**, amigo y compañero, con él me formé durante mi residencia médica .

Al **Dr. Lucas Carranza; Sra. Méd Sandra Andino y Sr. Méd. Gustavo Matus; Sra. Prof. Virginia Bustos y Sr. Alfredo Benito**.

A los Médicos y Residentes del **Servicio de Cirugía General del Hospital Córdoba**.

A los docentes de las **Cátedra de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba y Cátedras de Cirugía de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba**.

A todos aquellos que colaboraron en la confección de esta Tesis:

A mis pacientes, pasados, presentes y futuros, destinatarios finales de este esfuerzo.

Resumen

Se presenta en este Trabajo de Tesis:

Una cuadro de situación, de las pocas posibilidades de llegar a un **diagnóstico temprano** para el tratamiento quirúrgico con fines curativos del cáncer de cabeza de páncreas

Las opciones actuales en el diagnóstico correcto y así poder **estadificar** la enfermedad, para plantear **plan terapéutico** adecuado a cada paciente.

Un análisis de las diferentes técnicas **quirúrgicas paliativas**, comparándolas entre ellas, además de evaluarlas con técnicas resectivas y minimamente invasivas; sus beneficios y resultados.

Un examen completo de nuestros pacientes, material y método, resultados; analizados por el **método estadístico**.

Las conclusiones, que son **propuestas** para el manejo de esta patología en nuestro medio, que servirán de discusión y debate entre los profesionales que se dedican a tratar esta patología

Summary

This Thesis deals with:

A situation appraisal, outlining the few possibilities of getting to an **early diagnosis** for the surgical treatment with curative aims of pancreatic head cancer

The current options in the correct diagnosis so as to grade the stage of the illness and therefore device the adequate **therapeutic procedures** for each patient .

An analysis of the different **palliative surgical** techniques a comparison among them, as well as an assessment with resection techniques and minimally invasive techniques; their benefits and results.

A complete medical check-up of our patients; material and method used; results, analyzed by the **statistical method**.

The conclusions, which are the **proposals** for the handling of this pathology in our means and which would allow for discussion and debate among the professionals who deal with this pathology.

Índice general

PORTADA	I
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	V
RESUMEN	VII
SUMMARY	VIII
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN	1
Objetivos	4
Capítulo 2: ANATOMÍA QUIRÚRGICA	5
Anatomía Quirúrgica	6
Anatomía topográfica	6
Consideraciones anatómicas del páncreas y la vía biliar	16
Consideraciones de la vía excretora del páncreas	16
Capítulo 3: BIOLOGÍA MOLECULAR	18
Capítulo 4: ANATOMÍA PATOLÓGICA	22
Capítulo 5: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ANÁLISIS QUÍMICOS	32
Semiología	33
Estudios de laboratorio	35
Capítulo 6: DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES	37
Capítulo 7: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	53
Tratamiento Quirúrgico	54
Opciones quirúrgicas	56
Otras alternativas	57
Capítulo 8: MATERIAL Y MÉTODOS	60
Capítulo 9: RESULTADOS	66
Capítulo 10: DISCUSIÓN	76
Capítulo 11: CONCLUSIONES	96
Capítulo 12: BIBLIOGRAFÍA	99

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN

Introducción

El cáncer de páncreas es una enfermedad que aún hoy, a comienzos del siglo XXI, tiene un pronóstico sombrío.^(5, 171, 183, 201)

Ocupa el cuarto lugar como causa de muerte en USA en varones y quinta en mujeres. Numerosas son las causas por la que estos pacientes cuando llegan al médico padecen de una enfermedad incurable. Sólo el 2% sobrevivirá a los 5 años.^(10, 11, 26, 55, 64, 68, 69, 81, 92)

Desde que Whipple^(190, 191) en 1935 describiera la técnica de la resección de los tumores de cabeza de páncreas, la duodeno-pancreatectomía-cefálica DPC. múltiples fueron las variantes quirúrgicas empleadas como así los resultados obtenidos, con una mortalidad postoperatoria del 40% y una morbilidad del 60%, lo que hizo que numerosos cirujanos abandonasen esta técnica.^(163, 164, 165, 170)

En 1970, Crile⁽⁴³⁾ preconiza que la única forma de ayudar a estos pacientes era la realización de derivaciones biliares paliativas.

Hasta nuestros días, la cirugía ha sido el método elegido por la mayoría de los cirujanos, sin embargo los resultados tampoco fueron alentadores por lo que otros métodos alternativos fueron descriptos: quirúrgicos, radiológicos, endoscópicos, quimioterápicos, radioterápicos.^(24, 41, 86, 177)

En la década del '70 debido a la alta mortalidad post duodenopancreatectomía cefálica (DPC) varios autores sugirieron abandonar esta cirugía⁽³⁾. Sin embargo, en la década del 80 numerosas publicaciones informaban una supervivencia del 15% a los 5 años, y bajo índice de mortalidad, pero sólo se podía realizar en el 15% de los pacien-

tes con CA de cabeza de páncreas.^(129, 131, 147)

Durante las últimas dos décadas se han realizado numerosos avances en la estadificación preoperatoria.

El desarrollo de técnicas radiológicas por imágenes como la tomografía abdominal helicoidal (TACH), la eco-endoscopia, la colangiografía por resonancia magnética nuclear, también la vía endoscópica retrógrada hasta la cirugía laparoscópica, han permitido con métodos mínimamente invasivos determinar la reseabilidad del tumor, obviando la necesidad de una exploración quirúrgica.⁽¹⁰⁸⁾

El 80-90% de los pacientes con cáncer de páncreas no son candidatos a la resección quirúrgica con propósito curativo; probablemente la única posibilidad de obtener una mejor calidad de vida. La paliación que ocupa un rol decisivo en el tratamiento de esta enfermedad.^(8, 38, 39, 204)

En la actualidad, la verdadera discusión se centra en cuál es el mejor método paliativo a emplear y no a quienes se les deben aplicar.⁽⁴³⁾

Objetivos

Objetivos generales

- Determinar en el adenocarcinoma de cabeza de páncreas cuál es la alternativa paliativa quirúrgica más conveniente para los pacientes en los que no está indicada la D.P.C. con carácter curativo.
- Comparar los resultados con otros tratamientos alternativos: endoscópicos, percutáneos, quimio y radioterapia.
- Finalmente evaluar los diversos métodos para eliminar el dolor.

Objetivos específicos

- 1) Realizar una puesta al día del tema.
- 2) Mostrar nuestra experiencia personal y la de nuestro medio.
- 3) Analizar y evaluar los resultados para formular un juicio adecuado.

Capítulo 2: ANATOMÍA QUIRÚRGICA

Anatomía Quirúrgica

Morfología

El páncreas se encuentra transversalmente por delante de los grandes vasos prevertebrales, desde el duodeno hasta el bazo. Esta situación corresponde a L1-L2 y su dirección es ligeramente oblicua hacia arriba y a la izquierda.

El páncreas mide en promedio entre 20 a 25 cm. de largo, su altura es de 7 cm. a nivel de la cabeza, de 4 cm. en la cola; su espesor es de 2 cm.

Está dividido en 5 partes: La cabeza, el istmo, el cuerpo, la cola, y el proceso unciforme o gancho que es una prolongación de la cabeza.

La región cefálica se sitúa a la derecha de los vasos mesentéricos superiores, el istmo adelante, el cuerpo y cola a la izquierda, y el proceso uncinado se extiende hacia atrás de los mismos.

Anatomía topográfica

Cabeza de páncreas: se encuentra en íntimo contacto con el duodeno, salvo la primera porción duodenal que es intraperitoneal, el resto del duodeno-páncreas es extraperitoneal.

La unión con el istmo está marcada por una pequeña depresión que corresponde al trayecto de la arteria gastroduodenal y, por detrás, por una línea virtual que va desde la vena porta a la vena mesentérica superior.

La cara anterior está cubierta por el mesocolon transversal que es muy corto, lo que explica la cercanía entre el duodeno, el colon y el páncreas.

El proceso uncinado se desprende del borde inferior se dirige transversalmente de derecha a izquierda pasa por detrás de la vena porta y de los vasos mesentéricos, y por delante de la aorta y la vena cava inferior. La longitud es variable, pero puede llegar a sobrepasar la arteria mesentérica superior a la izquierda.

Por detrás, la cabeza se relaciona con: la vena cava inferior, el borde interno del riñón derecho, el uréter derecho, los vasos renales derechos, los vasos genitales.

El colédoco se ubica en la cara posterior en una ligera depresión, cubierta por tejido pancreático.

Istmo pancreático: mide de 1.5 a 2 cm. Su límite derecho está representado por la arteria gastroduodenal que da origen en este lugar al nacimiento de la arteria pancreaticoduodenal superior y anterior. El límite izquierdo con el cuerpo del páncreas es impreciso. Está situado a la altura de la primera vértebra lumbar, entre el tronco celíaco por arriba y la arteria mesentérica por abajo, detrás encontramos la vena porta formada por la confluencia de las venas mesentéricas superior e inferior y la vena esplénica.

Cuerpo pancreático: está situado a la altura de la primera vértebra lumbar, los límites a la derecha con el istmo y, a la izquierda, con la cola son imprecisos. Por detrás existe una fascia que se origina del mesogastrio posterior y está relacionado de derecha a izquierda: a la aorta con el origen de la arteria mesentérica superior, al pilar diafragmático izquierdo, al pedículo renal izquierdo, a la glándula suprarrenal izquierda y riñón izquierdo.

El borde superior del cuerpo pancreático está próximo al tronco celíaco con la arteria hepática común a la derecha y a la izquierda con los vasos esplénicos que se encuentran situados sobre la cara posterior del páncreas. La vena esplénica se sitúa debajo de la arteria y camina transversalmente sobre la cara posterior del páncreas. A nivel del borde inferior del páncreas emergen los vasos mesentéricos superiores.

Cola pancreática: es la parte móvil que se sitúa a la altura de D12 y la extremidad se aproxima al bazo y entra en contacto con éste en su hilio en el 30% de los pacientes. La separación con el cuerpo no es precisa, está recubierta de peritoneo tanto en su cara anterior y posterior. La cola del páncreas se encuentra en íntimo contacto con los vasos esplénicos que se sitúan a nivel de la cara posterior y pasan hacia delante entre las dos hojas del ligamento pancreático-esplénico. La cara posterior está en contacto con el riñón izquierdo y el colon transversal.

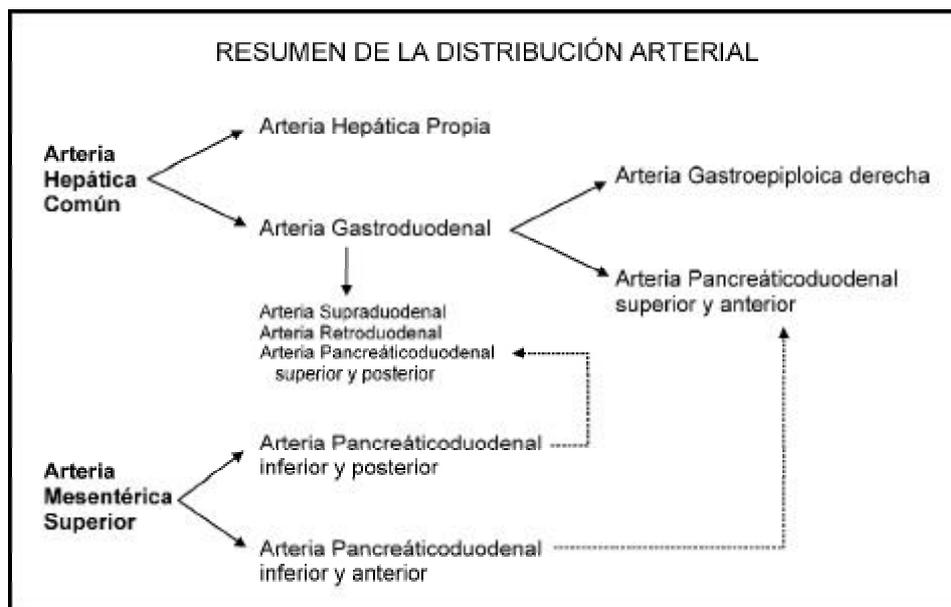
Vasos pancreáticos

A pesar de las importantes variaciones que encontramos en la vascularización del páncreas, existe una disposición bastante regular. Típicamente el páncreas recibe dos vasos provenientes de la arteria gastroduodenal, dos de la mesentérica superior y un collarete de la esplénica, de la hepática o del tronco celíaco; de manera general la cabeza está más vascularizada que el cuerpo y la cola.

Arterias:

El block duodenopancreático está irrigado por dos arcadas vasculares, una anterior y otra posterior dependientes hacia arriba de la gastroduodenal y hacia abajo de la mesentérica superior. La arteria gastroduodenal nace de la arteria hepática común

cerca del nivel de la unión piloroduodenal, su trayecto es de 3 a 4 cm. y se bifurca a nivel del borde inferior de la primera porción del duodeno, dando nacimiento a la arteria pancreaticoduodenal anterior y superior y la arteria gastroepiploica derecha. Justo antes de esta bifurcación nacen la arteria supraduodenal y retroduodenal que contribuyen a la vascularización de la primera porción del duodeno. La arteria pancreaticoduodenal anterior y superior, después de un corto trayecto sobre la cara anterior del páncreas se dirige hacia la cara posterior insinuándose entre el duodeno y el páncreas para unirse con la pancreaticoduodenal inferior y anterior ramas de la mesentérica superior. Ella da alrededor de 8 a 10 ramas al duodeno y 1 a 3 ramas destinadas al yeyuno proximal así como numerosos vasos al páncreas, que penetran en la glándula para anastomosarse con las ramas homólogas provenientes de la pancreaticoduodenal inferior y posterior.



Cerca del borde superior del duodeno nace la arteria pancreaticoduodenal posterior y superior que se dirige por la concavidad superior-interna hacia la cara posterior de la cabeza. En ese trayecto cruza al colédoco para anastomosarse con la arteria pancreaticoduodenal posterior e inferior.

Las arterias pancreáticoduodenales inferiores nacen frecuentemente de un tronco común con la primera arteria yeyunal a nivel del borde izquierdo de la arteria mesentérica superior debajo del istmo; este tronco se divide enseguida en brazos posteriores y anteriores a la cabeza del páncreas y se dirigen hacia sus homólogas superiores.

Las anastomosis entre las arterias pancreáticoduodenales superiores e inferiores forman dos arcadas vasculares que dan no solamente ramas a la glándula pancreática sino también al duodeno. Por esto se explica que no se puede realizar o practicar una duodenopancreatectomía cefálica sin duodenectomía, porque la interrupción de estos vasos trae aparejada una isquemia intestinal.

La arteria pancreática dorsal es retroístmica, nace lo más frecuentemente de la arteria esplénica a dos centímetros de su origen, pero puede igualmente nacer de la hepática, de la mesentérica superior o del tronco celíaco. Esta arteria termina en la cara posterior del páncreas en una rama derecha que se anastomosa con la pancreáticoduodenal superior y anterior formando la arcada anastomótica de Kirk que existe en más del 50% de los casos y en una rama izquierda (llamada arteria transversa) que se anastomosa con la arteria pancreática inferior.

La arteria pancreática inferior nace de la arteria mesentérica superior por debajo del borde inferior del istmo y se dirige hacia la cola, pudiendo anastomosarse con la arteria esplénica (arteria pancreática magna).

Anomalías arteriales: son numerosas y conciernen a las arterias hepática, cólica media y los vasos pancreáticos.

Arteria hepática común: en aproximadamente el 5% de los individuos nace

de la mesentérica superior. Ella recorre el cuerpo y el istmo del páncreas y pasa detrás de la vena porta. Toda ligadura accidental de este vaso puede ocasionar no sólo una isquemia hepática sino una duodenal.

Arteria hepática derecha: la existencia de una arteria hepática derecha naciendo de la arteria mesentérica superior constituye la anomalía más frecuente y se da en uno de cada cinco sujetos. Puede nacer arriba cerca del origen de la mesentérica o abajo en el borde inferior del istmo pancreático. Su trayecto es habitualmente retropancreático. A nivel del pedículo hepático es anterior o a veces retroportal. En un 10% de casos esta arteria representa el único aporte arterial al hígado.

Arteria hepática izquierda: puede nacer del borde derecho de la arterial mesentérica superior o de la arteria gastroduodenal. Se encuentra esta anomalía en el 20% de los casos.

Arteria cólica media: el colon transversal es normalmente irrigado a partir de la mesentérica superior que da a la cólica derecha. Estas arterias forman parte de la arcada de Riolo. La arteria cólica media puede nacer de la pancreática dorsal o de la arteria pancreatoduodenal inferior. Existe riesgo de una isquemia colónica si esta arteria es interrumpida durante una duodenopancreatectomía.

Vasos pancreáticos: numerosas variantes son posibles, las dos arterias pancreatoduodenales superiores pueden nacer de un tronco común de la arteria gastroduodenal. Las dos arterias pancreatoduodenales inferiores pueden nacer de un tronco común de la arteria mesentérica superior. La rama anterior puede provenir de una arteria yeyunal o de la cólica media. Todas estas anomalías arteriales constituyen un peligro en el curso de una exéresis del páncreas por lo que una arteriografía preoperatoria constituye una precaución útil antes de toda pancreatectomía.

Venas

De una manera general éstas acompañan a las arterias, pero se sitúan más superficialmente que ellas. El drenaje venoso del páncreas se realiza en la vena porta, esplénica y la mesentérica superior.

Los grandes troncos venosos:

Vena porta: detrás del istmo del páncreas se sitúa la confluencia portal, a este nivel la vena porta tiene un diámetro de 0,9 cm y está formado por la convergencia de la vena esplénica y la vena mesentérica superior. Se sitúa delante de la vena cava, a la derecha se encuentra la vía biliar, a la izquierda la arteria hepática, estos dos elementos en un plano más anterior.

Vena mesentérica superior: ella está formada por la unión de un tronco venoso derecho que recibe las venas tributarias del yeyuno distal, del ileon y del colon ascendente y de un tronco venoso izquierdo que drena al yeyuno proximal. El segmento preduodenal de la vena mesentérica superior recibe:

Por su borde derecho a:

- 1- la vena ileocólica,
- 2- el tronco gastrocólico de Henle, y
- 3- la vena pancreático duodenal anterior e inferior.

Por su borde izquierdo recibe a:

- 1- las venas yeyunales, y
- 2- la vena mesentérica inferior.

Vena esplénica: está formada por la confluencia de numerosos brazos esplénicos, 2 a 6, a unos 3 ó 4 cm del hilio esplénico. Va por abajo y detrás de la arteria esplénica y está ensanchada en una depresión situada a nivel del borde posterior del páncreas córporo-caudal. La vena gastroepiploica izquierda desemboca en la vena esplénica y ésta se une a la vena mesentérica superior detrás del istmo del páncreas.

Vena mesentérica inferior: participa de una manera variable de la constitución del tronco porta. En un tercio de los casos desemboca a nivel de la unión de la vena mesentérica superior con la vena esplénica; en un tercio de los casos desemboca en la vena esplénica cerca de su terminación y en otro tercio de los casos desemboca en la vena mesentérica superior.

Drenaje venoso del páncreas: la cara posterior de la cabeza está drenada por la vena pancreática duodenal posterior y superior que desemboca en el borde derecho de la vena porta. La resección de esta vena representa un punto importante en la liberación mesentérico portal. La vena pancreátoduodenal posterior e inferior es de menor calibre, se la encuentra a lo largo del proceso uncinado y desemboca en la vena mesentérica superior. Existen frecuentemente dos a tres pequeñas venas del proceso unciforme que desembocan en la cara posterior de la vena porta, importantes en la liberación del páncreas retro portal.

La cara anterior de la cabeza del páncreas está drenada por la vena pancreátoduodenal anterior y superior que desemboca en el tronco gastrocólico de Henle y éste en la vena mesentérica superior. Este tronco venoso muy corto recibe a veces a la vena pancreátoduodenal anterior y superior, la vena gastroepiploica derecha debe ser ligada y seccionada con precaución, porque una mala ligadura trae una hemorragia venosa difícil de cohibir. La vena pancreátoduodenal anterior e inferior desemboca en la vena mesentérica superior entre el tronco de Henle y el tronco ileocólico.

El páncreas caudal está drenado por varias pequeñas venas que desembocan en la vena esplénica y otras en la gastroepiploica izquierda.

El drenaje venoso del istmo está dado por dos pequeñas venas que desembocan en la cara posterior del istmo.

Anomalías venosas: la vena porta puede presentar anomalía en su constitución y en su trayecto:

- 1- La convergencia de las tres venas de origen: mesentérica superior, la vena esplénica y la vena mesentérica inferior es variable.
- 2- Puede estar situada delante del duodeno, eventualidad muy rara.
- 3- Puede desembocar en la vena cava superior o presentar una estenosis congénita.

Linfáticos del páncreas

A pesar de las numerosas descripciones anatómicas, la terminología y la clasificación de los ganglios pancreáticos varía; pero ellas ponen en evidencia las numerosas conexiones entre los diferentes grupos ganglionares de la cabeza y del resto del páncreas, lo que indica que los límites oncológicos de una exéresis pancreáticas han variado a resecciones mayores basados en la extensión linfoganglionar.⁽¹⁷⁾

La parte superior de las caras anterior y posterior de la cabeza se drenan al grupo ganglionar suprapancreático situado a lo largo del borde superior del páncreas.

La parte inferior de la cara anterior y posterior de la cabeza se drena a los ganglios situados a nivel del borde inferior de la cabeza y del cuerpo; éstos

frecuentemente se conectan con el grupo mesentérico superior y lateroaórtico izquierdo.

A nivel de la cara anterior de la cabeza, la linfa toma dos direcciones: una ascendente hacia los ganglios retro e infrapilóricos del pedículo hepático y otra descendente hacia los ganglios mesentéricos situados entre la arteria y la vena mesentérica superior, y hacia los ganglios situados a nivel del borde izquierdo de la arteria mesentérica superior.

A nivel de la cara posterior de la cabeza el drenaje se hace por la lámina —-retroportal hacia los ganglios celíacos o los intercavaoórticos.

El páncreas córporo-caudal se drena esencialmente hacia los ganglios del hilio esplénico. Numerosas conexiones existen entre éstos y los ganglios de la cabeza.

Un sistema valvular linfático permite el drenaje pancreático hacia los vasos duodenales, pero no ocurre lo inverso.

Nervios Pancreáticos

El páncreas recibe inervación simpática (nervios esplácnicos), y parasimpática (nervio vago derecho).

El nervio esplácnico mayor resulta de la reunión de ramas que surgen de los ganglios torácicos T5 a T9 y algunas veces a T10.

El nervio esplácnico menor está formado por ramas de T10 a T11.

El nervio vago derecho se localiza cerca de la curvatura menor con una rama posterior gástrica y una rama celíaca.

El plexo celíaco (solar) se sitúa a ambos lados de la aorta, alrededor del tronco celíaco. Los ganglios semilunares son los elementos más importantes: ellos miden alrededor de 15 mm de diámetro. Los nervios esplácnicos con algunas fibras vagales forman la tradicional asa de Wisberg.

La inervación del páncreas es entonces doble: el aporte parasimpático controla las secreciones exócrinas y endócrinas y ellas son inhibidas por el simpático. El dolor es principalmente conducido por el nervio esplácnico mayor.

Consideraciones anatómicas del páncreas y la vía biliar

La cabeza del páncreas, el colédoco y el duodeno forman un todo inseparable. Sus relaciones y su vascularización hacen imposible la exéresis de la cabeza del páncreas sin involucrar al mismo tiempo al duodeno y la parte distal de las vías biliares. El colédoco se dirige hacia la cara posterior de la cabeza del páncreas desde su borde superior hasta el punto de penetración en la pared posterior de la segunda porción del duodeno y luego hacia abajo y a la derecha. Está vascularizado por la arteria pancreático duodenal posterior y superior. Se deben tener en cuenta ciertos tipos de anomalías (malformaciones en la unión pancreato coledociana), como lo señala Hunerbein.⁽⁸³⁾

Consideraciones de la vía excretora del páncreas

El Wirsung nace cerca de la extremidad de la cola de la glándula y atraviesa todo el cuerpo y la cabeza. Él está situado más cerca de la cara posterior que de la

anterior y del borde superior que del borde inferior. Este conducto recibe alrededor de quince canales accesorios; el conducto más importante drena el proceso unciforme.

El canal de Santorini de menor calibre, 1 a 2 mm, drena la parte posterosuperior de la cabeza y termina a nivel de la papila menor duodenal, situada medio centímetro más alto o en el Wirsung.

Capítulo 3: BIOLOGÍA MOLECULAR

Biología molecular

Análisis de la genética molecular del adenocarcinoma pancreático

A pesar del hecho de que el adenocarcinoma pancreático es una de las causas más comunes de muerte por cáncer, poco se conoce de las alteraciones genéticas en estos tumores. Una de las razones es que estos tumores usualmente son diagnosticados en estadios tardíos de tumorigenesis. Esto, junto con el curso clínico agresivo, severamente limita el número de especímenes resecados disponibles para investigación. También los adenocarcinomas pancreáticos característicamente exhiben una exuberante respuesta desmoplástica del huésped, resultando en una alta mezcla de células no neoplásicas dificultando el análisis molecular genético de las muestras de tumores primarios. Finalmente, los patrones familiares de adenocarcinoma pancreático usualmente no comprometen edades tempranas de comienzo, alta penetrancia o grado extensivo.

Fue posible circunscribir algunos de estos problemas por el desarrollo de un modelo xeno-injerto de adenocarcinoma pancreático. El ADN extraído de xeno-injertos de carcinoma pancreático son apareados con los tejidos normales correspondientes de los pacientes, proveyendo una posibilidad para el estudio de cambios moleculares en esta neoplasia.^(42, 87, 112, 118, 169, 173)

El compromiso de los genes conocidos en adenocarcinoma pancreático

Aunque la lista de oncogenes experimentales es imprevisiblemente larga, sólo unos pocos de ellos han sido involucrados en las neoplasias humanas. Entre los tumores sólidos, tales como carcinomas pancreáticos, la proteína G y el gen RET han sido demostrados de estar activados. En oposición a los genes tumorales supresores, actualmente su número es menor a diez. Las alteraciones en estos genes han sido

identificadas en una amplia variedad de tumores humanos. Los genes MMR son relativamente nuevos en la investigación del cáncer, pero su compromiso en los tumores particulares ha sido recientemente establecido.

PRINCIPALES ONCOGENES^(38, 87, 198)

K-ras	p53	p16
DCC	RB1	APC
MMR genes		

K-ras

Las mutaciones en el gen K-ras han sido identificadas en el 85% de los 450 carcinomas estudiados. Las mutaciones son puntos mutacionales activados que están confinados tanto al codon 12 ó 13 del gen. Las mutaciones del K-ras también han sido identificadas en lesiones hiperplásicas de los ductos pancreáticos, en cerca del 70% de los casos reportados. Las hiperplasias ductales con evidencia de mutaciones K-ras fueron derivadas de pacientes con adenocarcinoma pancreático como así también de pacientes con pancreatitis crónica. Esto sugirió que estas hiperplasias son neoplásicas y están probablemente presentes en lesiones precursoras tempranas de adenocarcinoma pancreático. La ocurrencia de mutaciones K-ras en carcinoma pancreático, sugiere un importante, casi imprescindible rol para este gen en la tumorigénesis de esta neoplasia. El compromiso frecuente de mutaciones K-ras distinguen el carcinoma pancreático de otros carcinomas, en los que la frecuencia de las mutaciones varía de virtualmente ausente a un máximo de alrededor del 50%.⁽¹⁹⁸⁾

p53

El gen supresor-tumoral p53 puede ser el gen más comúnmente mutado en los tumores humanos. El locus p53 del cromosoma 17p13 está sólo en regiones tu-

morales que muestran una alta frecuencia de pérdida alélica. De cien carcinomas pancreáticos el 50% o más de los tumores tenían alteraciones p53.

p16

El gen p16 (también llamado p16INK4, CDK41, CDKN2, o MTS1), propuestos como un blanco de mutaciones genéticas del cromosoma 9p21, exhibe pérdida alélica frecuente en una variedad de tipos tumorales. En el carcinoma pancreático, el p16 es conocido de estar involucrado como así también por las delecciones homocigotas.

DCC

En el carcinoma pancreático, el cromosoma 18q está deleccionado en el 90% de los tumores. El análisis por la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa reveló un descenso en la expresión génica del DCC en 7 de los 12 tejidos del carcinoma pancreático primario, y en 8 de 11 líneas celulares del carcinoma pancreático (65% global).

RB1

El gen RB1 es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 13q14. Datos recientes sugieren que otro gen supresor tumoral (BRCA2) está localizado en el 13q12, involucrado en el carcinoma de mama y pancreático.

Capítulo 4: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Anatomía Patológica

La mayoría de los tumores pancreáticos exócrinos son tanto adenocarcinoma ductal o una de sus variantes (adenocarcinoma mucinoso no quístico, adenocarcinoma escamoso, etc.) Los carcinomas son sólidos y usualmente ocurren en la cabeza del páncreas. Otros tumores sólidos menos comunes incluyen al carcinoma celular acinar y el pancreatoblastoma. Los tumores serosos y mucinosos quísticos, junto con los sólidos pseudopapilares y mucinosos intraductales papilares, representan aproximadamente el 6% de todos los tumores exócrinos epiteliales. En oposición a la mayoría del grupo de carcinomas sólidos, los tumores quísticos se caracterizan por un pronóstico significativamente favorable, no sólo las formas borderline sino también las malignas. Los tumores primarios no epiteliales tales como sarcomas y linfomas malignos son extremadamente raros.^(136, 156)

La clasificación y la nomenclatura usada están basadas en lo publicado por la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁷⁵⁾

Los tumores mucinosos quísticos y papilares intraductales son clasificados de acuerdo a su desarrollo biológico dentro de los tumores benignos, tumores borderline (o tumores de potencial maligno incierto), y tumores malignos.

Examen microscópico

Tipo histológico

1. Tumor del páncreas exócrino
 - Cistoadenoma seroso
 - Cistoadenoma mucinoso
 - Adenoma mucinoso papilar intraductal
 - Teratoma quístico maduro
 - Tumor quístico mucinoso con displasia moderada
 - Tumor mucinoso y papilar intraductal con displasia moderada
 - Tumor sólido pseudopapilar

2. Adenocarcinoma ductal

- Carcinoma mucinoso no quístico- Carcinoma de células en “anillo de sello”
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado)
- Carcinoma mixto, ductal-endócrino

3. Tumor de células gigantes similares a osteoclastos

4. Cistoadenocarcinoma mucinoso

- No invasor
- Invasor

5. Cistoadenocarcinoma mucinoso papilar intraductal

- No invasor
- Invasor (carcinoma mucinoso papilar)

6. Carcinoma de células acinares

- Cistoadenocarcinoma de células acinares
- Carcinoma mixto, acinar-endocrino
- Pancreatoblastoma
- Carcinoma sólido pseudopapilar

7. Tumores del páncreas endocrino

- Adenoma bien diferenciado
- Insulinoma
- Adenoma no funcionante

8. Tumor bien diferenciado no angioinvasor

- Insulinoma
- Gastrinoma
- Vipoma
- Glucagonoma
- Somatostatina
- Tumor no funcionante

9. Carcinoma poco diferenciado de células pequeñas

- Funcionante
- No funcionante

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma ductal (adenocarcinoma de células de origen ductal) contabiliza cerca del 80-90% de los tumores malignos del páncreas exócrino. Su etiología es compleja y probablemente multifactorial, aunque el tabaquismo y un alto consumo dietario de grasas parecen importantes. La mayoría ocurre en pacientes por encima

de los 50 años de edad con una relación masculino-femenina de 1.5:1.0. Los casos familiares son raros, pero el carcinoma pancreático ductal puede ocurrir en las llamadas “familias cancerosas”. En los dos tercios de los casos, el tumor involucra la cabeza del páncreas, causando obstrucción de la vía biliar con ictericia y oclusión del principal conducto pancreático ocasionando una pancreatitis obstructiva. En el tercio restante de los casos, el tumor se encuentra en el cuerpo, en el cuello, en el proceso uncinado o en sitios combinados, y estos pacientes a menudo presentan dolor y pérdida de peso o metástasis hepáticas de primario “oculto”. El crecimiento del adenocarcinoma ductal no está delimitado por un borde anatómico y, por lo tanto, rápidamente involucra tejidos extrapancreáticos. Esto explica porque a pesar de la localización del tumor, la mayoría de los pacientes tienen evidencia de al menos diseminación local al momento del diagnóstico y la cirugía.

Los tejidos involucrados están determinados por la localización del tumor en el páncreas, tanto proximal o distal. Ello incluye el canal biliar, duodeno y retroperitoneo, estómago, colon, bazo y glándula suprarrenal izquierda en el caso del carcinoma del cuerpo y cuello. La diseminación linfática a los diferentes grupos ganglionares peripancreáticos es común, la topografía precisa también depende de la localización anatómica del crecimiento primario. El compromiso de los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo en el ligamento hepatoduodenal por encima del tronco celíaco) se encuentra en cerca del 50% de los casos, y el compromiso yuxtarrregional, principalmente nódulos linfáticos paraaórticos cercano al 10%. Las metástasis hepáticas son frecuentes por vía sanguínea. Las metástasis a pulmón, pleura y hueso se ven sólo en los estadios avanzados, particularmente con los tumores del cuerpo y cuello; las metástasis cerebrales no son comunes.

La recurrencia local tumoral es común luego de la resección quirúrgica y es uno de los factores determinantes de la sobrevida.

El adenocarcinoma ductal en la cabeza del páncreas es generalmente un tumor sólido y pobremente demarcado, duro y de color blanco-amarillento a gris, a menudo con un diámetro aproximado de 2-5 cm. La hemorragia, necrosis y cambios quísticos no son comunes, excepto en los grandes cánceres.

En oposición a los especímenes de la cabeza del páncreas, el adenocarcinoma ductal del cuerpo o cuello tiene a menudo un crecimiento más difuso con diseminación al parénquima pancreático. El diámetro promedio del tumor, cuando se encuentra en el cuerpo o cuello, es cercano a 5-7 cm o más.

El estadio patológico del adenocarcinoma ductal está basado en la clasificación TNM, por la International Union Against Cancer⁽¹⁷⁵⁾. En su nueva versión se toman en cuenta el tamaño del tumor primario (pT1-pT4) y la presencia o ausencia de metástasis de los ganglios linfáticos regionales (pN1a, o pN1b si múltiples ganglios linfáticos regionales están involucrados) como así también metástasis a distancia (pM).

Desde el punto de vista histológico existen tres grados de neoplasias según su diferenciación: bien, moderadamente y mal diferenciadas. Los tumores mal diferenciados son los que tienen peor pronóstico. La mayoría de los adenocarcinomas ductales son tumores bien o moderadamente diferenciados consistentes en estructuras tubulares y glandulares formadas por células columnares secretantes de mucus. Las células neoplásicas están usualmente arraigadas en un lecho regular simple pero pueden mostrar una estratificación y aún proyecciones papilares. Residuos no neoplásicos como canales, acinos e islotes pueden ser encontrados interpuestos con estructuras carcinomatosas. Hay típicamente una marcada reacción desmoplástica con formación de denso tejido fibroso. La pancreatitis crónica secundaria es a menudo evidente en el tejido pancreático circundante al carcinoma.

En los tumores moderada o pobremente diferenciados, el patrón histológico se torna progresivamente más irregular, con glándulas pobremente formadas y secreción disminuida de mucus. Existe una gran variación en el tamaño celular y nuclear. Las figuras mitóticas se tornan conspicuas. La invasión perineural es frecuente, particularmente en los tumores menos diferenciados. Aún en los carcinomas bien diferenciados, pequeños focos de elementos glandulares menos diferenciados y células anaplásticas pueden ser evidentes.

El epitelio de los canales o canalículos adyacentes involucrados puede mostrar una variedad de cambios neoplásicos y no neoplásicos: hipertrofia mucinosa, a veces combinada con leve a moderada hiperplasia papilar ductal displásica, metaplasia escamosa o glandular pilórica, proliferación severamente atípica y aun carcinoma in situ. Estos cambios histológicos a menudo son globales. Algunos son extensiones intraductales del tumor, mientras otros podrían ser lesiones precancerosas asociadas, aunque esto es imposible de precisar.

Este tumor muestra inmunotinción con anticuerpos a citoqueratina 7, 8, 18 y 19, antígeno de la membrana epitelial (EMA) y antígeno carcinoembrionario (CEA), como así también componentes mucinosos reconocidos por anticuerpos monoclonales tales como CA 19.9 o DUPAN-2. Por otro lado, el tumor generalmente falla a la tinción con anticuerpos contra enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa, tripsina y quimotripsina) y marcadores neuroendocrinos. Ultraestructuralmente, las células neoplásicas remedan las células ductales pancreáticas y contienen gránulos mucinosos apicales en el citoplasma. La mayoría de los adenocarcinomas ductales muestran mutaciones K-ras y p53, las cuales pueden ayudar en la distinción de tumores quísticos mucinosos, carcinomas de células acinares y tumores endocrinos, los cuales carecen de estas mutaciones.

El adenocarcinoma ductal debe ser distinguido de la pancreatitis crónica. Esto es particularmente importante en los cortes congelados. Groseramente, ello puede ser idéntico, pero en el examen microscópico la pancreatitis crónica usualmente revela remanentes de lóbulos embebidos en tejido fibrótico. Los ductus remanentes pueden estar dilatados o atróficos, pero irregularmente distribuidos, pobremente organizados como estructuras ductales invasivadas por el carcinoma. En la pancreatitis crónica, el epitelio ductal puede estar atrófico o hiperplásico, pero la atipia y las mitosis están usualmente ausentes. En el carcinoma la atipia epitelial es variable, pero usualmente severa en algunos lugares; las figuras mitóticas son a menudo conspicuas.

Los depósitos proteináceos y calcificaciones en los ductus son comunes en la pancreatitis e improbablemente visibles en los cánceres. El adenocarcinoma ductal debe también ser diferenciado del adenocarcinoma ampular, de los tumores mucinosos papilares intraductales malignos, carcinoma de células acinares y de los tumores neuroendocrinos.

Modo de expansión tumoral

La extensión tumoral se realiza en tres etapas: local, regional y difusa.

Etapa local: depende del sitio inicial el tumor.

A nivel de la cabeza: va rápidamente a comprimir e invadir estructuras canaliculares vecinas:

- 1- La vía biliar: la invasión hacia arriba dificulta apreciar si se justifica una sección a nivel del canal hepático. La compresión del colédoco retropancreático es responsable de una ictericia obstructiva.
- 2- El Wirsung, frecuentemente muy dilatado.

3- El duodeno, provocando a veces obstrucción digestiva alta.

4- El colon transversal y su meso.

A nivel del cuerpo: la extensión retroperitoneal del cuerpo es precoz con invasión de los elementos del plexo celíaco y compresión del eje portal (posibilidades de una hipertensión portal segmentaria).

A nivel de la cola: la evolución silenciosa durante largo tiempo hace que se comporten como voluminosas masas extendidas al bazo, los vasos esplénicos, al estómago y al colon.

Etapa regional: esta extensión linfática con invasión precoz y difusa de ganglios se observa frecuentemente, aun en los pequeños cánceres de páncreas, incluso los menores de tres centímetros en estadio precoz y sin clínica.

Es importante distinguir la invasión ganglionar:

- *Los ganglios de la primera cadena* (ganglios pancreatoduodenales, suprapancreáticos, infrapancreáticos, esplénicos e infrapilóricos).
- *Los ganglios de la segunda cadena* (ganglios portales, alrededor del tronco celíaco, de la mesentérica superior, lateroaórticos).

El drenaje linfático del páncreas está mal sistematizados. A pesar de las numerosas anastomosis intraparenquimatosas, la difusión linfática no responde a un orden preciso, generalmente la invasión de la segunda cadena es seguida por la invasión de la primera.

Los ganglios a la izquierda del istmo drenan a los ganglios duodeno-pancreáticos y no lo hacen hacia los ganglios esplénicos, por lo que un vaciamiento

ganglionar esplenopancreático no sería necesario para un tumor situado en la cabeza.

La invasión ganglionar está condicionada por ciertos factores: el tipo histológico, su grado de diferenciación, la existencia o no de invasión perinerviosa y la presencia de linfangitis carcinomatosa. Por el contrario, el tamaño del tumor, la localización a nivel del páncreas, la invasión retroperitoneal, juegan un rol menos importante.

Etapa difusa: la extensión linfática precede en un 95% a la difusión hematogena. La última se realiza al hígado y a los pulmones. Cuando el tumor es córporo-caudal la frecuencia de metástasis a distancia es más importante.

Clasificación evolutiva (estadificación)

La elección del mejor método terapéutico como la apreciación de su eficacia, imponen un conocimiento preciso del estadio evolutivo del tumor. Numerosas clasificaciones se han escrito:

1- AJC (American Joint Committee, 1983).

3- Forner (1984)

4- TNM (UICC 1997, la utilizada por nosotros por ser la más precisa).⁽¹⁷⁵⁾

Clasificación TNM

TNM

T = tumor.

Tx: el tumor primitivo no se puede afirmar.

T0: no hay tumor primitivo.

Tis: carcinoma in situ.

T1: tumor limitado al páncreas. T1A: tumor de 2 cm; T1B: tumor de >2 cm.

T2: tumor extendido hacia los órganos vecinos: duodeno, vía biliar y tejidos peripancreáticos.

T3: tumor que invade los siguientes órganos: estómago, bazo, colon y vasos adyacentes.

N = ganglios regionales.

Nx: la existencia de ganglios regionales no se puede afirmar.

N0: sin invasión ganglionar.

N1: invasión de ganglios regionales.

N1a: Mtts en una sola región ganglionar

N1b: Mtts en múltiples regiones ganglionares

M = metástasis a distancia.

Mx: la existencia de metástasis a distancia no se puede afirmar.

M0: sin metástasis.

M1: metástasis.

Estadios

Estadio 0:	-Tis	N0	M0.
Estadio I:	-T1.	N0.	M0.
	-T2.	N0.	M0.
Estadio II:	-T3.	N0.	M0.
Estadio III:	-T indiferente.	N1.	M0.
Estadio IV:	-T indiferente.	N indiferente.	M1.

*pTNM Clasificación anatómo-patológica**

G = gradiente.

GX: Grado de diferenciación no demostrable

G1: muy diferenciado.

G2: medianamente diferenciado.

G3: poco diferenciado.

G4: Indiferenciado

R = tumor residual después de la resección.

Rx: Presencia de tumor residual que no puede ser demostrada

R0: sin tumor.

R1: tumor microscópico.

R2: tumor macroscópico.

D = infiltración venosa, linfática y/o perineural.

D0: sin infiltración.

D1: con infiltración.

* para informes anatómo-patológicos.

**Capítulo 5: PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ANÁLISIS
QUÍMICOS**

Semiología

En el cáncer de cabeza de páncreas los síntomas y signos son de aparición tardía, ya que al presentarse un alto porcentaje de pacientes tienen invasión locorregional.

La mayoría de ellos presenta ictericia marcada, lo que ocurre por obstrucción de la porción intrapancreática de la vía biliar, por infiltración del tumor de cabeza de páncreas.

La ictericia en el 90% de los pacientes se inicia en forma insidiosa pero invariablemente progresiva, es acompañada frecuentemente por coluria, prurito, pérdida de peso y anorexia.

El dolor junto a la pérdida de peso se encuentra en el 80% de los pacientes. Se lo consideraba como un síntoma de mal pronóstico por compromiso neuronal retroperitoneal, pero hoy se sabe que el dolor puede ser ocasionado por la distensión del conducto biliar o pancreático obstruido, por lo tanto, el dolor no necesariamente implica que la enfermedad se encuentre en etapa tardía.

Otro grupo de pacientes suelen presentar, náuseas y vómitos relacionados con la obstrucción duodenal, también considerados como síntomas de enfermedad avanzada.

En algunas ocasiones el cáncer de páncreas se presenta de manera inusual. En el 10% de la población comienzan con diabetes⁽²⁰⁰⁾, o como una pancreatitis aguda, a quien debemos prestar especial atención si no hay una causa que la justifique, como litiasis vesicular, alcoholismo o hipertrigliceridemia.

En el examen físico suele ser manifiesto encontrar estigmas del rascado profuso, por el prurito ocasionado por las sales biliares.

A la palpación es frecuente encontrar la vesícula palpable, y hepatomegalia (Ley de Courvoisier-Terrier).

En estadios avanzados podemos encontrar: metástasis palpables en el hígado, adenopatía supraclavicular izquierda (nódulo de Virchow), linfadenopatía periumbilical, metástasis pelvianas palpables en el tacto rectal.

Podemos ver pacientes caquéticos o con una pérdida exagerada del peso corporal ideal incluso sin metástasis debido a la anorexia, diabetes y digestión deficiente secundaria a la obstrucción del conducto pancreático y a la insuficiencia exócrina.

La ascitis indica mal pronóstico.

La depresión suele preceder al diagnóstico clínico. El páncreas produce encefalinas, las que estarían en íntima relación con este síndrome.

Los exámenes complementarios serán los que confirmarán la sospecha clínica.

Estudios de laboratorio

Generalmente el paciente tiene una elevación de la bilirrubina total a predominio de la bilirrubina directa, de la fosfatasa alcalina y de la gamaglutamiltranspeptidasa.

La anemia normocrómica y la hipoalbuminemia reflejan la evolución natural de esta enfermedad.

Se encontrará frecuentemente en pacientes con ictericia marcada alteración de la coagulación porque la prolongada exclusión de la bilis del tracto intestinal lleva a una mala absorción de vitaminas liposolubles y el descenso de absorción especialmente de la vitamina K, esto se manifiesta por la prolongación del tiempo de protrombina.

En las presentaciones poco frecuentes se encontrará amilasa y lipasa aumentada en sangre.

Muchos marcadores fueron estudiados para facilitar un diagnóstico precoz. En la actualidad se necesita un marcador de alta sensibilidad y especificidad temprana, hasta el presente dicho marcador no se ha encontrado.

El mejor marcador usado hasta el momento es el antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9) con un límite máximo de 37 μ /mL, usado como pronóstico y monitoreo de las recurrencias tumorales de la enfermedad

La combinación de este marcador con la tomografía abdominal es de gran utilidad como diagnóstico de enfermedad cancerosa de páncreas. Es así que la combinación de TAC abdominal (masa en pancreática) con un valor del CA 19-9 mayor a

100 μ /mL tiene un 100% de especificidad en el diagnóstico.

Desgraciadamente, el CA19-9 no está elevado en etapas tempranas, por lo que a futuro se deberían investigar nuevas estrategias de estudio de molecular, para detección precoz de esta enfermedad.

Capítulo 6: DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Estudios de utilidad diagnóstica y estadificación tumoral:

- Ultrasonografía abdominal.
- Ultrasonografía endoscópica.
- Tomografía axial computada.
- Resonancia magnética.
- Colangiopancreatografía por resonancia magnética.
- Arteriografía selectiva.
- Biopsia percutánea de páncreas

Ultrasonografía

El adenocarcinoma pancreático se caracteriza por ser una lesión hipoeoica alojada en el interior de la glándula pancreática o que deforma el contorno de la misma. Mide en general entre 2 y 3 cm de diámetro y, en su mayoría, es sintomática e irresecable. La probabilidad de que la US descubra lesiones intraparenquimatosas es baja. Con ella se puede determinar la presencia de dilatación del conducto de Wirsung y seguir el recorrido del mismo para determinar la causa que provoca la obstrucción de su luz, como así también determinar la dilatación de los conductos pancreáticos de primer y segundo orden, con un final abrupto que demarca la lesión pancreática. Sin embargo, la masa suele pasar desapercibida y no ser detectada por US a pesar de la dilatación de los conductos.^(3, 4, 70, 178)



Son condicionantes en la evaluación US de la glándula la superposición de contenido aéreo de las asas intestinales o la excesiva grasa intrabdominal.

La presencia de la dilatación del Wirsung asociada a dilatación de la vía biliar en pacientes con clínica de obstrucción biliar seguramente se encuentra asociada a patología de cabeza de páncreas; sin embargo y desafortunadamente, la presencia de una masa con o sin obstrucción y dilatación de los conductos pancreáticos y/o biliares no es específica de carcinoma.

La pancreatitis focal cefálica semeja una masa sólida indistinguible del carcinoma ductal. Focos de calcificación hacen sospechoso este proceso benigno. El antecedente de pancreatitis, abuso de alcohol o enfermedad del tracto biliar hace dudar de un proceso neoplásico.

La presencia de una masa en la vecindad del páncreas o pegada al mismo también puede estar determinada por adenomegalia a nivel del confluente peripancreático en pacientes portadores de linfoma o lesiones metastásicas.

Los carcinomas que afectan la cabeza del páncreas generalmente causan obstrucción de la vía biliar. La obstrucción ocurre en la porción media del colédoco ya sea por extensión directa de la enfermedad o con menor frecuencia por masas adenomegálicas. La dilatación de la vía biliar intrahepática se acompaña de lesiones metastásicas a nivel del parénquima hepático que, al ser pequeñas y sólidas, pueden pasar inadvertidas en la US convencional y dan falsos negativos.

Ultrasonografía endoscópica (USE)

La USE genera imágenes pancreáticas utilizando las paredes del estómago y del duodeno como ventanas acústicas y nos permite una mejor evaluación del

parénquima del páncreas con una visualización anatómica precisa. La porción cefálica del páncreas (la más difícil de evaluar) se observa mediante la colocación del endoscopio sobre la cara medial de la segunda porción del duodeno.^(6, 123, 168)

Las indicaciones para la aplicación de la USE son:

- 1- Detección de masas pancreáticas
- 2- Estadificación de tumores pancreáticos
- 3- Reconocimiento de conducto pancreático
- 4- Exploración de la región de la ampolla para la detección de ampulomas
- 5- Evaluación del tracto biliar

El páncreas normal se observa como un órgano sólido con una ecoestructura homogénea. El conducto pancreático, la arteria y la vena esplénica, el colédoco y la vesícula son generalmente bien reconocidas.

Las masas pancreáticas muestran una apariencia hipoecoica en relación a la ecogenicidad resaltada del tejido pancreático. El carcinoma pancreático y el carcinoma biliar tienen una apariencia ecoendoscópica similar. La USE es más específica y segura como método imagenológico en el diagnóstico de tumores pancreáticos. Presenta, en cambio, una baja sensibilidad para la detección de metástasis a distancia, especialmente las hepáticas debido a la limitada penetración de la US por el tipo de transductor. Este estudio también determinó que la USE es más sensible que la TAC dinámica y la RMN para la detección de lesiones menores de 2 cm. También la USE tendría un mayor índice de exactitud en la estadificación del ca pancreático. La USE tuvo alta sensibilidad y especificidad en la determinación de extensión del tumor hacia estructuras vasculares vecinas.

En relación con la visualización y reconocimiento de nódulos linfáticos, pequeñas infiltraciones ganglionares metastásicas en carcinomas de pequeña magnitud

no fueron detectadas por esta tecnología; en particular no fueron reconocidos ganglios de la cadena mesentérica superior, pero que si fueron identificados por RNM con secuencias de supresión grasa.

Por su alta sensibilidad y especificidad este método sería superior a la TAC y a la RNM. Por lo tanto, la USE debe ser un método de diagnóstico estándar en pacientes con sospecha de tumores pancreáticos combinado con la TAC y la RNM para detectar lesiones metastásicas regionales, linfáticas y hepáticas. Este método tiene una limitación, hay escasez de equipos y operadores entrenados.

Tomografía axial computada

La TAC es el método de exploración del páncreas más sencillo y reproducible para el diagnóstico y estadificación del adenocarcinoma ductal. Los equipos modernos de TAC, sobretudo la TAC helicoidal (TCH) permiten valorar la glándula pancreática en forma rápida y dinámica, pudiendo visualizar pequeñas alteraciones que la comprometen. Ante la sospecha de una patología neoplásica pancreática, se ha demostrado que la TCH con cortes finos de 5 mm de espesor a intervalos sucesivos sobre la glándula pancreática presenta una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de este tipo de alteraciones. Resulta útil realizar un primer rastreo de la glándula con cortes finos de 5 mm de espesor cada 8 mm, previo a la administración de material de contraste intravenoso para la detección de calcificaciones. También es necesaria la opacificación del intestino delgado mediante la utilización de material de contraste oral, ya sea baritado o yodado. Recientemente, ha sido postulado por diferentes expertos el uso de agua como método de contraste intestinal.^(60, 65, 67, 144, 154)

El uso óptimo de material de contraste intravenoso es de suma utilidad ya que el carcinoma ductal es generalmente una lesión hipovascular que presenta un

menor refuerzo con respecto a la glándula pancreática opacificada luego de la inyección de material de contraste por vía endovenosa. La opacificación permite estudiar la red vascular propia y vecina a la glándula pancreática y establecer de esa manera el compromiso de esas estructuras ya sea por oclusión o por infiltración parcial. El compromiso de los conductos biliares y pancreáticos se evalúa con la técnica de refuerzo vascular.

Dado que el páncreas recibe el aporte sanguíneo arterial del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior, la visión de la glándula es óptima durante las altas concentraciones del material de contraste en estos vasos, es decir, en la fase arterial, 20-25" tras la inyección. El hígado recibe gran parte del aporte sanguíneo portal por lo cual debe ser explorado en esta fase. También es importante observar el compromiso venoso por parte del tumor pancreático; la fase portal ocurre 60-70" tras la inyección de material de contraste.

La TCH permite la adquisición volumétrica de imágenes que produce la posibilidad de errores por mala respiración y, a la vez, permite reconstrucciones multiplanares o tridimensionales. El compromiso de los conductos biliares pancreáticos se evalúa de forma satisfactoria con las técnicas de refuerzo vascular. Para la realización de este tipo de estudio es necesario inyectar 150 mL de material de contraste triyodado hidrosoluble al 60%.

Los tumores pancreáticos pueden manifestarse con uno o más de los 10 signos que se presentan a continuación:

Cambio en la estructura y morfología del páncreas

Los tumores de la porción cefálica del páncreas pueden tener un contorno y/o una superficie lisa o un aspecto lobulado. Las lesiones de mayor tamaño provocan

desplazamiento y compresión de las estructuras adyacentes como el intestino, las estructuras vasculares o la vía biliar. En aquellos casos en los que resulta difícil valorar un tumor en la porción cefálica del páncreas, suele ser útil buscar cualquier discrepancia entre el tamaño de ésta en relación al cuello y a la cola de la glándula. Se ha establecido que este signo no siempre indica la existencia de una enfermedad en fase temprana. Se clasifica a la cabeza del páncreas en cuatro grados según su diámetro anteroposterior:

T1	0 a 2 cm
T2	2,1 a 4 cm
T3	4,1 a 6 cm
T4	>6 cm.

Se determinó que la relación entre la cabeza y el cuerpo del páncreas en el carcinoma cefálico pancreático fue de 3.4 ± 0.9 . En la pancreatitis, a pesar del gran tamaño de la cabeza del páncreas ante cualquier posible masa, la relación es casi normal debido al aumento simultáneo del cuerpo.

Se observó que el carcinoma puede causar un aumento del tamaño de casi toda la glándula debido a un componente de tipo inflamatorio. En un 27% de los pacientes pueden afectarse tres o más porciones de la glándula (cabeza, cuello, cuerpo y cola) y podrían necesitarse biopsias múltiples para diferenciar entre los componentes neoplásicos y la inflamación secundaria. Uno de los hechos más decepcionantes es que el carcinoma de la glándula pancreática puede no causar distorsión alguna de sus contornos, siendo en ese caso detectable sólo después de muchos meses.

Efecto de masa

Este punto es de vital importancia ya que existen otras alteraciones que pueden simular un tumor pancreático causando problemas para identificar un proceso

neoproliferativo a nivel de la cabeza del páncreas. Si no se administra un material de contraste adecuado que opacifique las estructuras vasculares, arteriales y venosas, puede encontrarse una vena porta prominente que provoque un pseudo efecto de masa en el área del páncreas. En estos casos, un estudio con material de contraste adecuado o una exploración ecográfica pueden, aclarar los hallazgos. Cuando una masa contacta y comprime el estómago o el marco duodenal puede resultar útil administrar contraste oral y estudiar al paciente en decúbito. El aumento del lóbulo caudado del hígado por una cirrosis u otras enfermedades hepáticas puede producir un hallazgo de falso tumor. Otra anomalía que provoca un diagnóstico erróneo es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos retroperitoneales adyacentes a la cabeza del páncreas ya sea por enfermedad linfomatosa o metastásica.

Modificación en la densidad

Los nuevos equipos de TAC permiten observar una diferencia de densidad entre el parénquima pancreático normal y el adenocarcinoma ductal, gracias a la técnica de inyección de material de contraste. En las series sin material de contraste, la mayoría de los tumores presentan una imagen isodensa con relación al parénquima pancreático normal. Luego de la administración de contraste con técnica dinámica habría disminución de la densidad en el 83% de los pacientes con masas focales.

La baja densidad observada en las lesiones tumorales se debe a la menor vascularización del tejido neoplásico en relación al parénquima normal. Dentro de la masa tumoral pueden existir áreas de necrosis o pequeños focos de hemorragia que producen áreas hipodensas. Por otra parte, es raro que los adenocarcinomas ductales se calcifiquen, siendo los tumores no funcionantes de los islotes los que se calcifican con mayor frecuencia.

Realce con contraste endovenoso

El método óptimo para realce con contraste endovenoso es la inyección mecánica con inyector automático y la exploración con TCH. Al administrar el medio de contraste en goteo, se produce un equilibrio entre los espacios intra y extravasculares que disminuye la sensibilidad y especificidad del método. El material de contraste inyectado en forma dinámica y antes de la fase de equilibrio otorga una visualización y valorización correcta del tumor, permitiendo el diagnóstico diferencial con otras afecciones y el establecimiento de los límites entre tejido tumoral y normal.

Dilatación ductal y formación de quistes

Tanto en la pancreatitis como en la neoplasia pueden encontrarse dilataciones ductales, siendo de utilidad observaciones basadas en el calibre y en la configuración del conducto pancreático. El conducto pancreático comúnmente mide menos de 2 a 3 mm de diámetro. La dilatación tiene lugar en pacientes que presentan una obstrucción del conducto por tumoración o calcificación intraductal. En la mayor parte de los pacientes la dilatación del conducto es uniforme pero a veces puede observarse cierta tortuosidad y aspecto de rosario del conducto (lesiones de larga evolución). Con menor frecuencia, la obstrucción del conducto puede determinar ectasia con dilatación de un segmento localizado, dando lugar a un quiste de retención o pseudoquiste distal.

Obstrucción biliar

La obstrucción biliar es frecuente en los tumores de la cabeza del páncreas. En estos pacientes es de gran utilidad seguir el trayecto del sistema biliar dilatado desde el hígado hacia la región distal del colédoco para determinar cuál es el sitio y causa de la obstrucción. En la mayoría de los pacientes, la dilatación culmina inmediatamente por encima del nivel del proceso patológico que provoca la obstrucción.

Extensión local por contigüidad

El grado de compromiso de las estructuras adyacentes a la glándula pancreática por contigüidad con la lesión, depende de la naturaleza o grado de infiltración. En un porcentaje elevado de pacientes las masas pancreáticas desplazan y distorsionan los límites de las estructuras anatómicas contiguas. Otras veces la infiltración de los planos vasculares alrededor de la arteria y vena mesentérica superior y del sistema porta producen síntomas clínicos y desarrollo de vasos colaterales que se observan mejor en los estudios dinámicos con el material de contraste.

La extensión tumoral por contigüidad suele hacerse a través del tejido areolar donde se encuentran los vasos, ganglios linfáticos y el sistema linfático de los distintos pliegues o ligamentos peritoneales. Cuando la infiltración es mínima o sutil, su aspecto suele confundirse con el edema de la pancreatitis. La extensión del tumor pancreático puede producirse a todo lo largo del hilio esplénico y del pliegue peritoneal esplenorrenal dando lugar a áreas focales de neoplasia o de necrosis en el bazo.

La infiltración directa del colon se produce a través del mesocolon sobretudo en los ángulos hepático y esplénico.

La propagación tumoral a lo largo de las estructuras vasculares puede dar lugar a estrechamiento o estenosis de las arterias y venas. La pérdida del plano graso normal alrededor de las estructuras vasculares arteriales observadas en la TAC es un dato tan exacto como el hallazgo angiográfico de estenosis vascular.

Extensión a distancia

- a) **Metástasis ganglionares:** El compromiso ganglionar es frecuente y suele comenzar por los ganglios que rodean a las regiones peripancreáticas y de la porta hepatis que se evidencian por aumento de su tamaño.

b) **Metástasis hepáticas:** La enfermedad metastásica del hígado es frecuente, pero su aspecto es inespecífico. Focos metastásicos aparecen como áreas de baja densidad en un parénquima hepático realzado, pudiendo estar bien circunscriptos o formar zonas de infiltración difusa. Sin embargo, las lesiones metastásicas hepáticas se caracterizan por ser pequeñas, múltiples y diseminadas por toda la glándula. Generalmente son hipodensas por hipovascularidad en relación al parénquima hepático normal. En caso de duda una punción biopsia dirigida aclarará el diagnóstico.

Estadificación preoperatoria

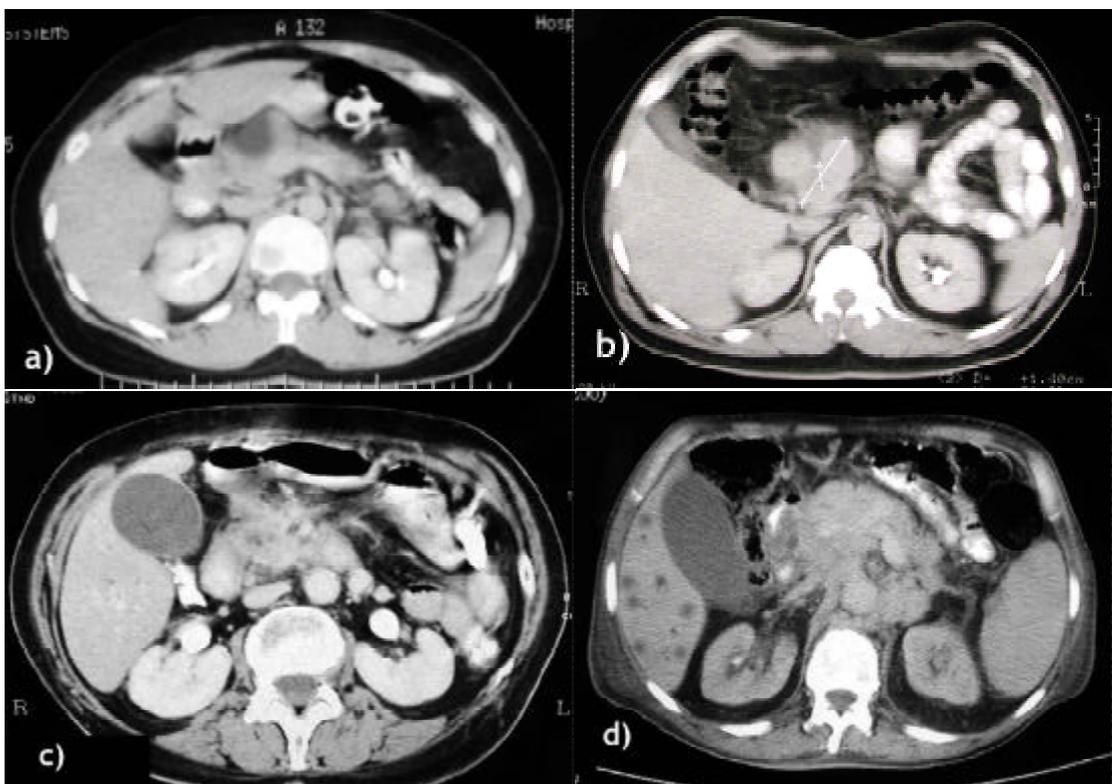
Una clasificación normatizada permite una mejor coordinación de los estudios. Los tumores se clasifican de 1 a 4, según su localización, extensión y presencia o ausencia de compromiso linfático.

Un punto de vital importancia de la determinación del estadio de la enfermedad es el grado de compromiso de las estructuras vasculares adyacentes a la glándula pancreática. En este sentido múltiples autores han estudiado y comparado la utilidad de la TAC y la angiografía en la valoración de la operabilidad de los carcinomas pancreáticos. Según se sabe, la exactitud de ambas técnicas es casi idéntica en cuanto a la detección de la infiltración perivascular y de la resecabilidad o irresecabilidad de estos tumores. Las metástasis hepáticas mayores de 2 cm. son bien advertidas pero a veces las menores de 1 cm. no se ven con este método. Los signos de irresecabilidad son: la presencia de lesiones metastásicas hepáticas, obstrucción de la vena porta o de los vasos mesentéricos superiores y la presencia de hipertensión periportal.

Si estos signos están presentes predicen la irresecabilidad con carácter oncológico.

Se consideran los siguientes criterios para determinar la operabilidad de los carcinomas pancreáticos:

- a) tumor de límites definidos, como si estuviera encapsulado;
- b) área de baja densidad;
- c) dilatación de la porción caudal del conducto principal;
- d) preservación de los planos grasos alrededor de los grandes vasos peripancreáticos.



a) Estadio I; b) Estadio II; c) Estadio III; d) Estadio IV

Pronóstico según la Etapa

Según los estudios se consideran operables a los pacientes que tienen una tumoración pancreática aislada, con o sin dilatación ductal o una dilatación combinada biliar y pancreática. Se consideran inoperables a los pacientes con uno o varios hallazgos de carcinoma, incluida la infiltración local, de órganos contiguos, metástasis, ascitis o invasión vascular. ^(7, 52, 143)

Resonancia magnética

Los protocolos de estudios deben incluir la realización de un T1 con supresión de grasa pre y post administración de contraste en forma de bolo de gadolinio a razón de 0.1 mmol/kg. Las imágenes deben obtenerse rápidamente a los 45" y 90" de comenzada la administración de contraste y una serie retardada a los 10' de terminada la inyección. Las imágenes de T1 con supresión de grasa muestran normalmente un páncreas hiperintenso en relación a la glándula hepática. Dicha hiperintensidad se hace manifiesta después de la administración de material de contraste (gadolinio) por vía endovenosa y adquisición rápida de imágenes. Las secuencias de T2 quedan reservadas para la valoración en forma complementaria de lesiones metastásicas a nivel hepático. ⁽¹²⁶⁾

El adenocarcinoma ductal se observa en la resonancia como una zona de baja intensidad de señal en la secuencia de T1 con supresión de grasa. Las lesiones generalmente, están bien definidas y delineadas dentro del tejido glandular pancreático debido a la diferencia de señal entre hipointensidad tumoral y la hiperintensidad pancreática normal. Esta diferencia de señal se encuentra en relación a la densa celularidad del tumor y al alto contenido de proteínas de las células normales que configuran el páncreas.

Debido a la naturaleza desmoplásica del adenocarcinoma ductal, la intensidad de señal del tumor está disminuida en relación al parénquima pancreático normal en las imágenes de T1 convencionales y con supresión de grasa. La intensidad de señal varía en las imágenes de T2 según el grado de la reacción desmoplásica, hemorragia o necrosis. En este sentido las imágenes de T2 no son útiles para la búsqueda del adenocarcinoma. En las imágenes ponderadas con gadolinio el páncreas se intensifica en la fase precoz, pero el tumor se observa hipointenso debido a su

hipovascularidad. En las imágenes tardías el adenocarcinoma pancreático, a menudo muestra, una intensidad similar al de la glándula normal. En esta forma, las imágenes con realce en fase dinámica junto con las imágenes ecogradiante con aire mantenido pueden ayudar a la identificación de pequeñas lesiones, aumentando la capacidad de visualización del tumor en relación a las imágenes precontraste.

El material de contraste debe ser empleado de rutina, ya que pequeñas lesiones que no deforman el contorno glandular pueden ser puestas de manifiesto. El realce en relación a este tipo de tumores menores de 2 cm, que no deforman el contorno glandular, se ha establecido que las técnicas de supresión de grasa T1 y las secuencias dinámicas con gadolinio son más efectivas comparadas con otras secuencias y con la TAC dinámica. Trabajos recientes han determinado que la administración endovenosa de material de contraste para resonancia magnética, derivados del manganeso (Mg-DPDP), tendrían una mayor sensibilidad en la detección del adenocarcinoma ductal en una etapa temprana.⁽¹³⁷⁾

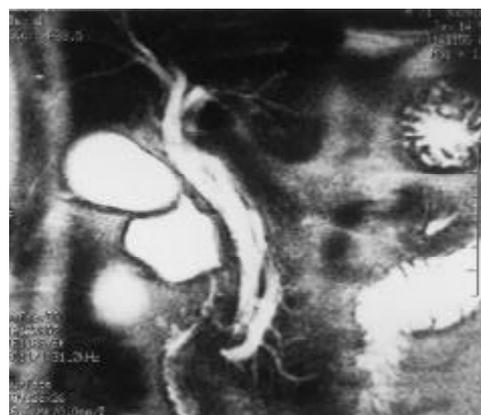
La estadificación local del carcinoma ductal por la evaluación del compromiso vascular y linfático tiene alta sensibilidad con resultados similares a los de la TAC. Para detectar el compromiso del tejido graso perivascular es necesario realizar técnicas de T1, spin-eco. La detección de lesiones hepáticas sólidas metastásicas se realiza por la secuencia de T2. Las lesiones metastásicas típicas tienen una apariencia focal y regular, son de pequeño tamaño, múltiples y con una región central de baja intensidad que denota la composición fibrótica del tumor primario.

La detección del compromiso linfático por medio de la resonancia magnética es comparable a los resultados obtenidos con la TAC. El compromiso vascular del adenocarcinoma ductal puede ser bien delimitado por la resonancia magnética sin la administración de material de contraste por vía endovenosa. Se reconoce también la

invasión de las estructuras retroperitoneales, el compromiso de la vía biliar extrahepática, así como la de los conductos pancreáticos que pueden ser establecidos sin ningún tipo de inconveniente por medio de la resonancia magnética. En aquellos casos en los que existiesen dudas entre la imagen de estructura vascular y conductos biliares o pancreáticos, la administración de contraste tipo gadolinio para la realización de la secuencia vascular aclarará el diagnóstico.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es un método no invasivo que permite evaluar el árbol biliar y el conducto pancreático con una adecuada calidad de imagen. Hasta la introducción de la CPRM los métodos de diagnóstico eran la CPRE y la colangiografía transparietohepática (CTPH), los cuales no estaban exentos de



complicaciones (3 a 8%). El advenimiento de la CPRM permite ya modificar el algoritmo de estudio en muchos pacientes y utilizar las técnicas de colangiografía invasivas como son la CPRE y la CTPH en forma más selectiva y con fines terapéuticos.

Arteriografía selectiva

En la actualidad este estudio nos puede demostrar: anomalías vasculares, e invasión vascular, no obstante un cirujano pancreático con experiencia debe ser capaz de identificar estas anomalías en la operación, lo que le dejaría sólo indicación formal cuando hay dudas de compromiso vascular en la TAC o en aquellos pacientes que han tenido cirugías bilio-pancreáticas previas.

Biopsia percutánea de páncreas

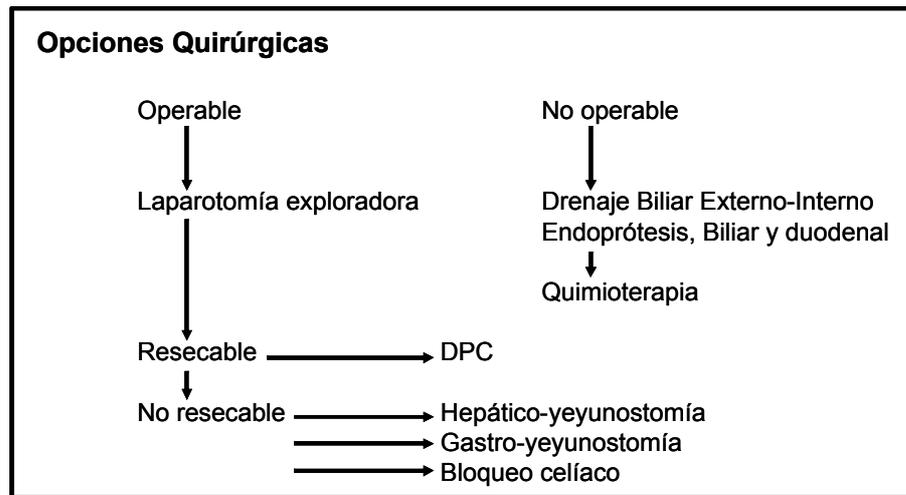
La biopsia percutánea con aguja fina es una metodología útil sólo para la confirmación histológica del adenocarcinoma de páncreas en estadios avanzados. En estos casos una punción guiada por ecografía o TAC es un método simple y seguro que además evita realizar una laparotomía. Su eficacia en estos pacientes es del 80% en términos de sensibilidad. Un resultado negativo no descarta la existencia de una neoplasia. Es recomendable dirigir la aguja a la zona periférica del tumor y evitar el centro necrótico que puede dar resultados falsos negativos.

Por el contrario, en el caso de pequeñas lesiones sin extensión a los tejidos peripancreáticos ni metástasis ganglionares, peritoneales o hepáticas estaría indicada una exploración videolaparoscópica. Si ésta resultara negativa convendría una laparotomía para una exploración visual de la glándula pancreática, ecografía intraoperatoria y planificación de la resección quirúrgica con criterios oncológicos.

Capítulo 7: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tratamiento Quirúrgico

Las posibilidades quirúrgicas dependerán del compromiso tumoral al momento del diagnóstico y del estado clínico del paciente. En este momento es cuando debemos determinar lo que es deseable y lo que es posible, evaluar factores espirituales y psicosociales.



En caso de ser resecable completamente la duodeno-pancreatectomía cefálica (DPC) R0, es la indicación; sólo un 20% estaría en este grupo. De lo contrario, si se comprueba invasión local, hacer una resección R1 ó R2 no es indicado y allí podríamos realizar un tratamiento paliativo, que mejoraría la calidad de supervivencia de estos pacientes, no así el tiempo de supervivencia. (9, 19, 21, 29, 30, 33, 45, 47, 51, 120, 124)

Se hace paliación quirúrgica cuando el paciente que está en buen estado general y al momento de la exploración para la resección planeada con intento curativo nos encontramos con metástasis que han pasado desapercibidas en el estudio preoperatorio o, cuando el paciente en idéntico estado general ya tiene un tumor que es irresecable en los estudios preoperatorios y no podrá ser paliado mediante técnicas conservadoras disponibles actualmente. (44, 46, 49, 142)

Debemos valorar si el paciente está en condiciones de soportar una cirugía; si va a ser resecable o no, porque las posibilidades de una paliación son múltiples.^{(58, 74,}

127, 128)

Los pacientes con enfermedad avanzada, serían beneficiados con alternativas derivativas biliares por vía percutánea o endoscópica.

Cuando hablamos de paliación nos referimos al tratamiento de:

- 1) la ictericia: reestableciendo el líquido biliar al intestino, con una anastomosis bilio-digestiva que puede ser sobre la vía biliar principal, usando o no un asa intestinal excluida.
- 2) la obstrucción duodenal: realizando un by-pass duodenal por una gastro-yeyuno-anastomosis.
- 3) el dolor: anulando la inervación pancreática a nivel de los nervios espláncnicos o de los ganglios celíacos.

En algunos pacientes podemos además emplear procedimientos adyuvantes:

- Radioterapia externa o peroperatoria.
- Quimioterapia
- Asociación de ambas.

Opciones quirúrgicas

Sobre la obstrucción biliar: Anastomosis bilio-digestivas.

Sobre la vía biliar accesoria:

Son dependientes de la permeabilidad del cístico, por lo que son desaconsejadas por la rápida invasión tumoral.

Colecisto-duodeno-anastomosis: Es la más simple, necesita un mínimo de disección, porque la vesícula está distendida cerca del duodeno, por lo que no habrá tensión en la anastomosis. También se la puede realizar por video laparoscopia.^(121, 146, 172)

Colecisto-yeyuno-anastomosis: se elige un asa a 20 cm. del ángulo duodeno-yeyunal, se excluyen 60cm de yeyuno y se cierra su extremo. Se realiza la anastomosis latero-lateral con puntos separados extramucosos, o con surget; con hilos de absorción lenta. El reestablecimiento de la continuidad digestiva se realiza con una anastomosis término-lateral con dos hemi-surget extramucosos.

Sobre la vía biliar principal:

Colédoco-duodeno-anastomosis: el duodeno está más alejado por el tumor lo que hace que sea una anastomosis con tensión, puede ser realizada latero-lateral o termino-lateral si seccionamos el colédoco, también desaconsejada.

Colédoco-yeyuno o hepático-yeyuno anastomosis: se prepara un asa en Y de Roux, o un asa en omega con anastomosis latero-lateral en el pie de esta asa. La primera traería algunos beneficios, como el manejo más fácil de las fugas anastomóticas, mayor movilidad del asa si hay que llegar cerca del hilio hepático.

La anastomosis puede ser: latero-lateral o término-lateral: La vía biliar es seccionada y ligada en el extremo inferior, la anastomosis se realiza a 4 cm. del cierre yeyunal, ya sea con sutura continua o con puntos separados con hilos absorbibles.

El plano posterior es más dificultoso por lo que los puntos serán diferidos. Se deberá jalonar cada punto antes de anudarlos; el plano anterior no ofrece dificultad técnica.

Ésta sería la técnica más aconsejada porque deriva toda la bilis y la anastomosis se aleja del tumor.

El simple drenaje a través de un tubo en T no es una opción apropiada por cuanto provoca una fístula externa, lo que provoca trastornos electrolíticos

Otras alternativas

Las prótesis colocadas por vía endoscópica o percutánea, transparioto-hepática, pueden ser estándar o metálicas desplegadas, éstas se pueden cambiar o destapar si se ocluyen. Los que están^(116, 155) a favor consideran que las tasas de derivación biliar son similares pero al comparar los índices de morbilidad y mortalidad son mayores en la cirugía.

Sobre la obstrucción digestiva: Gastro-entero-anastomosis:

Se aconseja realizarla en el mismo acto operatorio y hacerla después de la derivación biliar. Aunque aumenta la duración de la cirugía no incrementaría la morbilidad ni la mortalidad como así tampoco la estadía intra hospitalaria.^(125, 153)

Ésta se realiza con un asa isoperistáltica, antecólica en el punto más declive del estómago, en la cara posterior lo más alejado del tumor. Si el colon transversal está muy desarrollado será mejor montar el asa yeyunal en omega, a través del mesocolon.

El estómago es abierto generalmente por su cara posterior, y el yeyuno en su porción anti-mesentérica, en una longitud de 10 cm.; la coagulación de pequeños vasos submucosos debe ser cuidadosa, se los puede ligar o tratar con el electrocauterio.

La anastomosis se efectúa con puntos separados o continuos extramucosos en uno o dos planos, según la experiencia del equipo quirúrgico, o con sutura mecánica lineal cortante.

No es conveniente realizar vagotomía ya que provocaría retardo del vaciamiento gástrico. Como la expectativa de vida es escasa se tratarían con inhibidores de la bomba de protones para evitar las úlceras marginales en las anastomosis.

Actualmente en algunos centros instalan endoprotesis duodenales desplegadas por vía endoscópica.^(3, 19)

Sobre el dolor: Destrucción del plexo celíaco por neurectomía:

El objetivo es inyectar una sustancia neurotóxica ocasionando una desnervación funcional, que se puede realizar abriendo la pars flácida del epiplón menor, llevando el lóbulo izquierdo hacia la derecha y el estómago hacia la izquierda, señalamos la arteria Aorta con la mano izquierda y hacia ambos costados están los ganglios semilunares,

inyectamos 15 a 20 mL. de fenol al 6% o alcohol al 50 al 100%, la infiltración se realiza a cada costado aspirando previamente para no introducir la aguja de anestesia raquídea al sistema vascular; este procedimiento le provocará analgesia por 4 meses aproximadamente. De no calmar, al cabo de este tiempo, se deberá considerar la posibilidad de seccionar los nervios simpáticos mediante técnica de videotorascoscópica.⁽¹⁷⁶⁾

Además existen actualmente centros especializados en el tratamiento del dolor y éste se basa en una secuencia metódica llamado “cuatro A”, analgésicos, anti-depresivos, antiepilépticos, antiarrítmicos. La voluntad de permanecer en contacto con el paciente hasta su muerte tiene importancia para el éxito de esta paliación.

Capítulo 8: MATERIAL Y MÉTODOS

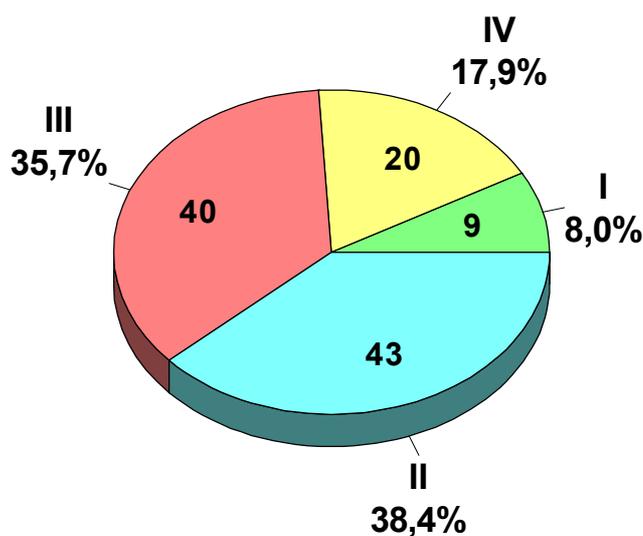
Fueron estudiados 112 pacientes con cáncer de cabeza de páncreas estadios clínicos I-IV, tomados de tres instituciones de la ciudad de Córdoba: Hospital Córdoba, Sanatorio Mayo, Hospital Italiano de Córdoba.

Sesenta y ocho pacientes fueron varones, cuarenta y cuatro mujeres. Una edad máxima de 82 y una mínima de 43 años, con promedio de 57 años.

La población de 112 pacientes se distribuyó de acuerdo al estadio clínico en el momento del diagnóstico, desde I a IV, según TNM de UICC⁽¹⁷⁵⁾ en:

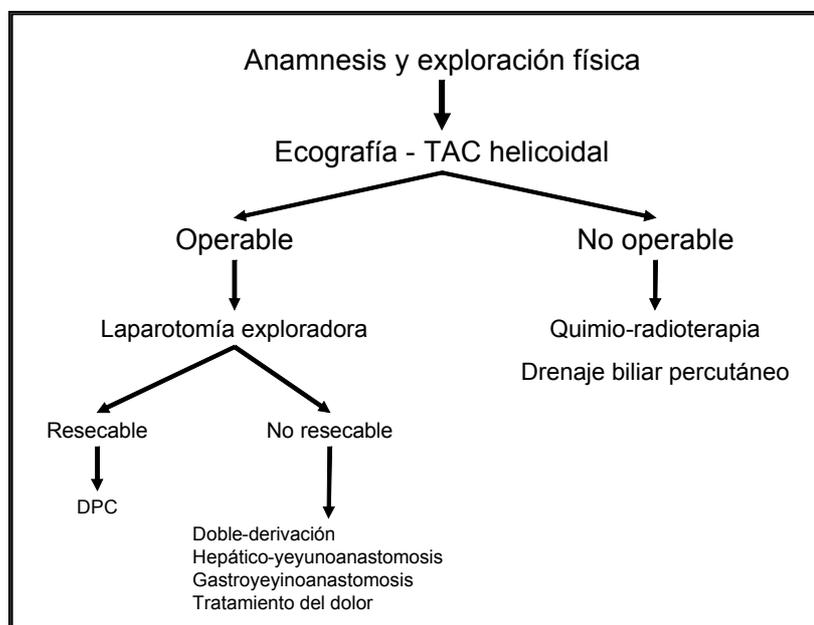
Estadio I:	9 pacientes
Estadio II:	43 pacientes
Estadio III:	40 pacientes
Estadio IV:	20 pacientes

De dicha distribución se desea destacar que la prevalencia de diagnósticos en estadio I fue del 8,04% (IC95% 3,0-13,0%), por lo que las chances de un diagnóstico en estadio I sería de 1 a 11; mientras que la de diagnósticos estadios II-III fue del 74,1% (IC95% 66,0-82,2%), siendo las chances de un diagnóstico II-III de prácticamente 3 a 1.



Distribución de la población de pacientes con cáncer de Páncreas de acuerdo al estadio clínico de diagnóstico (n = 112).

La metodología de estudio, criterios de diagnóstico y tratamiento fue la misma en las tres instituciones.



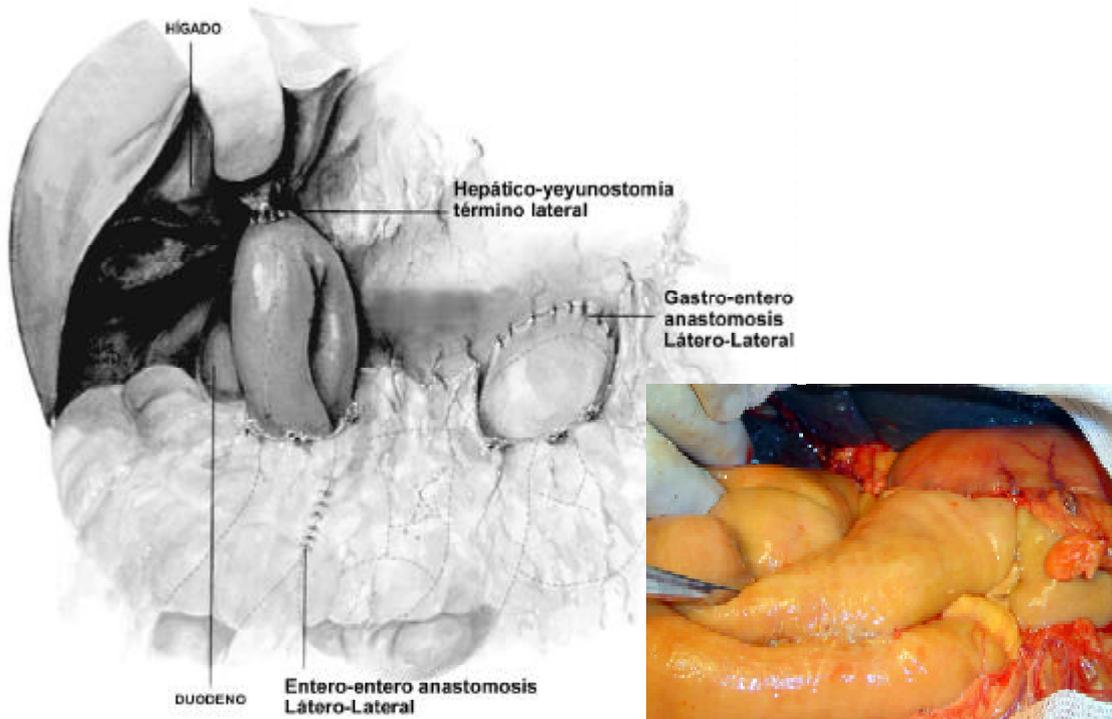
Todos fueron seguidos y controlados entre Febrero de 2000 hasta diciembre de 2005. En la muestra se incluyeron 83 pacientes de ambos sexos, estadíos II-III con criterio paliativo de tratamiento (74.1% de la población total).

En aquellos pacientes en los que se consideró que el tumor era irresecable en el preoperatorio y confirmado en la cirugía, no se utilizó la laparoscopia como método previo, ya que encontrar implantes escasos y pequeños no detectados en el preoperatorio no cambiaría nuestra conducta.

La paliación quirúrgica adoptada por nosotros fue la propuesta por Lillemoe y col (100) del Johns Hospital de USA.

Realizamos la doble derivación quirúrgica: de la vía biliar y de la obstrucción duodenal, hepático-yeyuno-anastomosis, término lateral, antecólica, con colecistectomía simultánea, más una gastroyeyunoanastomosis en la curvatura ma-

yor del estómago tomando su borde posterior más declive, isoperistáltica y luego una yeyuno-yeyuno-anastomosis para alejar el flujo entérico de la anastomosis bilioentérica



El seguimiento de los pacientes fue realizado por médicos especialistas en cirugía general, oncología y clínica médica.

Se consideró como mejoría de la calidad y tiempo de sobrevida cuando disminuía la ictericia y el prurito, mejoraba la digestión con aumento del apetito, disminuía el dolor.

Se valoraron fundamentalmente los estadios II y III, ya que a los estadios I se les realizó duodenopancreatectomía cefálica con carácter curativo. Y a los pacientes con estadio IV por el estado terminal sólo se le realizaron gestos tendientes a aliviarles el prurito y el dolor.

Analizando específicamente la muestra de 83 pacientes estadios II-III, la edad

promedio \pm desvío estándar fue $64,9 \pm 10,2$ años respectivamente, en el rango 44-90. A partir de la media, la edad fue entonces categorizada en = 65 años y > 65 años, contabilizándose 46 pacientes de 65 o menos años (55,4%) y 37 mayores (44,6%) (Tabla I).

Por otra parte, la muestra se encontró compuesta por 46 hombres y 37 mujeres, 43 estadios II y 40 estadios III, 46 con doble derivación y 37 sin doble derivación (Tabla I). La distribución según género, edad y estadio clínico no difirió significativamente entre pacientes con y sin doble derivación (Tabla I).

Composición y características de la muestra de 83 pacientes con estadios II-III de Cáncer de Páncreas, y distribución desagregada comparada entre pacientes con y sin Doble derivación.

Característica	Total de la muestra	Doble derivación		p *
		Si	No	
Sexo				
Masculino	46 (55,4)	24 (52,2)	22 (59,5)	0,507
Femenino	37 (44,6)	22 (47,8)	15 (40,5)	
Edad (años)				
= 65	46 (55,4)	27 (58,7)	19 (51,4)	0,503
> 65	37 (44,6)	19 (41,3)	18 (48,6)	
Estadios clínicos				
II	43 (51,8)	25 (54,3)	18 (48,6)	0,606
III	40 (48,2)	21 (45,7)	19 (51,4)	

* Significación estadística con Prueba de Chi cuadrado.

Tipo de estudio: Observacional longitudinal retrospectivo.

Métodos estadísticos empleados

Contraste de características de pacientes (sexo, grupos de edad y estadio clínico) con y sin doble derivación por prueba de Chi cuadrado (χ^2) para un grado de libertad.

A partir de la metodología de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia, se trazaron las curvas que fueran necesarias de sobrevida acumulada y error estándar respectivo, comparándose las mismas mediante prueba logaritmo del rango (Log Rank test). También se calcularon la mediana de sobrevida, intervalo de confianza 95% respectivo, percentiles 25 y 75% de sobrevida o rango intercuartílico (RI) y rango valor mínimo - máximo de sobrevida. A fin de simplificar las tablas y lecturas de sobrevida, se tomaron como valores de referencia la sobrevida a cortes específicos de tiempo: 3, 6, 9, 12 y 18 meses. Debe tenerse en cuenta, a la hora de interpretar resultados, que cuanto más chico el tamaño de muestra (Ej. en análisis de subgrupos o estratos), los resultados de Kaplan-Meier tienden a ser más confiables a valores intermedios de seguimiento (Ej. 6-12 meses).

Mediante modelo de Riesgos Proporcionales de Cox se estimó el efecto independiente sobre supervivencia de edad (escala continua), sexo, estadio clínico y la doble derivación, dibujándose las curvas de sobrevida ajustadas en pacientes con y sin doble derivación a valores medios de los restantes factores o covariables. El grado de influencia de cada factor sobre supervivencia se informó en término de riesgo relativo (Hazard ratio) e intervalo de confianza 95% respectivo (IC95%).

Se estableció un valor alfa del 5% ($p < 0,05$) para declarar significación estadística. Todo el análisis se realizó con el software SPSS® 9.0.

Capítulo 9: RESULTADOS

De los resultados obtenidos con la metodología ya descrita en capítulo de material y métodos se puede inferir.

En las columnas sombreadas de tabla II se muestran las estimaciones puntuales y error estándar de la sobrevida acumulada por método de Kaplan-Meier para la totalidad de la muestra de pacientes, así como el número acumulado de muertes, sobrevivientes y censados para cortes específicos de tiempo en 3, 6, 9, 12 y 18 meses de seguimiento. La curva de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier respectiva se muestra en figura 2.

Tabla II.- Sobrevida acumulada a 3, 6, 9, 12 y 18 meses de acuerdo a resultados del análisis Kaplan-Meier para el total de la muestra (columnas sombreadas) y comparativamente entre pacientes con y sin Doble derivación.

Cortes específicos en el tiempo (meses)	Muestra Sobrevida acumulada % (EE)	Mueren n acum.	Viven n acum.	Censados n acum.	Sobrevida acumulada % (EE), según Doble derivación	
					Si	No
3	81,9 (4,2)	15	65	3	95,6 (3,0)	64,9 (7,9)
6	72,9 (5,0)	22	53	8	90,8 (4,4)	51,0 (8,3)
9	56,2 (5,7)	34	39	10	65,4 (7,5)	44,8 (8,4)
12	30,4 (5,7)	50	18	15	33,3 (8,0)	26,9 (8,0)
18	2,5 (2,4)	62	1	20	4,4 (4,2)	----

% (EE): Porcentaje de sobrevida acumulada y error estándar respectivo entre paréntesis.- **n acum.:** Número acumulado de casos. **Nota:** Junto al cálculo de sobrevida acumulada para la muestra, se detallan: a) el número acumulado creciente de muertes hasta un corte de tiempo dado, b) el número acumulado decreciente de sobrevivientes que supera dicho corte y c) el número acumulado creciente de casos censados, refiriéndonos a aquellos casos en que, estando vivos en el último control, se desconoce su estado en el corte especificado de tiempo por contar con un tiempo de seguimiento menor.

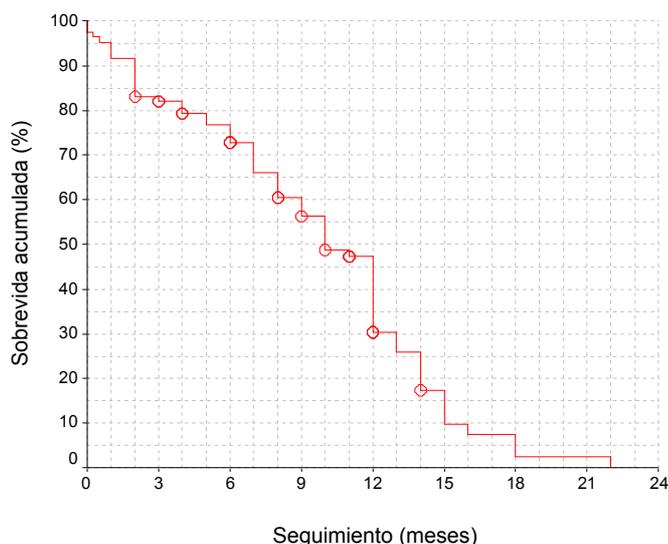


Figura 2.- Curva Kaplan-Meier de sobrevida acumulada de una muestra de pacientes con cáncer de páncreas estadios II y III (n = 83).

La línea representa la curva Kaplan-Meier de % sobrevida acumulada en función de meses de seguimiento, mientras que los círculos representan el momento en que fueron censados uno o más casos.

Tabla III.- Sobrevida acumulada a 3, 6, 9, 12 y 18 meses de acuerdo a resultados del análisis Kaplan-Meier comparado para categorías de sexo, grupos de edad y estadios clínicos.

Cortes específicos en el tiempo (meses)	Sobrevida acumulada % (EE)					
	Sexo		Edad		Estadio Clínico	
	Hombres	Mujeres	= 65 años	> 65 años	II	III
3	82,6 (5,6)	81,0 (6,5)	91,3 (4,2)	70,2 (7,5)	93,0 (3,9)	69,9 (7,3)
6	70,9 (6,8)	75,2 (7,2)	89,0 (4,7)	52,8 (8,4)	88,0 (5,0)	57,0 (7,9)
9	58,6 (7,5)	52,9 (8,7)	71,5 (7,0)	37,0 (8,3)	74,2 (7,1)	37,6 (7,9)
12	37,1 (8,1)	23,2 (7,6)	45,6 (8,3)	11,4 (6,0)	52,2 (8,6)	7,2 (4,8)
18	5,5 (5,0)	----	4,4 (4,3)	----	5,1 (4,9)	----

% (EE): Porcentaje de sobrevida acumulada y error estándar respectivo entre paréntesis. Nota: Los valores aquí detallados se corresponden a las gráficas de curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada de las figuras 4, 5 y 6 para sexo, grupos de edad y estadios clínicos respectivamente.

La mediana de sobrevida fue 12 meses (IC95% 10,7-13,3) para pacientes con Doble derivación y 8 meses (IC95% 2,5-13,5) para pacientes sin dicha técnica

(Tabla IV), pudiendo apreciarse en términos generales una diferencia estadísticamente significativa entre ambas curvas de sobrevida (Logaritmo del rango $p = 0,032$; figura 3). Como se puede apreciar con más detalle en tabla II, la sobrevida a 3 meses fue de 95,6% y 64,9% con y sin doble derivación respectivamente, o también de 90,8% y 51,0% respectivamente a 6 meses.

Tabla IV.- Valores mediana, IC95%, rango intercuartílico y rango mínimo - máximo de sobrevida acumulada (Kaplan-Meier) de acuerdo al estado de cada uno de los factores analizados en el presente estudio.

Factor	Sobrevida acumulada (meses)				p *
	Mediana	IC95%	RI 25-75%	Rango mín.-máx.	
General	10	8,7-11,3	14,0-6,0	< 1 - 22	----
Sexo					
no Masculi	12	9,8-14,2	14-6	< 1 - 22	0,339
no Femeni	10	6,9-13,1	12-7	< 1 - 16	
Edad (años)					
= 65	12	10,6-13,4	15-9	< 1 - 22	< 0,001
> 65	7	5,2-8,8	12-2	< 1 - 15	
Estadio clínico					
II	13	11,2-14,8	15-9	< 1 - 22	< 0,001
III	7	5,0-8,9	12-2	< 1 - 15	
Doble derivación					
Si	12	10,7-13,3	14-8	< 1 - 22	0,032
No	8	2,5-13,5	13-2	< 1 - 18	

IC95%: Intervalo de confianza 95% de la mediana.- RI 25-75%: Rango intercuartílico de sobrevida acumulada o rango comprendido entre percentil 25 y 75 de la distribución ordenada de valores de sobrevida. * Significación estadística con prueba logaritmo del rango (Log Rank).

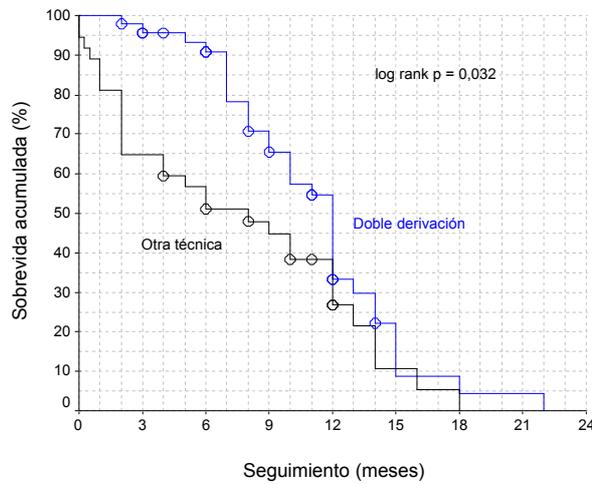


Figura 3.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes con cáncer de páncreas estadios II-III de acuerdo si fueron intervenidos con técnica de Doble derivación u otra.

Las medianas de sobrevida, IC95% respectivo, rango intercuartílico (RI) y rango mínimo - máximo de sobrevida para cada sexo, cada grupo de edad y estadio clínico también se detallan en tabla IV, destacándose una significativa diferencia de las curvas de sobrevida en relación a edad y estadio clínico, a la vez que ausencia de diferencia en relación al género, tal como puede apreciarse mejor visualmente en las figuras 4, 5 y 6. Para más detalles de la cifra de sobrevida a cortes específicos de seguimiento en relación a los factores mencionados remitirse a tabla III.

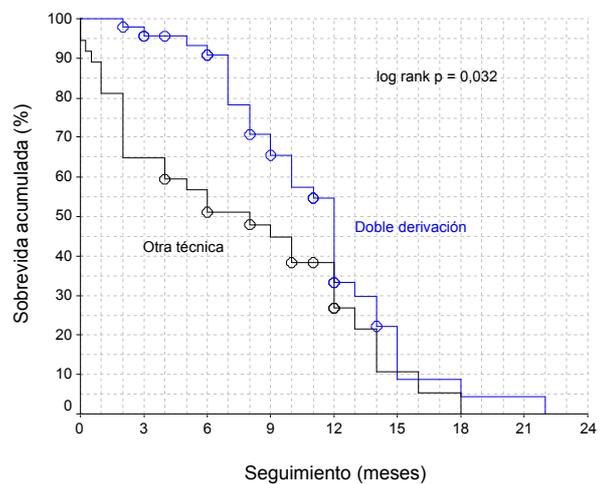


Figura 4.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes con cáncer de páncreas estadios II-III de acuerdo al género del paciente.

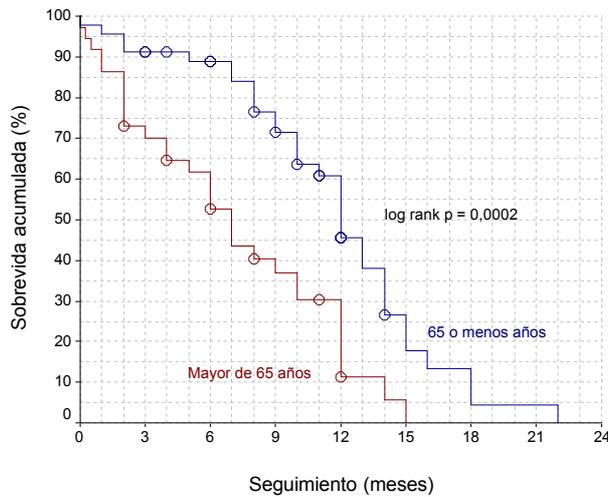


Figura 5.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes con cáncer de páncreas estadios II-III de acuerdo a grupos de edad.

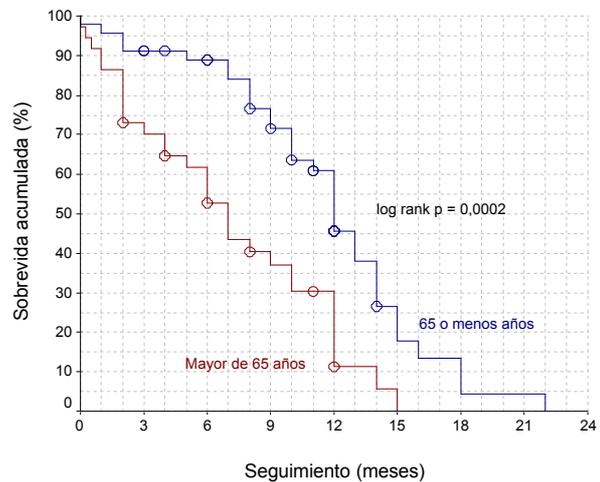


Figura 6.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes con cáncer de páncreas estadios II-III de acuerdo a estadios clínicos II o III.

A fin de analizar el efecto de la doble derivación independiente del estadio clínico y la edad del paciente, se comenzó realizando un análisis estratificado sobre cuatro subgrupos por separado: a) Pacientes = 65 años estadio II, b) Pacientes > 65 años estadio II, c) Pacientes = 65 años estadio III, y d) Pacientes > 65 años estadio III. Si bien este tipo de análisis disminuye críticamente el poder de prueba, resulta muy útil para interpretar mejor los resultados del análisis multivariado posterior.

En las tablas V y VI se muestran los valores de sobrevida a 3, 6, 9, 12 y 18 meses de pacientes con doble derivación versus el resto de pacientes dentro de cada

uno de los subgrupos mencionados. Dichos resultados se pueden apreciar mejor gráficamente en las figuras 7 a 10 respectivas. Las medianas e IC95% respectivos de sobrevida fueron 14 meses (IC95% 11,5-16,5) tanto para pacientes con doble derivación y el resto en el subgrupo de 65 o menos años con estadio II; 12 meses (IC95% 5,6-18,4) y 6 meses (IC95% 1,7-10,3) para pacientes doble derivación y el resto respectivamente en el subgrupo > 65 años estadio II; 12 meses (IC95% 11,1-12,9) y 5 meses (IC95% 0,0-10,8) para pacientes doble derivación y el resto respectivamente en el subgrupo de 65 años o menos estadio III; y 7 meses (IC95% 4,9-9,1) versus 2 meses (IC95% 1,1-2,9) para pacientes doble derivación y el resto respectivamente en el subgrupo > 65 años de estadio III.

Tabla V.- Sobrevida acumulada a 3, 6, 9, 12 y 18 meses en pacientes estadios II, de acuerdo a grupos de edad y según hayan sido sometidos a Doble derivación u otra técnica y error estándar respectivo entre paréntesis.

Cortes específicos en el tiempo (meses)	Sobrevida acumulada % (EE)			
	= 65 años		> 65 años	
	DD	Otra	DD	Otra
N	18	13	7	5
3	100,0 (0,0)	84,6 (10,0)	100,0 (0,0)	80,0 (17,9)
6	100,0 (0,0)	84,6 (10,0)	100,0 (0,0)	40,0 (21,9)
9	80,0 (10,0)	84,6 (10,0)	60,0 (21,9)	40,0 (21,9)
12	56,6 (13,6)	76,2 (12,0)	40,0 (21,9)	----
18	11,8 (10,8)	----	----	----

% (EE): Porcentaje de sobrevida acumulada y error estándar respectivo entre paréntesis.

Tabla VI.- Sobrevida acumulada a 3, 6, 9, 12 y 18 meses en pacientes estadios III, de acuerdo a grupos de edad y según hayan sido sometidos a Doble derivación u otra técnica.

Cortes específicos en el tiempo (meses)	Sobrevida acumulada % (EE)			
	= 65 años		> 65 años	
	DD	Otra	DD	Otra
N	9	6	12	13
3	100,0 (0,0)	66,7 (19,3)	82,5 (11,3)	30,8 (13,5)
6	100,0 (0,0)	50,0 (20,4)	64,2 (14,4)	23,1 (11,7)
9	77,8 (13,9)	----	36,7 (14,6)	23,1 (11,7)
12	13,0 (12,0)	----	13,8 (11,8)	----
18	----	----	----	----

% (EE): Porcentaje de sobrevida acumulada y error estándar respectivo entre paréntesis.

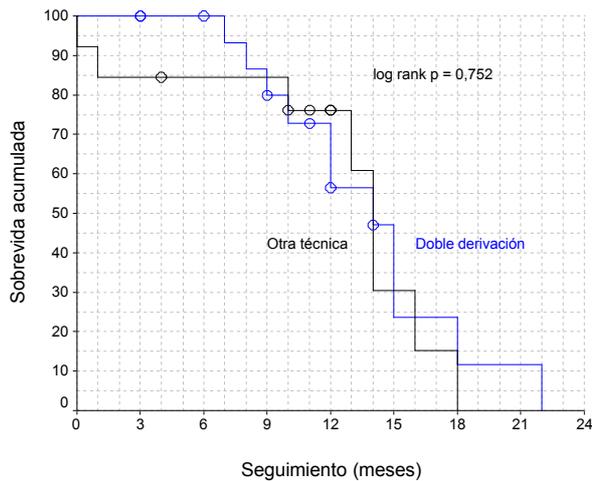
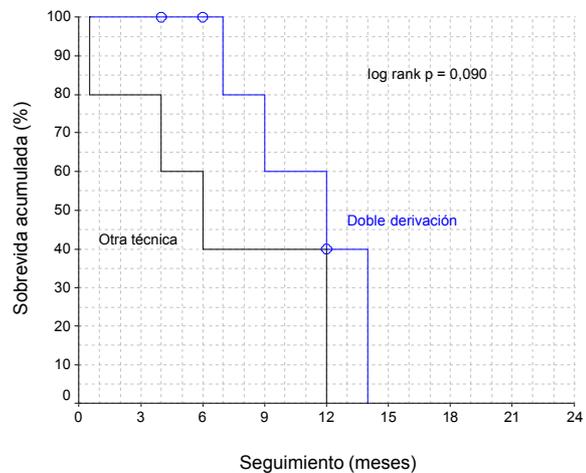


Figura 7.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes de 65 o menos años, estadio II, según recibieran o no doble derivación.

Figura 8.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes > 65, estadio II, según recibieran o no doble derivación.



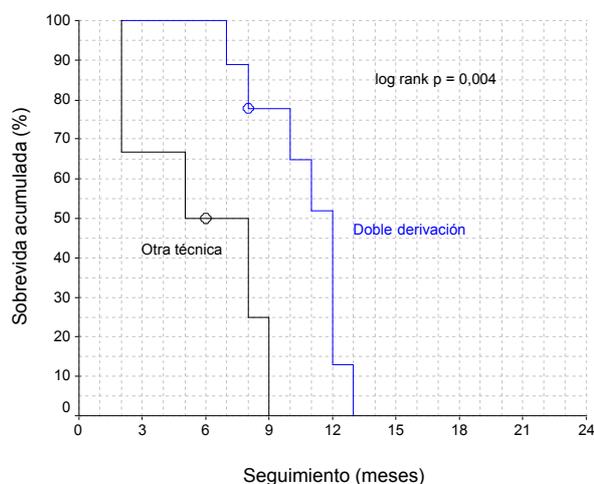
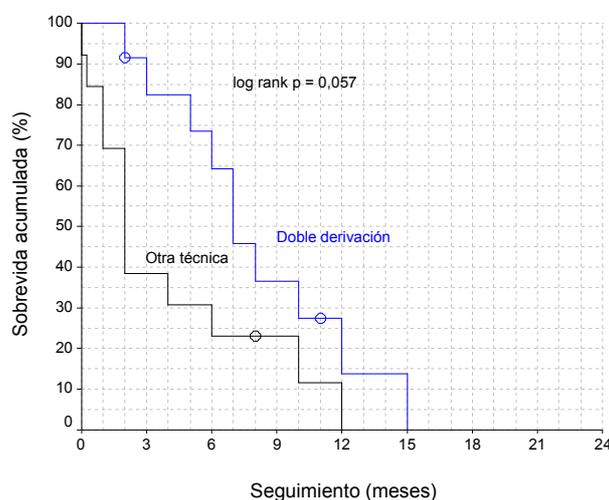


Figura 9.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes de 65 o menos años, estadio III, según recibieran o no doble derivación

Figura 10.- Curvas Kaplan-Meier de sobrevida acumulada para pacientes > 65, estadio III, según recibieran o no doble derivación.



Finalmente, en un modelo de regresión proporcional de Cox se analizó nuevamente el conjunto de la muestra comparando sobrevida de pacientes con y sin doble derivación, pero esta vez controlando (ajustando) los resultados para valores medios de estadio clínico, sexo y edad simultáneamente (es decir, se equiparan las cargas de estos factores en ambas curvas). Las curvas de sobrevida acumuladas ajustadas a valores medios de las covariables mencionadas se muestran en la figura 11 (compárese también estas curvas con las curvas desajustadas de la figura 3), donde se puede apreciar claramente que la aplicación de doble derivación obtendría un beneficio promedio significativo, puesto de manifiesto por un riesgo relativo de muerte práctica-

mente 50% menor respecto a pacientes sin doble derivación (Hazard ratio 0.53 IC95% 0.31-0.89; $p = 0,017$).

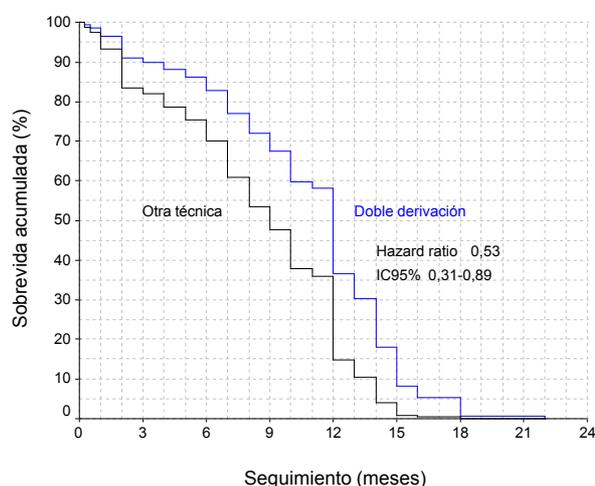


Figura 11.- Curvas de supervivencia acumulada en pacientes con cáncer de páncreas con y sin técnica paliativa de Doble derivación de acuerdo a un modelo de regresión proporcional de Cox con control covariable de estadio clínico, sexo y edad. El beneficio de la intervención se estimó en términos de Riesgo Relativo e IC95% respectivo (Hazard ratio).

Debe mencionarse también que el modelo de regresión proporcional de Cox arrojó al mismo tiempo un riesgo relativo de muerte más de 3 veces superior en pacientes estadio III, respecto al estadio II (Hazard ratio 3.24 IC95% 1.79-5.85; $p < 0,001$), un incremento relativo del riesgo del 4% por año de edad (Hazard ratio 1.04 IC95% 1.01-1.06; $p = 0,014$), y ausencia de riesgo asociado al género (Hazard ratio 1.02 IC95% 0.60-1.74; $p = 0,9326$).

En función de los resultados del análisis estratificado y de la respuesta observada en el modelo de Cox, se podría inferir que la doble derivación habría mostrado un beneficio significativo sobre el resto de alternativas paliativas aplicadas e independientemente del estadio clínico y edad del paciente; aunque se debe advertir que el beneficio de la técnica tiende a ser claramente superior particularmente en pacientes > 65 años y/o en estadios III.

Capítulo 10: DISCUSIÓN

La cirugía paliativa tiene por finalidad minimizar los síntomas provocados por la invasión local del tumor, ofrecer mejor calidad de vida (mcv).

En el cáncer de cabeza de páncreas la paliación tiene como objetivo disminuir o hacer desaparecer la ictericia con el prurito, evitar la oclusión duodenal y disminuir el dolor, además de prevenir reinternaciones^(3, 27, 28, 29, 47, 56, 73, 94, 124, 134, 145).

Lejos de suponer la condena del paciente la cirugía paliativa tiene un lugar potencial en los planes terapéuticos para aumentar la duración y el confort de la vida.

Potts⁽¹³²⁾ afirma “en esencia, el objetivo de las operaciones con carácter paliativo es modificar la causa de la muerte; de una complicación local, a una enfermedad sistémica”.

Consideramos que aquellos pacientes a lo que se les realizó una DPC y los controles a 5 años están vivos, con buena calidad de vida, “están curados”, tal afirmación es compartida por numerosos cirujanos^(80, 98, 127, 182, 185). Sin embargo M. Trede⁽¹⁷¹⁾ plantea una visión distinta, tal vez derrotista, al afirmar que la vida continúa después de los 5 años. La mayoría de sus pacientes que habían vivido más de ese período, murieron entre el sexto y séptimo año por metástasis o invasión loco regional del tumor. Así surge un nuevo concepto de la DPC con carácter paliativo.

En nuestra serie, el examen clínico reveló que la ictericia fue el signo cardinal en el 98 % de los pacientes, coincidiendo con la literatura mundial como lo señalan distintos autores^(36, 37), en estadios II, III y IV. Se advirtió enfermedad avanzada con pocas chances de cirugía con carácter curativo, acompañadas de prurito intenso, además de coluria e hipo-colia o acolia, pérdida del apetito; náuseas y vómitos en el 30% de los mismos, como lo afirman varios grupos^(12, 78, 84, 85, 187). Es llamativo que 2 pacientes no presentaron ictericia.

El examen de laboratorio mostró hiperbilirrubinemia a predominio de la bilis directa, y fosfatasa alcalina elevada hasta 4 veces su valor normal.

El antígeno CA19-9 es el marcador más sensible en el Ca de páncreas y su concentración varía de acuerdo al tamaño y al grado de diferenciación tumoral, así lo señala Yeo⁽²⁰²⁾ dándole un gran valor para el seguimiento y pronóstico de esta enfermedad.

Como factor predictivo de Ca metastásico es de gran utilidad, lo comprobamos en todos los pacientes estadios III y IV en los que estuvo elevado siempre, convirtiendo a este marcador en un elemento valioso en el seguimiento terapéutico de la enfermedad, concordando con algunas publicaciones^(131, 203).

En el grupo de pacientes con estadio I; es decir tumores de menos de 2 cm, fueron imperceptibles por este marcador, por lo que ya no lo usamos en forma rutinaria como screening.

También hemos comprobado que aumenta en pacientes con pancreatitis crónica y obstrucción de la vía biliar.

Para el diagnóstico el Ca 19-9 desafortunadamente no ha sido exitoso como un estudio valioso usado independientemente⁽⁷⁷⁾, sin embargo Ritts⁽¹⁶¹⁾ demostró que es sumamente importante si lo complementamos con otros estudios y comparó el porcentaje de diagnóstico de la siguiente forma:

	Sin Ca 19-9	Ca19-9 > 40 U/mL	Ca19-9 >100 U/mL
Ecografía	62%	100%	100%
Tomografía	71%	89%	100%
ERCP	62%	80%	100%

Los estudios imagenológicos fueron fundamentales en nuestra experiencia para realizar el diagnóstico correcto junto a la clínica y al laboratorio, además de tomar una conducta terapéutica ya protocolizada.

Solicitamos como primer estudio a la ecografía abdominal (US), seguida de tomografía helicoidal (T.A.C.h), como lo recomienda Villavicencio⁽¹⁷⁸⁾.

Con estos estudios hemos podido realizar una estadificación TNM preoperatorio que ha coincidido en el 92% de los pacientes, en los hallazgos pre y post operatorios, además de ser estudios no invasivos.

Lillemoe^(100, 101) demostró que si además de los anteriores se solicitaban colangiopancreatografía retrograda endoscópica y videolaparoscopia no cambiaría la estadificación ni la terapéutica, demostrando que al momento de la presentación ya es una enfermedad avanzada, por lo que se debe racionalizar la demanda de estos estudios.

En nuestros pacientes se nos informó con toda precisión aspectos anatómicos locales y pudimos predecir lesiones no resecables. Nuestra serie fue sensible en el 100% y específico en el 92%, tuvimos la precaución de solicitar con cortes finos de 3 a 5 mm de espesor, como lo señalan Ross y Villavicencio^(144 - 178).

No hemos realizado laparoscopia previa a la cirugía porque consideramos que la TAC aporta los datos suficientes previos a una cirugía y traería mayores costos, con más pérdida de tiempo, Nathanson⁽¹¹⁵⁾ en 50 laparoscopias diagnósticas no demostró cambios en la conducta terapéutica ya planificada; sin embargo actualmente algunos cirujanos la utilizan cuando sospechan pequeños implantes peritoneales⁽¹³⁾.

La biopsia previa a la cirugía para confirmar diagnóstico la hemos contraindicado, ya que puede informar falsos negativos, diseminar la enfermedad, o provocar una lesión en alguna estructura peripancreática, salvo pacientes en estadio IV o pacientes inoperables; en donde estaría indicada para que el oncólogo pueda comenzar un tratamiento adjuvante con diagnóstico preciso. Además en un 10% de pacientes ictericos la tumoración neoplásica es informada como benigna⁽¹¹⁵⁾, estos resultados falsos negativos, harían tomar una conducta inapropiada.

Adoptamos nuestro algoritmo de tratamiento de acuerdo al estadio, de la siguiente forma:

Estadio I: neoplasia localizada en el páncreas <2 cm. sin difusión extracapsular, sin MT ni ascitis: **DPC con intención curativa.**

Estadio II: neoplasia >2 cm. con invasión a duodeno o tejidos grasos peripancreáticos, sin MT, pero con buen estado general: **DPC vs. doble derivación.**

Estadio III: tumor irresecable que invade estructuras vasculares, hipertensión portal: **Doble derivación vs. endoprótesis.**

Estadio IV: con MT alejadas o ascitis, expectativa de vida < de 4 meses: **Endoprótesis.**

El drenaje biliar previo a la cirugía es controvertido⁽¹¹⁶⁻¹⁵⁸⁾. Nosotros tomamos como referencia e indicamos que un valor >20 mL de bilirrubina total es indicación de drenaje biliar percutáneo ya que mejora el estado general del paciente, disminuye la congestión hepática, con mayor tolerancia a la alimentación. Shing y Speer^(159, 162) han encontrado tasas altas de complicaciones con catéteres puestos, infecciones e incluso sepsis en el momento de la cirugía, prolongando el tiempo para la misma, por lo que la contraindican. Sólo lo usamos tiempos cortos con antibióticoprofilaxis y con

catéteres interno- externo y no hemos visto dichas complicaciones.



Imagen radiográfica de un drenaje interno-externo.

Pacientes con estadio I

Resección DPC

Al momento del diagnóstico sólo un 15% se beneficiará con una resección DPC con carácter curativo, como lo afirman algunos autores ^(61, 62, 66, 80, 85, 91, 122, 131).

Trede⁽¹⁷¹⁾ afirma que la resección duodeno-pancreática es la mejor opción; pero no vacila en decir que el carcinoma ductal es una enfermedad incurable. Otros autores consideran a la DPC como la alternativa de elección si el tumor es resecable aún en estadios avanzados^(23, 25, 32, 35).

De nuestros pacientes, sólo a nueve (8,04%) se le pudo diagnosticar en un etapa temprana, estadio I; es decir que las chances de diagnóstico fueron de 1 a 11.

La cirugía que se le realizó a ellos fue de tipo resectiva, DPC con intención curativa, coincidiendo esta conducta con Shon, Yeo, Cameron^(161, 203, 204); porcentaje

bajo para diagnóstico en un estadio temprano, si la comparamos con estos autores, tal vez debido a que en nuestro medio aún hoy tenemos una falta de cultura sanitaria que lleve a estos pacientes a consultar rápidamente ante los primeros signos o síntomas^(53, 54).

En nuestra serie tuvimos una supervivencia promedio de 12 a 15 meses y una mortalidad intraoperatoria de 22 %, cifra más elevada si la comparamos con 3 a 5% en otras series^(14, 27, 29, 59, 135).

Los mejores resultados obtenidos por ellos hacen presuponer un manejo perioperatorio eficiente, desde la calidad de la anestesia, manejo del medio interno, endocrinológico, cardiovascular hasta su reanimación en unidades de cuidados intensivos con personal altamente entrenado para resolver todas las contingencias desfavorables que puedan ocasionar estas resecciones, sin embargo la supervivencia promedio fue semejante. Estas cifras nos alientan a seguir con nuestra táctica quirúrgica, tratando de mejorar todo lo relacionado al perioperatorio.

A pesar de realizarla con intención curativa, los resultados a largo plazo demuestran que la mayoría de las resecciones fueron paliativas, como lo afirma Díez Valladares⁽³⁹⁾.

Pacientes con estadio II y III

Reacción DPC o Doble derivación

Representaron el 39,3% y 35,7% respectivamente, es decir que la propuesta paliativa fue del 74,1% al momento de la consulta, lo que hizo una chance de diagnóstico de 3 a 1.

En este grupo la edad promedio fue de 64.9 años, por lo que se decidió

realizar un control en ≤ 65 años y mayores de 65 años.

Fue más frecuente en hombres 55,4% que en mujeres 44,6%. Cifras que concuerdan con la literatura mundial^(160, 184, 200).

En estadio II consideramos que si el paciente es operable se debe realizar la cirugía exploradora, ya que en nuestra serie evaluamos que la resección paliativa R1 en 12 pacientes les mejoró la calidad de vida y algunos llegaron a 18 meses de supervivencia, con una mortalidad operatoria de 8,3%. No obstante Sarr en la Mayo Clinic en Estados Unidos^(148, 149) considera que si los estudios previos demuestran que si no se puede reseccionar con carácter curativo es mejor dejar una prótesis biliar, tipo Wall stents por vía percutánea antes que operarlos y reservar la cirugía paliativa sólo cuando fracasan los intentos no quirúrgicos paliativos.

DPC

Lillimoe⁽¹⁰¹⁾, preconiza que la cirugía exploradora se debe realizar en estadios II y allí decidir si es resectivo o no, aprovechando esta vía para realizar el procedimiento paliativo si no se puede realizar la resección^(174, 181, 182, 188).

Datos comparativos

Estudio	Nº de pacientes	Mortalidad operatoria %
Yeo y col (200)	148	0
Sperti y col (163)	113	15
Trede y col (171)	118	8
Meyer y col (33)	144	14
Nuestra serie estadio I	9	22
Nuestra serie estadio II	12	8,3

La cirugía resectiva con carácter paliativo DPC, R1 ó R2 es controvertida: Nguyen y Yeo⁽¹¹⁹⁾ afirman que si la resección es tipo R1 ofrece ventajas, dependiendo de la edad, el estado clínico y del grupo quirúrgico interviniente.

Por el contrario, las resecciones R2, deben ser evitadas, para no someter al riesgo de una cirugía a estos pacientes inmunodeprimidos⁽²⁰⁴⁾.

Nuestra conducta no coincidió totalmente con ellos en los estadios II, ya que realizamos sistemáticamente la resección, independientemente de los factores mencionados.

Preferimos resecar la neoplasia siempre que se pudo y si reconocíamos que quedaría tejido neoplásico remanente optábamos por una DD.

Realizamos DPC en estadios II a 12 pacientes, uno murió en el intraoperatorio (8,3%), de los restantes 3 murieron antes de los 10 meses y 6 llegaron a un promedio de supervivencia de 12,5 meses, es decir el 50%; 2 pacientes sobrevivieron más de 18 meses, por lo que considerábamos que si se podía técnicamente realizar la resección en un paciente apto para dicha cirugía, era una opción válida como método paliativo, teniendo en cuenta lo dicho por Trede que «todas las DPC son paliativas»⁽¹⁴¹⁾.

No realizamos DPC en estadios III por considerar que los beneficios con una cirugía paliativa serán más beneficiosos^(157, 180, 189).

La biopsia intraoperatoria fue fundamental en aquellos casos donde se realizó una cirugía paliativa, para confirmar histológicamente nuestra sospecha y, así pudo ser tratada luego por el médico oncólogo.

Esta biopsia se hace decolando la fascia duodeno-pancreática, avascular, tomando el tumor con la mano izquierda y puncionar con aguja de Vim Silverman, como lo señalan algunas publicaciones^(185, 186, 193, 199, 200).

Doble derivación

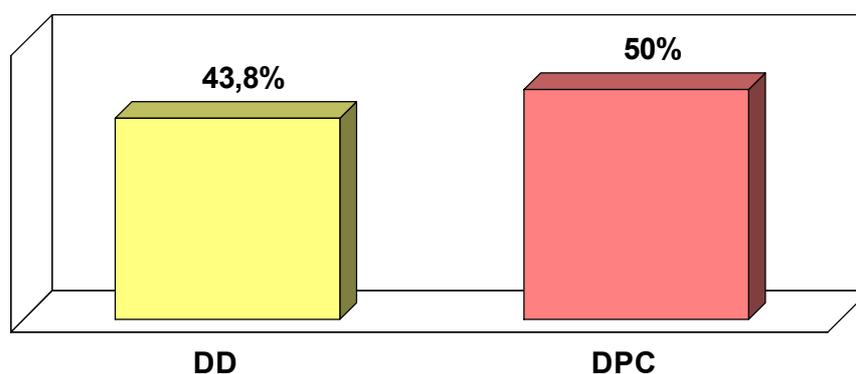
La Doble derivación es una táctica de gran importancia, ya que no somete al paciente al riesgo de una cirugía de alta envergadura como es la DPC, y nos permite ofrecer una mejoría en la calidad de vida.

La hepático-yeyuno-anastomosis fue la técnica elegida por nosotros, para la derivación biliar debido a que no produce obstrucción por invasión tumoral y una anastomosis alejada del tumor hace presuponer que el paciente morirá antes de la obstrucción. Efectivamente Lillimoe y cols^(100, 101, 102) demostraron que la HYA en asa es técnicamente sencilla, rápida y escaso número de complicaciones. Sólo un 4% desarrolló ictericia antes de la muerte^(104, 130).

La sobrevida de la DD a los 12 meses en pacientes ≤ 65 años fue del 56% y a los 18 meses sobrevivió el 11,8% de éstos.

En función de los resultados, con 0% de fístulas y 0% de mortalidad intraoperatoria consideramos que la DD es la elección.

Cuadro comparativo de sobrevida a 12,5 meses en estadio II según la técnica utilizada



Ruiz y Trias^(146, 172) recomiendan la colecisto-yeyuno-anastomosis (CYA) por laparoscópica o laparotómica ya que la consideran de fácil realización, con lo cual no

hemos coincidido ya que por nuestra experiencia será una derivación dependiente de la infiltración tumoral en el conducto cístico, muy cercano a la anastomosis. La vía laparoscópica no la empleamos porque consideramos esencial la exploración manual para decidir la conducta a realizar.

Un trabajo realizado por Sarr y Cameron⁽¹⁴⁸⁾ en el que compararon la hepático-yeyuno-anastomosis (HAY) vs. la colecisto-yeyuno-anastomosis (CYA), observaron que la mortalidad y el promedio de vida fue similar, pero la incidencia de ictericia fue de 0% con HAY contra el 8% con CYA, demostrando así que la proximidad tumoral invade rápidamente el conducto cístico por lo que eliminaría la derivación biliar.

Estudios de Watanpa, Sarr⁽¹⁴⁸⁾ demuestran que la derivación en "Y" de Roux es mejor porque no hay ictericia recurrente, el manejo es más fácil si hay filtraciones anastomóticas, menor índice de colangitis, por tener un asa absolutamente excluida.

La colédoco-duodeno-anastomosis es una mala derivación, en procesos neoplásicos ya que puede ser invadida rápidamente por el tumor, como lo señala Lucas⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, Potts⁽¹³²⁾ la está realizando nuevamente ya que él afirma que es una cirugía relativamente fácil y rápida y, si se obstruyera la boca anastomótica sería de fácil acceso la endoscopia; informa que en más de 1.300 colédoco-duodeno-anastomosis sólo hubo ictericia en el 6 % de los pacientes.

En el metaanálisis de Watanapa y Williamson⁽¹⁸⁴⁾ informan que con la colecisto-yeyuno-anastomosis se obtiene un 89% de éxito en la paliación de la ictericia y con la colédoco-yeyuno-anastomosis un 97%. La mortalidad fue similar, pero hubo recurrencia de ictericia en el 20% de los pacientes en los que se usó la vesícula, frente a un 8% en los que se usó el colédoco.



Imagen intraoperatoria de toma biópsica de páncreas.

Doble derivación vs stents, en estadios III

Sarr y cols.^(107, 148, 149) proponen que, si el tumor es considerado en el preoperatorio irreseccable por invasión local o metástasis, no se debería operar a estos pacientes y sí colocarles una endoprótesis por vía endoscópica o percutánea porque consideran que la cirugía traería una mayor morbimortalidad, argumentos también compartidos por Raikar, Warshaw^(133,180).

Numerosos trabajos^(44, 71, 72) prospectivos han comparado paliación quirúrgica frente a la no quirúrgica (stents de polietileno) y han obtenido resultados similares en cuanto a la morbilidad a corto plazo. La mortalidad y la estancia hospitalaria fueron generalmente menores en los no quirúrgicos consiguiendo ser efectiva ambas técnicas en los primeros meses, pero la ictericia sobreviene en el 40% de los no quirúrgicos antes de su fallecimiento, mientras que 1% de los que fueron operados.

Hatfield y Hausegger^(75, 76) compararon los resultados en el uso de dos tipos de prótesis: poliuretano vs. autoexpandibles y demostraron que, con estas últimas, la ictericia apareció entre el quinto y el séptimo mes, en tanto que en las primeras apareció en el segundo o tercer mes.

Se han podido colocar endoprótesis plásticas de 7 F a 11.5 F, con una oclusión al cuarto mes en el 54% de los pacientes. Las endoprótesis metálicas autoexpandibles, (Wallstents®) son consideradas actualmente como las mejores por que no migran y tienen menor índice de obstrucción, pero son 15 veces más onerosas que las de polietileno. Tienen la ventaja de que si se obstruyen se las puede desobstruir mediante procedimientos mecánicos con balones, “tumorectomía”^(16, 88, 113, 155).

Se las puede colocar por vía percutánea o endoscópica y esto depende de un estadio previo del sitio de la obstrucción, si es baja, las colocará un endoscopista y si es alta un intervencionista percutáneo^(20, 63, 114, 116).

También se han usado drenajes biliares externos cuando el catéter no traspasa la obstrucción.

Las complicaciones de las endoprótesis se clasifican en tempranas y tardías:

- Tempranas: colangitis, pancreatitis, sangrado y perforación duodenal por colocación inapropiada y acumulación de coágulos y desechos.
- Tardías: oclusión y migración del stent, colecistitis por acumulación de materiales amorfos como cristales de bilirrubinato.

Consideramos que toda prótesis biliar ocluida es un cuerpo extraño contaminado que tiene bacterias por lo que consideramos a la derivación quirúrgica como método de elección, pero ninguno de estos métodos ha logrado aumentar significativamente la tasa de supervivencia^(22, 166).

Un estudio realizado por Watanapa⁽¹⁸⁴⁾ comparando resultados de stents percutáneos vs. endoscópicos, demostró que la colocación endoscópica presentaba menos morbi-mortalidad, aconsejando esta vía para la colocación en la de cabeza de páncreas inoperables.

Existen controversias si se debe o no, realizar en forma sistemática la doble derivación (DD) biliar y digestiva.

La obstrucción duodenal es un síntoma que se manifiesta en aproximadamente el 15% de los pacientes, que deberán ser tratados en el curso de la internación, además del 20% de los no tratados que fallecerán con signos de obstrucción, a pesar de estos resultados demostrados por Lillimoe y cols.^(100, 101), aún el debate continua.

Lillimoe⁽¹⁰⁴⁾ presentó un estudio prospectivo sobre 87 pacientes sin signos de obstrucción duodenal divididos al azar en dos grupos, a un grupo se les realizó GYA (44 pacientes) y al otro grupo no (43 pacientes); demostrando que no hubo mortalidad intraoperatoria, morbilidad del 32% y 33% respectivamente. En el primer grupo no hubo alteraciones de tipo obstructivo, mientras que en el segundo se demostró obstrucción en el 19% de los pacientes, a 8 se le realizó GYA y a otro se le colocó un Stents duodenal.

Autores como McGuire y Pitt^(110, 131) no realizaron en forma profiláctica la derivación gástrica y requirieron una reintervención en el 15% de sus casos; antes del óbito, mostraron que la realización de la misma no trajo aparejada mortalidad operatoria.

En nuestra serie, en estadios II y III, compuesta por 46 hombres y 37 mujeres; 46 con doble derivación y 37 sin DD, observamos que a 12 (14,4%) pacientes se les realizó sólo una derivación biliar; de estos a 7 (58,3%) hubo que reoperarlos para realizarles una gastro-yeyuno-anastomosis (GYA), de ellos se complicaron 4 (57,1%): evisceración 1, fallo pulmonar en 2 y sepsis en otro; fallecieron 2 (28.5 %) en perioperatorio. En los pacientes a quienes se les realizó DD en el mismo acto quirúrgico 46 (55,4%), no se registraron complicaciones ni mortalidad perioperatoria.

Comparando globalmente a los 37 pacientes a los que se les trató con diversos procedimientos paliativos, la supervivencia acumulada fue de 26,9% a los 12 meses. En 46 pacientes que sí tuvieron DD, la supervivencia acumulada fue de 33,3%. Esto muestra un porcentaje mayor y significativamente aceptable. Cabe destacar que a los 18 meses sobrevivió el 4,4% con DD y ninguno del otro grupo, (tabla 2).

Si analizamos en forma independiente los estadios II y III (Tabla 3) vemos que el porcentaje de supervivencia acumulada a los 12 meses fue mejor en los del grupo en estadio II 52,2% contra sólo 7,2 del grupo en estadio III.

La supervivencia en pacientes estadio II en pacientes **≤65 años**, con DD, llegó el 11,8% de los pacientes a los 18 meses y ningún otro paciente llegó a esta etapa a los que se les hizo otra técnica paliativa. (tabla 5). En **>65 años** el 40% sobrevivió a los 12 meses; con otras técnicas el 40% llegó a los 9 meses.

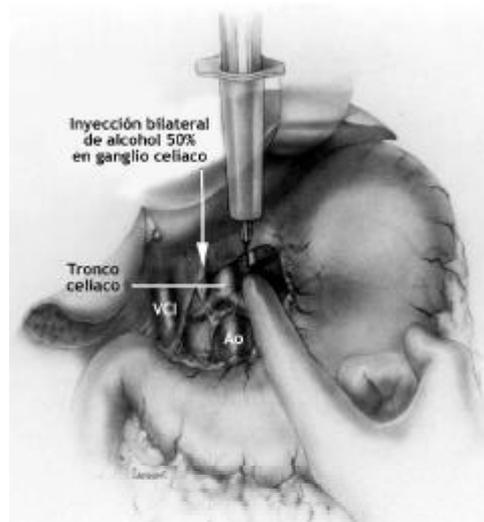
En cambio en el estadio III, **≤65 años** (figura 9) vemos que la mediana de supervivencia con DD fue de 12 meses, y 5 meses para pacientes sin DD. Y **>65 años** estadio III la mediana de supervivencia fue de 7 meses con DD y 2 meses sin DD (figura 10).

Finalmente, en nuestra serie no tuvimos complicaciones locales tempranas ni tardías con la DD.

Paliación del dolor

Por otra parte, la cirugía exploradora con fines paliativos permitió efectuar bloqueo del nervio celíaco con alcohol al 50% (100 mL) a ambos lados de la aorta como lo preconiza Dubois y otros^(40, 99, 152). Lamentablemente, la mayoría de los pacientes con tumor no resecado experimentan fuertes dolores abdominales que hemos

tratado, además, con opiáceos y así logramos paliar el dolor en el 50% de ellos.

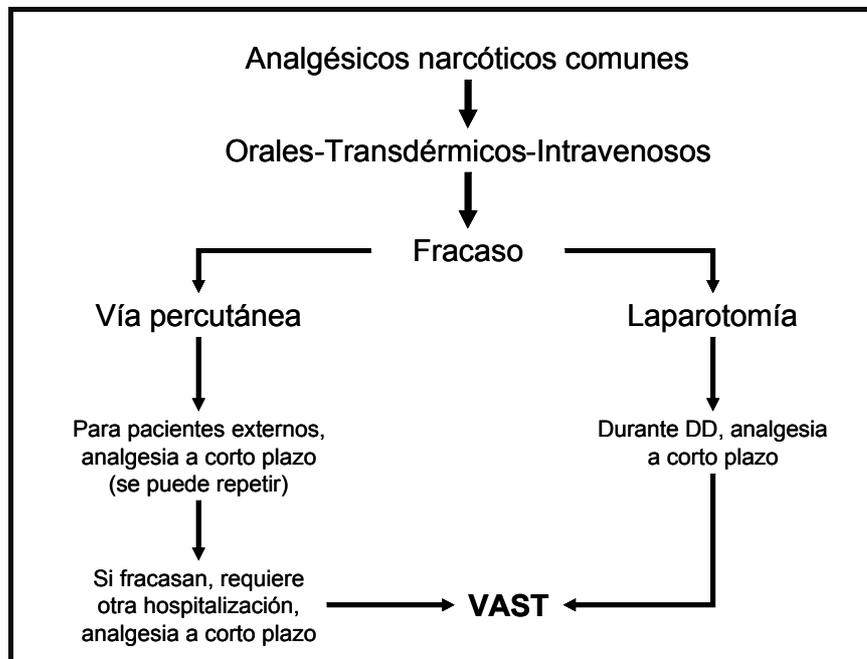


El tratamiento del dolor intraoperatorio como lo propone Sohn⁽¹⁶¹⁾ es sencillo técnicamente, pero los resultados fueron malos en nuestra serie. Comparándola con otros cirujanos como Rusell y Sarr⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁸⁾, el alivio del dolor fue de corta duración y la mayoría de los pacientes relató analgesia durante los primeros 30 días y al momento de morir sólo el 20% lo hizo sin dolor. A pesar de estos resultados se mejoraría la calidad de vida y la reducción importante de medicación narcótica durante los 2 primeros meses posteriores al procedimiento.

Van Geenen⁽¹⁷⁶⁾ realiza el bloqueo del nervio celíaco dirigido por ecografía si el dolor es refractario al tratamiento. Creemos que esto se debería realizar en nuestro medio sólo por personal altamente capacitado, ya que una punción fallida puede traer complicaciones aún mayores.

No realizamos vagotomía sistemática ya que puede provocar retardo en el vaciamiento gástrico. Para prevenir las posibles úlceras marginales en la unión gastro-yeyunal tratamos con inhibidores de la bomba de protones a nuestros pacientes, como lo propone Lillimoe⁽¹⁰²⁾.

De lo expuesto podríamos proponer un algoritmo para paliar el dolor de estos pacientes.



Pacientes con estadio IV

Estos pacientes llegaron, en su totalidad, con mal estado general y marcada pérdida de peso, 8 Kg. o más en los últimos 2 meses; la caquexia fue la causa principal de morbi-mortalidad, se caracterizó por una emaciación muscular periférica visible y grave. Aún cuando se los pudo tratar con alimentación enteral o parenteral, éstas mejoraron la energía, no así la malnutrición ni la caquexia.

En los 20 pacientes con estadio IV considerados de manejo no operatorio presentaban metástasis a distancia, tumor irreseccable localmente, tumor diseminado intraabdominal y debilidad con caquexia, lo cual hacía imposible la intervención quirúrgica; a tres pacientes (3:20; 17,8%) se les propuso cirugía paliativa.

Sólo se pudo ofrecer drenaje de la vía biliar percutáneo a 12, es decir al 67,4%, con una supervivencia máxima de 6 meses en un paciente. En los cinco restantes sólo se realizó tratamiento para el dolor.

En Argentina, en una comunicación personal, se nos informó de un seguimiento exhaustivo del Dr. Mariano Giménez, en 46 pacientes a lo que les colocó drenajes de diversas formas (interno-externo, derecho-interno-izquierdo, bilateral, derecho e izquierdo) y constató una supervivencia promedio 9,2 meses, cifra superior a la observada en nuestra serie.

Hay centros que preconizan la esplennectomía toracoscópica (VATS) con resultados mejores en cuanto a la prolongación de la analgesia hasta los 5 meses posteriores al procedimiento, pero mayor estadía intrahospitalaria y las complicaciones son muy graves, incluso toracotomías por sangrado y dolor permanente en el sitio de los trócares como lo propone Kuriansky y otros.^(96, 111)

Adjuvancia

Siempre consideramos que la **terapia coadjuvante** debía ser puesta a consideración de los oncólogos. Respecto a la **terapia neoadjuvante** creemos que no es necesaria, ya que intentar mejorar el estadio tumoral para una posible resección llevaría más tiempo y no cambiaría nuestra táctica quirúrgica.

Usamos la quimioterapia y radioterapia como adyuvantes, ya que la primera combate la diseminación sistémica microscópica y la segunda reduce la carga tumoral en la región en la que se resecó el tumor.

Actualmente el agente terapéutico estándar para el carcinoma pancreático es la gemcitabina, como monodroga, mediante la administración en bolo (goteo endovenoso a una dosis de 10 mg/m²/min)^(15, 31, 109).

En nuestro grupo se utilizó la combinación de quimioterapia + radioterapia en el 70% de los pacientes en estadios II y III como adyuvante de la cirugía y en estadio IV sólo en algunos como único tratamiento, demostrando ser bien tolerado y de bajo índice de efectos secundarios.

Hubo un interés significativo por el uso de la gemcitabina combinada con radioterapia, por ser ésta un radiosensibilizador potente^(48, 50). El uso de gemcitabina o 5-FU serían eficaces sumados con la terapia radiante para tumores resecaados o en la enfermedad localmente avanzada^(1, 95, 117, 138, 139, 192).

El Grupo de Estudio Gastrointestinal GITSG⁽⁴⁹⁾ publicó los resultados de un estudio en pacientes distribuidos al azar para radioterapia (RT) de haz externo hasta 60 Gy y RT hasta 40 Gy con dosis rápidas de 5-FU. Los pacientes tratados con la modalidad combinada tuvieron una sobrevida de 42 semanas comparadas con las 22 del primer grupo, $p > 0,01$.⁽⁴⁸⁾

Algunos oncólogos preconizan mayores dosis de radiación externa hasta 60 Gy en páncreas y 20 Gy en hígado, informando mejor calidad de vida no así el tiempo de sobrevida^(79, 167).

Estudios recientes demostraron mejores resultados en pacientes tratados con gemcitabina, comparándolos con los tratados con dosis rápidas de 5-FU, con tasas de supervivencia global de 18% al año, contra 2% del otro grupo. Además se observó una reacción clínica beneficiosa en el 23% de los tratados con gemcitabina vs. el 4,85% del otro grupo^(31, 48, 49).

En una serie, en la Universidad de Kentucky, se valoraron pacientes tratados con braquiterapia y quimioterapia; la supervivencia media fue de 16 meses y el tiempo de sobrevida de dos años en el 22% de estos pacientes⁽³⁴⁾.

La experiencia en nuestro medio de braquiterapia es escasa, lo cual impide determinar sus beneficios, sin embargo Gómez y cols⁽⁵⁷⁾ presentaron un trabajo en 15 pacientes portadores de cáncer de páncreas con cirugía y braquiterapia intraoperatoria con Iridium-192 (técnica de alter-loading). En todos se realizó biopsia por congelación. La técnica quirúrgica se realizó con criterio conservador teniendo en cuenta la extensión locorregional de la enfermedad (cirugía derivativa Asa en "Y" de Roux y en un caso se agregó derivación gástrica). A posteriori, los pacientes recibieron en forma coadyuvante radioterapia externa con un alivio sintomático objetivo y subjetivo del 70% y una disminución del tamaño tumoral por T.A.C. y Ecografía del 50% respecto del tamaño preoperatorio.

Las terapias inmunológicas

Estas terapias tienen un importante rol en el tratamiento de cáncer pancreático. En primera instancia, deben tergiversar las alteraciones genéticas dentro de una célula tumoral para que permita su reconocimiento inmunológico.

Una posible solución a este problema es diseñar vacunas polivalentes y anticuerpos designados contra varios antígenos de rechazo tumoral.

En el Johns Hopkins Hospital se realizó un ensayo clínico con una vacuna para el cáncer de páncreas secretor de citocinas, induciendo una repuesta inmune capaz de eliminar tumores ya establecidos, aunque la sobrevida aún se desconoce⁽¹⁶⁰⁾.

Estos avances de ingeniería genética son alentadores, en un futuro permitirán mejores resultados a largo plazo junto a las resecciones con quimioterapia más radioterapia.

Capítulo 11: CONCLUSIONES

- El Cáncer de Páncreas sigue siendo, en la mayoría de los casos, una enfermedad mortal y en más del 90% de los pacientes una enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.
- Los progresos en el diagnóstico y de técnicas quirúrgicas son evidentes, pero no han mejorado la supervivencia.
- La DPC sigue siendo el procedimiento de elección en los tumores resecables en estadio I.
- La cirugía paliativa se justifica para mejorar la calidad de vida y se reserva para pacientes que tienen expectativas de vida mayores a 6 meses.
- El 75% de los tumores no podrán ser resecados. La paliación quirúrgica, adquiere gran importancia en el tratamiento de esta patología.
- La doble derivación, hepático-yeyuno-anastomosis más gastro-yeyuno-anastomosis (DD), es la mejor paliación quirúrgica y se debe realizar en el mismo acto quirúrgico.
- La DD tiene una incidencia más baja de complicaciones, además de permitir paliar el dolor mediante la alcoholización esplácnica.
- La supervivencia mayor con la DD en estadio II hizo cambiar nuestra conducta, de realizar DPC, ya que la supervivencia es similar y el riesgo intraoperatorio menor.

- La DD ha mostrado un beneficio significativo sobre el resto de las alternativas paliativas aplicadas, independientemente de la edad del paciente y estadio clínico, aunque se debe advertir que el beneficio tiende a ser claramente significativo en pacientes mayores a 65 años en estadio III con respecto a otras técnicas.
- Los stents quedan reservados sólo para pacientes inoperables o en mal estado general con diseminación peritoneal, si estimamos una sobrevida menor de 4 meses.
- El tratamiento coadyuvante (quimioterapia más radioterapia e inmunoterapia) ofrece esperanzas y deberá ser revalorado en función de los beneficios que pueda aportar.
- Estudios recientes muestran que la supervivencia depende de la biología del tumor, más que de otros factores.
- El avance inmunológico y genético puede ser el futuro de nuevas estrategias terapéuticas.

Capítulo 12: BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams R, Grochow L. Adjuvant therapy with chemotherapy and radiation therapy in the management of carcinoma of the pancreatic head. *Surgical Clinics of North America* 1995; 75: 925-938
2. Abrams RA, Korman LT, Yeo CJ, Jaffee E, Chakravarthy A, Zahurak ML, et al. Intensified adjuvant therapy for periampullary (pancreatic, nonpancreatic) adenocarcinoma using irradiation, 5-FU, mitomycin C, leukovorin and dipyridamole (J9625)-updated results. *ASTRO Proc* 2000;48:222^a
3. Adloff M. *Cancer du pancréas exocrine*. Ed Medsi Mc Graw, Saint Jeande Braye, France, 1991
4. Agostini S, Durieux O, Mirabel T. *Exploration des tumeurs du Pancreas*. Enciclopedia Medico-Chirurgicale. 2004; 33-710-A-20.
5. Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B, et al. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin Cancer Res* 2001;7:3862-8
6. Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Wakabayashi K. Endoscopic ultrasound and intraductal ultrasound in the diagnosis of small pancreatic tumors. *Abdom Imaging* 1998;23:380-6.
7. Awad S, Colletti L, Mulholland M, multimodality staging optimizes resectability in patients with pancreatic and ampullary cancer. *Am. Surg.* 1997; 63: 534-538.
8. Bathe O, Caldera H, Hamilton K, Franceschi D, Levi J, Livingston A. influence of hispanic ethnicity on outcome after resection of carcinoma of the Head of the pancreas. *Cancer* 2001; 91: 1177-84.
9. Braasch J, Deziel A, Rossi R, Watkins E, Winter P. Pyloric and gastric-preserving pancreatic resection. *Ann Surgery*. 1983; Vol 204.411-417.
10. Baghurst P, McMichael A, Slavotinek A., A case control study of diet and cancer of the pancreas. *Am. J Epidemiol.* 1991. Vol 134. 167-179.
11. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; Vol 109. 247-251.
12. Beinart C, Efremidis S, Cohen B. Obstruction without dilatation. importance in evaluating jaundice. *JAMA*. 1981; 245-353.
13. Bergamaschi R, Marvic R, Thoresen J, Open vs. laparoscopic gastro-jejunostomy for palliation in advanced pancreatic cancer. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1998; 8: 92-96.
14. Birgir G, Livstone E, Spiro H. Cancer of the pancreas, diagnostic accuracy and survival statistics. *Cancer*; Vol. 1978; 42: 2494-2506
15. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, Eagle KS, Case LD, Poole ME, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2208-12.

16. Blenkarn J, Pherson G, Bumgart L. Septic complications of percutaneous transhepatic biliary drainage: Evaluation of a new closed drainage system. *Am J. of Sur.* 1984; Vol 147. 318-321.
17. Blenkarn J, McPerson G, Bumgart L. An improved system for external biliary drainage. *Lancet* 1981; Vol 2. 781-782.
18. Bluemke DA, Abrams RA, Yeo CJ, et al. Recurrent pancreatic adenocarcinoma: Spiral CT evaluation following the Whipple procedure. *RadioGraphics* 1997;17:303-13.
19. Blumgart L. Resección hepática. Tumores hepáticos y biliares. En Blumgart L Cirugía del hígado y vías biliares. Panamericana Bs. As. 1998. 1495-1538.
20. Bormann P, Harris-Jones E, Tobías R. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis vs by pass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet.* 1986; Vol 1. 69-71.
21. Born P, Rosch T, Bruhl K. Long term result endoscopic treatment of biliary duct obstruction due to pancreatic disease. *Hepato-Gastroenterology.*1998; Vol 45. 833-839.
22. Bouchart F, Hensen L, Olesen K. Endoprosthesis for internal drainage of the biliary tract. *Gastroenterology.* 1979;Vol 77. 133-137.
23. Braasch JW, Deziel, Rossi RL. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 Patients. *Ann. Surg* 1986; 204: 411- 418.
24. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:247-55.
25. Brunschwig A: Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma-pancreatoduodenectomy. *Surg. Gynecol. Obst.*1937, 65 :681-684.
26. Buillot J, Ledorner G, Alexandre J. Factures de risque de la chirurgie des ictères obstructifs: Etudes retrospectives a propos de 176 patients. *Gastroenterol.Clin. Biol.* 1985 ; Vol 9. 238.
27. Cameron J, Yeo C, Lillemoe K, Leach S, Schulick R, Campbell K. Surgical treatment and research. *Johns Hopkins Pancreas Cancer web.* 2003; 1-3.
28. Cameron JL. Long-term survival following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Surgical Clinics of North América* 1995; 75: 939-951.
29. Cameron JL. Pitt HA, Yeo CH: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217:430-438.
30. Chapuis Y, Yandza T, Bonnichon, Delaitre B, Grateau F. L'exclusion de l'anastomose pancréato-jéjunale réduit-elle la mortalité de la duodéno-pancréatectomie céphalique . *Chirurgie.* 1987 ; Vol 113. 262-269.
31. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer: a prospective randomized phase II study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.

-
32. Connolly M, Dawson P, Michelaassi F, Moosa A, Lowenstein F. Survival in 1001 patient with carcinoma of the pancreas. *Ann. Surg.*1987; Vol 206. 366-370.
33. Cooke J, Meyer C: *Cancer du pancréas, a propos du 144 cas. Thèses Université Louis Pasteur: Strasbourg France 1991*
34. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine based chemoradiation than with 5-fluorouracil based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-302.
35. Crist D, Sitzmann J, Cameron J. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann. Surg.* 1997; Vol 206. n° 3. 358-363.
36. Curley S, Levin B, Rich T: *Management of specific malignancies: Liver and bile duct. Clinical Oncology. Churchill Livingstone New York. 1995.1305-1372.*
37. Delcore R, Thomas J, Hermreck A. Pancreaticoduodenectomy for malignant pancreatic an periampullary neoplasm in elderly patients. *The American Journal of Surgery.*1991; Vol 162, 532-535.
38. Descos Louis. *Cancer du Pancreas (Adenocarcinome) Hépto-Gastro-Entérologie.*1992; 47-52.
39. Diez Valladares L. *Cáncer de páncreas: tratamiento quirúrgico paliativo en el siglo XXI. Cirugía Española.* 2000; 67: 411-415.
40. Dubois F, *Splanchnicectomy par void abdominale trans-hiatale. Press.Med.*1977; 6:2069-2070
41. Durieux O, Cohen F, Ribe P, Agostini S. *Radioanatomie du pancréas. Encycl. Med. Chir. Radiodiagnostic- Appareil digestive.* 1997; 33- 650- A-10.
42. Falconer J, Fearon K, Ros J, *Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. Cancer* 1995; 75: 2077-2082
43. Fernández Cruz L, Astudillo E, Cardona V. *Complicaciones de la cirugía del cáncer de páncreas. Revista Española de Cirugía* 2001; 69:281-288
44. Fernandez Del Castillo C, Jimenez R. *Pancreatic cáncer: palliation Of symptoms. Up to date.* 2003; 1-5.
45. Fernandez del Castillo C, Jimenez R, Steer M. *Up to day surgery in treatment of pancreatic cancer:Up to date.* 2003; 1-7.
46. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. *Laparoscopic staging and peritoneal cytology. Surg Oncol Clin North Am* 1998;7:135-42.
47. Funovics J, Zöch G, Wenzl E, Schulz F. *Progress in reconstruction after resection of the pancreas. Surg. Gynecology and Obstetic.* 1987. Vol 164. 545-548.

-
48. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 1987;59:2006-10*
49. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst 1988;80:751-5.*
50. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst 1988;80:751-5.*
51. *Gayet B, Fekete F. Variantes de la Dérivación du moignon pancréatique ; variantes de la wirsungo-jéjunostomie. Duodéno-pancreatectomie pour Cancer. J Chir 1990.547-575.*
52. *Geer J, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J. Surg 1993; 165: 68-73.*
53. *Gray H. Anatomía de Gray. 38° ed., Churchill-Livingstone, Edit. Elsevier 2005.*
54. *Gobien R, Stanley J, Souseck C,; Routine biliary drainage. Effect on management of obstructive jaundice. Radiology. 1984. Vol 152. 355-356.*
55. *Gold E, Gordis L, Diener M, Seltser R, Boitnott J, Byum T, Hutcheon F. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. Cancer. 1985; Vol 55. 460-467.*
56. *Goldsmith H, Ghosh B, Huvos A. Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 1971; 87-92.*
57. *Gomez J. M, Granero E, Foscarini J. M, Nassar M, Podio A. Cancer de pancreas cirugía y braquiterapia intraoperatoria. Reunión de la Asociación de Ciurgia de Cordoba 2001.*
58. *Gouma D, Geenen R, gulik T, Wit l, obertop H Surgical palliative treatment in bilio-pancreatic malignancy. Ann Oncol 1999; 10:269-272*
59. *Grace P, Pitt H, Tomkins R. Decreased morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. Am. J. Surg. 1986. Vol: 151. 141-149.*
60. *Gramática L, Lada P, Gramatica L (L). Conducta diagnóstica y terapéutica en el paciente icterico por una masa bilioduodenopancreática. Rev. Argent. Cirug. 1998. Vol 74. 91-101.*
61. *Gramática L, Lada P, Teyssedou C. Cistoadenocarcinoma de cabeza de páncreas de páncreas. Rev. Argent. Cirug. 1992. Vol 62. 158-165.*
62. *Gramática L, Montenegro R, Lada P. Cáncer de duodeno. Valor de la duodenopancreatectomia cefálica. Cir. Esp. 1986. Vol 4. 789-799.*
63. *Green J, Bellart R, Sideman S. Jaundice Heart: A Possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. Surgery. 1986. Vol 100. 14-21.*
64. *Greenway B: Carcinoma of the exocrine pancreas. A sex. Hormone responsive tumors. Br J. Surg. 1987. Vol74. 441-442.*

65. Grellet J, Gasquet Ch, Morichau M, Palzzo L, Azais O, Curet Ph, Bousquet J, Dion-Voirin E. *Cancer du pancréas exocrine. Encycl. Med. Chir. Radiodiagnostic IV.1990; 33653 A-10.*
66. Gudjousson B. *Cancer of the Pancreas : 50 years of surgery. Cancer 1987; 60: 2284-2303.*
67. Gulliver D, Baker M, Cheng C: *Malignant biliary obstruction. Efficacy of thin-section dynamic CT determining resectability. AJR 1992. Vol 159.503.*
68. Gullo L, Pezzilli R, Morselli Labate A: *Diabetes and the risk pancreatic cancer. Italian pancreatic cancer study group. N. Eng J. Med. 1994. Vol 331.81-84.*
69. Haddock G, Carter D. *Aetiology of pancreatic cancer. Br. J. Surg. 1990; Vol 77. 1159-1166.*
70. Hann L, Fong Y, Schriver C: *Malignant hepatic hilar tumors. Can ultrasonography be used as an alternative to angiography with CT arterial portography for determination of resectability. J. Ultrason. Med.1996. Vol 15. 37-45.*
71. Hansson J, Hoevels J, Simer G: *Clinical aspect of non surgical percutaneous transhepatic bile drainage in obstructive lesions of the extrahepatic bile duct. Ann. Surgery.1979. Vol 189. 55-58.*
72. Hardison W, Weiner R, Hatoff D: *Similarities and difference between models of extrahepatic obstruction and complete biliary retention without obstruction in the rat. Hepatology.1983. Vol 3. 383-390.*
73. Hashimi H, Sabanatham S: *Second look operation in managing carcinoma of the pancreas and periampullary region. Eur. Surg. Res. 1989. Vol 168. 224-226.*
74. Hatfield A: *Palliation of Malignant obstructive jaundice. Lancet .1990. Vol 31. 1339-1340.*
75. Hatfield A, Terblanche J, Fataar S: *Preoperative jaundice: A prospective controlled clinical trial surgery of stent. Gut. 1981. Vol 2.896.*
76. Hausegger K, Kleinert R, Lammer J. *The malignant biliary obstruction. Histologic finding after treatment with self-expandable stents. Radiology. 1992. Vol 185.461-464.*
77. Hernández Calvo J, Balibrea J, Ramia J, Landa J, Abad A, Ballesteros D. *Correlación entre los valores séricos preoperatorios de CEA, CA 19-9 y CA 195 y la resecabilidad quirúrgica en el cáncer de páncreas. Revista Española de Cirugía 1999; 66: 23-27.*
78. Higaki I, Yamazaki O, Matsuyama M: *Serum Endothelin and hepatocyte growth factor levels in patients with obstructive jaundice. Hepato-gastroenterology 1999. Vol 46. 1599-1602.*
79. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB III. *Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:317-23.*
80. Hollender L, Meyer C, Marrie A, Pierard T, Calderoli H : *Le cancer du pancreas.Reflexions á propos de 147 cas 1980. Ann. Chir. 34 ; 775-777*
81. Hollender L, Meyer Ch, Karydakakis P, Safioleas M, Rivas –Diez B. *Proposition d'un score prédictif de gravité dans la chirurgie de l'ictère par rétention. Chirurgie. 1984 ;Vol 110. 352-358.*

82. Hollender L, Meyer Ch, Marrie A, Pierard Th, Calderoli H. *Le cancer du páncreas. Annales de Chirurgie.* 1980 ; Vol 34, nº 10. 775-777.
83. Hunerbein M, Ghadimi B, Benhidjeb T: *A rare malformation of the pancreaticobiliary junction long common channel choledochal cyst and pancreas divisum in a patient with pancreatic cancer. Hepato-Gastroenterology.* 1999. Vol 46.1647.1649.
84. Hunt D, Allison M, Prentice C: *Endotoxaemia, Disturbance of coagulation and obstructive jaundice. Am. J. Surg.* 1982. Vol 144. 325-329.
85. Hunt GC. *Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining respectability of pancreatic cancer: a review. Gastrointestinal endoscopy* 2002; 55: 232-237.
86. Hunt GC. *Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining respectability of pancreatic cancer: a review. Gastrointestinal endoscopy* 2002; 55: 232-237.22.
87. Hruban RH, Van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, VanWeering DH, Allison D, Goodman SN, et al. *K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the pancreas. Am J Path* 1993;143:545-54.
88. Ikeda S, Tanaka M, Yoshimoto H: *Improve visualitation of intrahepatic bili duct by endoscopic retrograde balloon catheter cholangiography. Ann. Surg.* 1981. Vol 194.171.
89. Jaeck D, Boudjema K, Bachellier P, Weber J, Asencio P, Wolf P. *Pancreatectomías. Enciclopedia Medico Quirúrgica.* 2003; 40-880-A
90. Jaffee EM, Hruban R, Biedzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter P, et al. *A novel allogeneic GM-CSF secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. J Clin Oncol* 2001;19:145-56.
91. Kairaluoma M, Kiviniemi H, Stahlberg M: *Pancreatic Resección for carcinoma of the pancreas and periampullary region in patients over 70 years of Age. Br. J. Surg.*1987. Vol 74.116-11
92. Kalapothaki V, Tzonon A, Hsieh C: *Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes, mellitus and cholelittiasis as risk factor for pancreatic carcinoma. Cancer.* 1993. Vol 4.375-382.
93. Kaufman S. *Percutaneous Palliation of unresectable pancreatic cancer. Surgical Clinics of North America* 1995; 75: 989-999.
94. Keck H, Steffen R, Neuhaus P. *Protection of pancreatic and biliary anastomosis after partial duodenopancreatectomy by external drainage. Surgery, Gynecology and Obstetrics.* 1992; Vol 174. 329-331.
95. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. *Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. Ann Surg* 1999;230:776-84
96. Kuriansky J, Salvador L, Astudillo E, Cardona V, Fernández-Cruz L, Sáenz A. *Esplacnicectomia toracoscópica en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer de páncreas irresecable. Revista Española de Cirugía* 2000; 68: 199-203.

-
97. Lamme J: Biliary Endoprotheses: Plastic vs metal stent. *Radiology Clin. North Am.* 1990. Vol 28. 1211-1222.
98. Lerut J, Gianello P, Otte J, Kestens P. Pancreaticoduodenal resection. *Ann. Surg.* 1944. Vol 199. n° 4. 432-437.
99. Lichtenstein D, Carr-Locke D. Endoscopic Palliation for unresectable pancreatic carcinoma. *Surgical Clinics of North America* 1995; 75: 969-987.
100. Lillemoe K, Barnes S. Surgical palliation of unresectable pancreatic carcinoma. *Surgical Clinics of North America* 1995; 75: 953-967.
101. Lillemoe K, Pitt HA. Palliation of pancreatic carcinoma, surgical and otherwise. *Cancer* 1996; 78: 605-614
102. Lillemoe K, Palliative therapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1998;7:199-216.
103. Lillemoe K, Sauter PK, Pitt H, Yeo C, Cameron JL. Current status of palliation of periampullary carcinoma. *Surg, Gynecol. Obstet* 1993;176:1-10
104. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-30.
105. Lucas C, Ledgerwood A, Bender J: Antrectomy with gastrojejunostomy for unresectable pancreatic cancer: causing duodenal obstruction. *Surgery* 1991. Vol 110. 583-590.
106. Lucas C, Ledgerwood A, Saxe J: Antrectomy. A Safe and Effective bypass for unresectable pancreatic cancer. *Arch. Surg.* 1994. Vol 129. 795-799.
107. Lygidakis N, Van der Heyde M, Lubbers M: Evaluation of Preoperative Biliary Drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *Acta. Chir. Scand.* 1987. Vol 153. 665-668.
108. Malagelada J. Pancreatic cancer, an overview of epidemiology, clinical presentation and diagnosis. *Mayo Clinic Proc.* 1979; Vol 54, 459-467.
109. McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, Robertson JM, Eckhauser FE, Smith DM, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4202-8.
110. Mc Guire G, Pitt H, Lillemoe K: Reoperative Surgery for periampullary Adenocarcinoma. *Arch. Surg.* 1991. Vol 126. 1205-1212.
111. Michotey B, Sastre M, Argeme Ph, Crespy B. Techniques, indications, résultats. *AQ propos de 25 sections nerveuses pour slgies visérales abdominales.* *J Chir.* 1993 Vol 120. 487-491.
112. Mori K, Kei S, Yamane T: Phatological factors influencing survival of carcinoma of the ampulla of Vater. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1990. Vol. 16. 183.
113. Mueller P, Ferrucci J, Teplick C: Biliary stent endoprotheses: Analysis of complications in 113 patients. *Radiology.* 1985. Vol. 156. 637-639.

114. Naggar E, Krag E, Matzen P: Endoscopically inserted biliary endoprotheses in malignant obstructive jaundice. A Survey on the literature. *Liver*. 1990. Vol. 10. 321-324.
115. Nathanson L. *Laparoscopy and pancreatic cancer: biopsy, staging and by-pass*. *Baillieres Clin.Gastroenterol*.1993; 7:941-960
116. Neuhaus H, Hagenmuller F, Griebel M, Classen M, percutaneous cholangioscopic or transpapillary insertion of self-expanding biliary metal stents. *Gastrointest.Endosc*.1991; 37:31-37
117. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-85
118. Norihiro S, Maehara N, Mizumoto K, Nagai E, Yasoshima T, Hirata K, Tanaka M. Telomerasa activity of cultured human pancreatic carcinoma cell lines correlates with their potential for migration and invasion. *Cancer*. 2001; 91: 496-506.
119. Nguyen TC, Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA et al. tandard versus Radical Pancreaticoduodenectomy for Periampullary Adenocarcinoma: Evaluation of Quality of Life in Pancreaticoduodenectomy Survivors. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2003; 7: 1-11.
120. Oría Alejandro, Ocampo Carlos, Zandalazini Hugo, Silva Walter, Chiappeta Porras L. Pancreatectomía del segmento central con doble anastomosis ductomucosa. *Rev.Argent.Cirug*. 2002; 82 (3-4): 95-99.
121. Ortiz J, Castagneto G, Mihura M: Colocistoyeyunoanastomosis lasparoscópica como tratamiento de la ictericia obstructiva por cáncer de páncreas. *Rev. Argent. Cirug*. 1994. Vol. 67. 73-75.
122. Ozawa K, Sato M, Tobe T: Glucose tolerance as a predictor of surgical risk and survival in patients with pancreatic carcinoma. *Am. J. Surg*. 1980. Vol. 139. 352-356.
123. Palazzo L. Cancer du Pancreas; Place de L'echo-endoscopie. *Chirurgie* 1991; JPD I-4 155-156.
124. Papachristou D, D'agostino H, Fortner G. Ligation of the pancreatic duct in pancreatectomy. *Br. J. Surg*. 1980. Vol 67. 260-262.
125. Parrilla Paricio P, Ríos Zambudio A, Sánchez Bueno F, García Marcilla J, Fernández Henández A, Torres Salmerón G. ¿ Está indicada la derivación gástrica profiláctica en la cirugía paliativa del cáncer de páncreas? *Revista Española de Cirugía* 2000; 67: 457-461.
126. Pekolj J, Pietrani M, Mazza O: Aplicación de la colangiografía resonancia nuclear magnética en el manejo de la patología bilipancreática. *Rev. Argen. Cirug*. 1999. Vol 77. 218-228.
127. Pellegrini C, Heck C, Raper S: An Analysis of the reduce morbidity and mortality rate after pancreaticoduodenectomy. *Arch. Surg*. 1989. Vol. 124. 778-781.
128. Pérez Giménez P, Foscarini J, Dutto H, Di Conca J, Pognante M, Carmignani P, Martinez Marull A. Cáncer de páncreas: revisión de nuestra experiencia. *Reflexiones sobre costo-beneficio*. *Rev.Argent.Cirug.*, 1999; 77: 133-139.

129. Peters J, Carey L. Historical review of pancreaticoduodenectomy. *The American Journal of Surgery*. 1991; Vol 161, 219-225.
130. Pipes K, Pareira M, Mo. L. Duodenal obstruction appearing after palliative biliary diversion for pancreatic carcinoma. 1958; 44:636-639
131. Pitt H. Curative treatment for pancreatic neoplasms. *Surgical Clinics of North America* 1995; 75:891-894.
132. Potts JR, B T, Hermann R. Palliative operations for pancreatic carcinoma. *The American Journal Of Surgery*. 1990; 159:72-78.
133. Raikar G, Melin M, Ress A, Cost-effective analysis of surgical palliation vs. endoscopic stenting in the management of unresectable pancreatic carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3: 470-475
134. Reinders M, Allena J, Gulik T, Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreatoduodenectomy (Whipple's resection) for treatment of pancreatic head tumors. *World. J. Surg.* 1995; 19: 410-415.
135. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Laheru D, Hruban RH, Yeo CJ. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma-part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg.* 2005 Dec; 9(9):1191-204
136. Rivieri N. Neoplasias de Páncreas. *Manual de normatización de informes histopatológicos. Sociedad Argentina de Patología.* 2002; 99-107.
137. Ross C, Sharp K, Kaufman A, Efficacy of computerized tomography in the preoperative staging of pancreatic carcinoma. *Am. Surg.* 1988; 54:221-226
138. Ryan D. AGA guideline: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. 2003; 1-3
139. Ryan D. Chemotherapy for advance pancreatic cancer. *Up To Date.* 2003; 1-13
140. Ryan D. Management of locally advanced pancreatic cancer. *Up To Date.* 2003; 1-7
141. Roder J, Stein H, Hüttland, Siewert J. Pylorus preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *Br. J. Surg.* 1992; Vol 79. 152-155
142. Rooij P, Rogatko A, Brennan N: Evaluations of palliative surgical procedure unresectable pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 1991. Vol. 78. 1053-1058.
143. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, et al. 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999; 229:729-37.
144. Ross CB, Sharp KW, Kaufman AJ Efficacy of computarzed tomography in the preoperative staging of pancreatic carcinoma. *Am Surg* 1998, 54; 221-226.

145. Ruggieri J, Ruggieri J, Ré R: *Pancreatogastroanastomosis luego de la Operación de Whipple*. *Rev. Argent. Cirug.* 1999. Vol. 77. 123-131.
146. Ruiz S, Statti M, Fiolo E, Nifuri G, Ghelfi M, Obregón de Mattos, Minatti W. *Colecistoyeyunoanastomosis laparoscópica en tumores del páncreas*. *Revista Argentina de Cirugía* 1998; 74: 175-177
147. Russell R, *Palliation of pain and jaundice: a overview*. *Ann. Oncol.* 1999; 10:165-169
148. Sarr M, Cameron J: *Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas*. *Surgery*. 1983. Vol 91. 123-133.
149. Sarr M, Gladen H, Van Heerden J. *Role of gastroenterostomy in patient with unresectable carcinoma of the pancreas*. *Surgery Gynecology and & Obstetric*. 1981; 152: 597-600.
150. Sauvanet A, Belghiti J. *Comment traiter le moignon pancréatique après duodénopancréatectomie céphalique ou pourquoi des anastomoses pancréatico-gastriques ?* *Act. Méd. Int. Gastroentérologie*(5), 1991.vol 5. 279-283.
151. Sauvanet A, Belghiti J. *L'anastomose pancréatico gástrica après duodénopancréatectomie céphalique*. *Ann Chir*; Vol 45. n° 10 . 1991;889-893.
152. Schantz S, Schickler W, Evans T: *Palliative gastroenterostomy for pancreatic cancer*. *Am. J. Surg.* 1984. Vol. 147. 793-796.
153. Shapiro Thomas: *Adenocarcinoma de páncreas: A statistical analysis of biliary bypass vs. Whipple resection in good risk patients*. *Am.J.Surg.* 1975; 182: 715-721.
154. Schauvinhold C, Spina J, Castagneto G, Iribarren C. *Valor predictivo de la tomografía axial computada para la resecabilidad local del cáncer de cabeza de páncreas*. *Rev. Argent. Cirug.* 2002; 82:187-192.
155. Shima W, Prokesch R, Ostrreichr C: *The biliary wallstent endoprotheses in malignant hilar obstruction: long-term result with regard to the type of obstruction*. *Clin. Radiol.* 1997. Vol. 52. 213-219.
156. Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T: *Carcinoma of the ampulla of vater: histopathologic analysis of tumor spread in Whipple pancreaticoduodenectomy specimens*. *World. J. Surg.* 1995. Vol. 19. 102-107.
157. Shiu M. *Resection of páncreas without production of fistula*. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1982; Vol 154.497-500.
158. Singh S, Logmire W, Reber H. *Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience*. *Ann. Surg.* 1990. Vol. 212. 132-139.
159. Singh S, Reber H: *Surgical palliation for pancreatic cancer*. *Surg. Clin. North. Am.* 1989. Vol. 69. 599-611.
160. Sohn TA, Yeo C: *Carcinoma pancréatico y periampular (no endocrine)*. *Cirugía del aparato digestivo 5ta edición*. Ed. Panamericana 2005; 74-105.

161. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, PittHA, Yeo Ch: Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 658-669.
162. Speer A, Cotton P, Russell R, Mason R, Hatfield A, Leung I, Randomized trial of endoscopic vs. percutaneous stents insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2:57-62.
163. Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S. Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Am Coll Surg* 1997;185:255-9.
164. Soulez G, Gagner M, Thérasse E, Deslandres E, Pomp A, Leduc R, Bernard J, Prosmann O, Robillard P. Malignant Biliary obstruction: preliminary results of palliative treatment with hepaticogastrostomy under fluroscopic, endoscopic, and laparoscopic guidance. *Radiology* 1994; 192: 241-246.
165. Spencer M, Sarr M, Nagorney D. Radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly. *Pancreatectomy in the elderly, Vol 212 n° 2.* 1989; 140-143.
166. Smilanich R, Hafner G: Complications of biliary stents in obstructive pancreatic malignancies. A case report and review. *Dig. Dis. Sci.* 1994. Vol 39. 2645-2649.
167. Staley C, Jeffrey E, Clearvy K, Abruzzese J, Fenoglio C, Rich T, Evans D. Preoperative Chemoradiation, Pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *The American Journal of Surgery.* 1996; 171: 118-12
168. Stevens PD, Lightdale CJ. The role of endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1998;7:125-33.
169. Suto T, Sasoki K, Sugai T: Heterogeneity in the nuclear DNA content of cell in carcinoma of the biliary tract and pancreas, *Cancer.* 1993. Vol 72. 2920-2928.
170. Traverso L, Logmire W. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1978. Vol. 146. 959-962.
171. Trede M, Schwall G, Saeger H: Survival after pancreaticoduodenectomy . 118 consecutive resections without a mortality. *Ann. Surg.* 1987. Vol 206.358-365.
172. Trias M, Targarona M, Marin G, Cerdán G, Perez J, Rodriguez M. Cirugía laparoscópica del páncreas: indicaciones, ventajas e inconvenientes. *Cir.Esp.* 1999; 65: 236-243.
173. Trumper L, Burges B, von Bonin F: Diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by polymerase chain reaction from pancreatic secretion. *Br. J. Cancer.* 1994. Vol 70.278-284.
174. Tsiotos G, Sarr G. Clinical management of carcinoma of the exocrine pancreas: *Surgical Disease of the Pancreas.* 1998.497-513.
175. International Union Against Cancer (UICC). *Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition.* New York. 1997
176. Van Geenen R, Keyser-Dekker C, Van Tienhoven G, Obertop H, Gouma D. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. *World J. Surg.* 2002; 26: 715-720.

177. Van Wagensveld B, Coene P, Van Gulik T, Otcome of palliative biliary and gastric by-pass surgery for pancreatic head carcinoma in 126 patients. *Br. J. Surg.* 1997; 84:1402-1406
178. Villavicencio Roberto, Bonini Claudio, Giménez Carlos: *Neoplasias del páncreas. Abdomen: hígado, bazo, vías biliares, páncreas. Tomo II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1999; 257-314.*
179. Wade T, Neuberger T, Swope T: *Pancreatic cancer palliation: using tumor stage to select appropriate operation. Am. J. Surg. 1994; Vol. 167. 208-213.*
180. Warshaw A, Fernandez del Castillo C: *Pancreatic carcinoma. N. Engl. J. Med. 1992; Vol. 126. 455.*
181. Warshaw A, Gu Z, Wittenburg J. *Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. Arch. Surg. 1990, 125: 230-233.*
182. Warshaw A, Swanson R. *Pancreatic cancer 1988, possibilities and probabilities. Ann Surg 1988; Vol 208. 541-553.*
183. Watanapa P, Williamson R. *La derivación biliar y gástrica mediante una sola asa de intestino delgado para el tratamiento del carcinoma pancreático irresecables. Br.J.Surg.1993;80:237-239.*
184. Watanapa P, Williamson R. C. N. *Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. Br.J.Surg. 1992; 79:8-20.*
185. Warshaw A, Fernandez del Castillo C. *Pancreatic carcinoma. N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. 455.*
186. Warshaw A, Gu Z, Wittenberg J: *Preoperative staging and assesment of resectability in pancreatic cancer. Arch. Surg. 1990. Vol. 125. 230-233.*
187. Warshaw A, Tepper J, Shipley W: *Laparoscopy in the staging and planning of therapy of pancreatic cancer. Am. J. Surg. 1986. Vol. 151. 76-80.*
188. Weaver D, Wiencek R, Bouwman D: *Gastroeyunostomy: is it helpful for patients with pancreatic cancer? Surgery.1987. Vol 102. 608-613.*
189. Webster J: *Carcinoma of the pancreas and pariampullary region. A clinical study in a district general hospital. Br. J. Surg. 1975. Vol 62.130-134.*
190. Whipple AO, Parson WB, Mullins CR: *Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann. Surg. 1935, 102: 763-779.*
191. Whipple AO: *Observations on radical surgery for lesions of the Pancreas. Surgery Gynecology and Obstetrics. 1946; Vol 82. 623-631.*
192. Whittington R, Dobelbower R, Mohiuddin M,: *Radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma. A six years experience with 104 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Phys. 1981. Vol7.1639-1644.*

193. Wiletz R, hruban R: *Pathology of cancer thr pancreas*. *Surg Oncol Clin North Am*. 1998, 7-43.
194. Willet C, Warshaw A, Convery K: *Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma*. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1993. Vol 176.33.
195. Wojtowicz ME, Hamilton MJ, Bernstein S, McNally D, Chatfield S, Edison M, et al. *Clinical trial of mutant ras peptide vaccination along with IL-2 or GM-CSF*. *Proc ASCO 2000*;20:463a [abstract 1818].
196. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, Lenzi R, Pisters PWT, Lee JE, et al. *Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma*. *Clin Can Res* 2001;2246:2246-53
197. Wuittington R, Solin L, Mohiuddin M, Cantor R, Rosato F, Weiss S, Pajak T.: *Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma*. *Cancer*. 1984 Nov 1; 54 (9): 1991-8.
198. Yamada T, Nakamori S, Ohzato H, Oshima S, Aoki T, Higaki N, et al. *Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features*. *Clin Cancer Res* 1998;4:1527-32.
199. Yeo C, Camerum J, Maer P, Zahuarak M, Talamini M, Lillemoe K, Pitt A *A prospective ramdomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreatoyeyunostomy after pancreaticoduodenectomy*. *Annals of Surgery*. 1995; 222(4): 580-592.
200. Yeo C, Cameron J, Sohn T. *Six hundred fifty consecutive pancretoduodenectomies in the 1990. Pathology, complications and outcomes*. *Ann. Surg* 1997; 226: 821-831
201. Yeo C, Cameron JL, Sohn TA, et al. *Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome*. *Ann Surg* 1999;229:613-24
202. Yeo C, *Management of Complication following pancreaticoduodenectomy*. *Surgical Clinics of North America* 1995; 75: 913-915.
203. Yeo C, Cameron L, Lillemoe K: *Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas 201 patients* . *Ann. Surg*. 1995. Vol 221. 721-723.
204. Yeo C, Cameron JL, Lillemoe K, et al. *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma—2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality*. *Ann Surg* 2002;236:355-68.