

Cáncer de páncreas

Dr. Francisco Campos-Campos*

* Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades Centro Médico «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
Correspondencia: Av. Lindavista 269-405 Colonia Lindavista Gustavo A. Madero 07300 México 07300 F. Tel. 586-61-88 Fax. 752-21-24.

RESUMEN Objetivo: Revisar y actualizar información epidemiológica, clínica, histopatológica, de diagnóstico, etapificación y tratamiento del cáncer de páncreas. **Antecedentes:** El cáncer de páncreas en México y en el mundo ha mostrado incremento en su frecuencia. Es una enfermedad de diagnóstico temprano difícil y pronóstico generalmente malo, que produce elevada mortalidad. **Método:** Se hizo una recopilación de la información contenida en artículos clásicos y de informes recientes de la literatura de acuerdo con los objetivos planteados. **Resultados:** La ingesta de café y bebidas alcohólicas además del tabaquismo son los aspectos epidemiológicos más frecuentemente relacionados con la enfermedad. Los síntomas son inespecíficos y cuando ya son evidentes normalmente la enfermedad ya está avanzada. El adenocarcinoma intraductal es la variedad histológica más frecuente. La sospecha clínica apoyada de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) son elementos importantes en el diagnóstico. Existen otros novedosos como los anticuerpos monoclonales y la determinación de oncogenes. La etapificación es importante para conocer el tipo de tratamiento apropiado en cada caso. La operación clásica sigue siendo la duodenopancreatectomía la cual ha sufrido algunas modificaciones que no inciden grandemente en los resultados a largo plazo. **Conclusiones:** En la actualidad se tiene un mejor conocimiento de la enfermedad lo cual ha redituado en diagnósticos más tempranos y en un incremento en la sobrevida.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, diagnóstico, etapificación, cirugía, sobrevida.

SUMMARY Objective: To review current information about epidemiology, clinical picture, histopathology, diagnosis, staging and treatment of cancer of the pancreas. **Background:** In Mexico and the rest of the world frequency of cancer of the pancreas has risen. Early diagnosis is difficult and in general prognosis is poor. **Method:** A compilation of classical and recent reports in cancer of the pancreas. **Results:** The abuse in consumption of coffee and alcoholic beverages as well as smoking habit are related with this disease. Symptoms are non specific and when they become obvious disease in general is advanced. Intraductal adenocarcinoma is the most frequent histological type. Thinking in the disease and CT are important in the diagnosis. New diagnostic tools are available like monoclonal antibodies and oncogenes. Staging is important to rule out treatment in each case in particular. Duodenopancreatectomy still being the classic operation in cancer of the pancreas, and notwithstanding multiple technical modifications results have not changed. **Conclusions:** Better knowledge of the disease has brought earlier diagnosis and a better survival.

Key words: Cancer of the pancreas, diagnosis, staging, surgery, survival.

INTRODUCCIÓN

En la República Mexicana el cáncer se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte y el gastrointestinal ocupa el primer lugar en frecuencia de aparición de todos los tumores de la economía. En particular el cáncer de páncreas ocupa el cuarto lugar en frecuencia por debajo

del de estómago, colon y vesícula biliar. En nuestro medio se ha observado un incremento considerable en la presentación de tumores de esta glándula al grado que en algunos hospitales representa el segundo lugar en frecuencia de presentación de todos los cánceres gastrointestinales sólo superado por el gástrico.¹ En los Estados Unidos de Norteamérica cada año se diagnostican 112,000 nuevos

tumores del aparato digestivo de los cuales son de páncreas el 22 % de ellos.²⁻⁵ En México, Gutiérrez Samperio manifestó la importancia de las neoplasias del páncreas y enfatizó el incremento en frecuencia de presentación de esta enfermedad en nuestro medio.⁶

Esta neoplasia generalmente cursa con muy mal pronóstico: menos del 20 % de los pacientes sobreviven el primer año y menos del 3% se encuentran vivos a los cinco.^{2-4,7-11} Sin embargo a pesar de estos antecedentes, recientemente se han obtenido avances considerables en el tratamiento que han permitido obtener mejores resultados.^{2-4,7-10}

OBJETIVO

Revisar y actualizar los conocimientos sobre el cáncer de páncreas con especial interés en epidemiología, manifestaciones clínicas, histopatología, diagnóstico, estapificación, tratamiento quirúrgico y sobrevida.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre los factores desencadenantes del cáncer de páncreas existen algunos relacionados con el huésped, otros relacionados con el medio ambiente o bien la asociación de ambos.

Entre aquellos relacionados con el huésped, aunque los hallazgos no son consistentes podemos mencionar a la diabetes mellitus, que no se ha definido si es una manifestación temprana de la neoplasia o bien un factor asociado.¹²

Se ha informado igualmente la asociación entre la pancreatitis crónica y el cáncer de páncreas, sin embargo la pancreatitis crónica también se asocia etiológicamente con alcoholismo.¹³

Existen además algunas entidades que también se ha intentado relacionar con los tumores pancreáticos. Por ejemplo las intervenciones quirúrgicas previas por úlcera péptica, en donde se ha atribuido a la proliferación bacteriana en el estómago por hipoacidez con la producción de compuestos nitrogenados.¹² Igualmente se ha relacionado a los adenomas tiroideos, síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia endometrial, tumores endocrinos y anemia pernicioso; también se ha sugerido la existencia de un factor protector, la amigdalectomía, ya que se supone que las amígdalas podrían ser el origen de un estímulo antigénico.¹²

Los agentes causales del cáncer de páncreas relacionados con el medio ambiente también han sido definidos. En estudios de necropsia de personas fumadoras se han

encontrado cambios hiperplásicos en las células del conducto pancreático, con cambios atípicos en sus núcleos; la magnitud de estos cambios se ha relacionado con la magnitud del tabaquismo.¹² Los datos obtenidos en estudios con animales sugieren que las nitrosaminas del humo del tabaco son carcinogénicas para el páncreas.¹⁴

Las evidencias que relacionan al alcohol con el cáncer de páncreas han sido débiles y no constantes. Se ha asociado al consumo de alcohol con cáncer de páncreas en sujetos que también han tenido otros factores de riesgo como el consumo de grasas, proteínas animales en exceso y tabaquismo. La participación de la dieta en esta patología ha sido extensamente estudiada. El consumo de carne en forma cotidiana ha sido relacionada con 2.54 veces más que la población general de posibilidad de padecer cáncer de páncreas y cuando este hábito se asocia además a tabaquismo el riesgo relativo se incrementa aún más.¹⁵⁻¹⁸ Contrariamente algunos investigadores han informado otro efecto protector que es el consumo de frutas y verduras crudas así como el consumo de fibra en general.^{16,18-22}

En los estudios de Howe y cols.^{23,24} se informa de una relación entre el consumo excesivo de calorías derivadas de carbohidratos y el cáncer de páncreas pero esto mismo no se demostró con el consumo de calorías derivadas de grasas, monoinsaturadas o poliinsaturadas, sin embargo Farrow y Davies sí mostraron un incremento de 2.5 veces en los pacientes que consumen alimentos muy fritos.

En cuanto al consumo de café se refiere que la relación causal demostrada ha sido débil.²⁵ En estudios epidemiológicos hechos en México, Pfeffrer y colaboradores²⁶ destacaron la asociación existente entre el consumo de tabaco, alcohol y café con cáncer de páncreas (rr = 26.3). Al asociar los tres factores en combinación encontraron un mayor riesgo que cuando los agruparon por pares. La combinación del consumo de alcohol y café mostró mayor riesgo que el hábito de fumar (rr = 13.9).

Existen otros factores que se han asociado con el cáncer de páncreas como son la exposición a radiaciones con fines terapéuticos y a gas de carbón de hulla, en trabajadores de la industria metalúrgica, de la trituración de aluminio y en particular con actividades relacionadas con derivados del alquitrán de carbón y la industria de la madera.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desafortunadamente el cáncer de páncreas no produce manifestaciones clínicas importantes en etapa temprana

de la enfermedad. Generalmente la sintomatología inicial es muy inespecífica (dolor abdominal, anorexia, náusea y pérdida de peso). La ictericia y el dolor intenso o la incapacidad para comer son los síntomas que normalmente hacen que el enfermo consulte al médico, pero desafortunadamente cuando estos síntomas aparecen la enfermedad ya se encuentra muy avanzada.

El origen del dolor suele ser multifactorial y no necesariamente implica afección neural. Puede estar condicionado por distensión de la cápsula pancreática, por estenosis u obstrucción ductal o por la suma de varios factores.²⁷ La ictericia como síntoma del cáncer de la cabeza del páncreas se produce en el 80-90% de los pacientes, mientras que sólo ocurre en el 6% de los pacientes con tumores del cuerpo y cola. Más aún, la ictericia en los tumores de cuerpo y cola de páncreas suele reflejar inoperabilidad a causa de metástasis hepáticas, afección a ganglios linfáticos a nivel del hilio o ambas situaciones.²⁷

Ocasionalmente el cáncer de páncreas puede manifestarse como tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau) o bien pancreatitis de causa no explicada.

Los signos clínicos más frecuentemente encontrados durante la exploración física son: ictericia, hepatomegalia, vesícula palpable y no dolorosa (signo de Courvoisier), masa abdominal palpable y ascitis.^{28,29} Otros signos de cáncer de páncreas avanzado suele ser linfadenopatía cervical y supraclavicular (ganglio de Virchow) lo cual se conoce como signo de Trosier; la presencia de un nódulo periumbilical (nódulo de la hermana María José) o la presencia de tumoración palpable en el fondo de saco rectovaginal (cajón de Blumer).

La pérdida ponderal es un fenómeno común, generalmente relacionado con la anorexia y náusea, así como la obstrucción duodenal por el crecimiento tumoral; esto último se pone de manifiesto como plenitud abdominal, saciedad temprana, agruras, acedías y vómito de contenido alimentario.³⁰

Cuando se estudia una población con una posibilidad clínica razonable de tener cáncer de páncreas resulta ser que una proporción de ellos no tienen patología pancreática, otros tienen pancreatitis crónica o bien cáncer de páncreas avanzado. Sólo una minoría tienen cáncer de páncreas potencialmente curable. Inevitablemente para poder encontrar a estos últimos pacientes, durante el tamiz se sobreestudian a un número grande de individuos que no tienen cáncer de páncreas.²⁷

De cualquier forma se justifica plenamente la exploración de pacientes considerados como de alto riesgo de padecer la enfermedad. Aquí se incluyen a pacientes

mayores de 40 años, con antecedente de tabaquismo, que tengan ictericia, pérdida de peso inexplicable, dolor abdominal o lumbar sin justificación, dispepsia de reciente origen, diabetes o intolerancia a la glucosa, pancreatitis o bien esteatorrea de origen no determinado. Aun cuando la exploración física sea negativa y la investigación diagnóstica sea normal, siempre deberá sospecharse patología pancreática y evaluarse con las pruebas de diagnóstico específicas.²⁷

HISTOPATOLOGÍA

La gran mayoría de los tumores de páncreas se originan en el páncreas exocrino y virtualmente todos son malignos. El adenocarcinoma es la estirpe histológica más frecuente (más del 80%) aunque existen otros más raros como el carcinoma de células escamosas, carcinosarcoma, sarcoma y carcinoma de células gigantes. La mayoría de los adenocarcinomas se originan dentro del ducto (intraductales) y por lo general nacen en la cabeza del páncreas; frecuentemente su crecimiento es multicéntrico.³⁰

En cuanto a su biología molecular se refiere, una tercera parte contiene DNA diploide, mientras que dos terceras partes son aneuploides. Los tumores que contienen DNA diploide se han asociado con mejor pronóstico que los aneuploides. Un análisis univariado de 41 pacientes con cáncer de páncreas mostró una asociación entre el contenido de DNA, el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos, la etapa clínica y el tipo de resección efectuada con el cáncer de páncreas, mientras que en el análisis multivariado mostró al contenido de DNA y al tipo de resección efectuada como los factores pronósticos más importantes.³¹ Cada día se encuentran más informes en la literatura respecto a la asociación de la presencia de mutaciones en el oncogén K-ras así como del gen supresor del tumor p53.³¹⁻³⁴ Estos hallazgos relacionados con oncogenes son cada día más frecuentes y deberán evaluarse cuidadosamente para poder sacar provecho de ello en el futuro.

Como se ha establecido previamente, la gran mayoría de los tumores de páncreas se encuentran en etapas avanzadas cuando se diagnostican. El patrón de diseminación generalmente es por contigüidad hacia estructuras anatómicas vecinas como el estómago, duodeno, grandes vasos, conducto biliar, colon, bazo y riñón, lo cual limita su resecabilidad. Igualmente las metástasis linfáticas regionales y a distancia son frecuentes, de la misma forma que los implantes peritoneales, la ascitis y metástasis a distancia a hígado, pulmón, huesos y cerebro.

DIAGNÓSTICO

El ultrasonido y la tomografía computada son las dos modalidades de imagen más utilizadas en el diagnóstico del cáncer de páncreas. Ambos nos permiten además conocer la extensión de la enfermedad y la posibilidad de metástasis extrapancreáticas.

En el ultrasonido, el tumor de páncreas suele verse como una masa hipoeoica, puede haber dilatación de la vesícula, vías biliares y el conducto pancreático; también es posible valorar la invasión a grandes vasos como la arteria y vena mesentéricas superiores, la vena porta y esplénica. La TAC por sí misma proporciona imágenes de mayor definición que el ultrasonido y por este motivo se considera que es la modalidad de imagen de mayor utilidad.³⁰

La resonancia magnética proporciona el beneficio de no requerir la administración de medio de contraste endovenoso para la opacificación de los vasos sanguíneos, sin embargo no ha mostrado mejores atributos para el diagnóstico del cáncer de páncreas.^{35,36}

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica nos permite hacer diagnóstico diferencial entre los tumores de ampulla de Vater, de páncreas o de conductos biliares. Además a través de este medio es posible tomar biopsias o bien cepillado para citología. En casos de tumores avanzados e irresecables es posible la colocación de endoprótesis que permiten aliviar la ictericia sin necesidad de una intervención quirúrgica.³⁻⁴⁰

La tecnología más novedosa en el diagnóstico de tumores pancreáticos es el ultrasonido endoscópico. Este elemento mínimamente invasivo permite hacer diagnósticos más finos, lo que a su vez permite determinar con mayor precisión la etapa tumoral en la que se encuentran los pacientes. Muller y colaboradores compararon la utilidad del ultrasonido endoscópico con la de la tomografía computada y la resonancia magnética.³⁶ El ultrasonido endoscópico fue superior en sensibilidad, especificidad y efectividad. La sensibilidad para detectar tumores menores de 3 cm fue del 93% para el ultrasonido endoscópico contra 53% de la TAC y 67% de la RM.

Al igual que en otras neoplasias, también en el cáncer de páncreas se ha considerado la utilización de marcadores serológicos de tumores para el diagnóstico. Sin embargo su utilidad se ha visto más en el pronóstico y en el seguimiento de la enfermedad debido a lo poco específico de los marcadores. En este caso los marcadores más utilizados han sido el antígeno carcinoembrionario y el CA 19-9. Recientemente se ha descrito la relación existente entre la testosterona y la

dehidrotestosterona como posible marcador tumoral. Se ha visto que esta última es menos sensible que otros marcadores, pero más específica.⁴¹⁻⁴³

Establecer el diagnóstico histopatológico definitivo en el preoperatorio puede ser difícil. Es posible tomar biopsias percutáneas guiadas por ultrasonido o por TAC, sobre todo en grandes tumores considerados como irresecables o metastásicos. Es un procedimiento sencillo y confiable, con adecuada sensibilidad y capacidad para establecer un diagnóstico diferencial entre cáncer de páncreas y otras patologías.³⁰ Un problema potencial que puede generarse con este procedimiento es el producir siembras de células malignas en el trayecto de la punción o bien en el peritoneo, esto posiblemente contraindique este procedimiento en pacientes con tumores más pequeños y potencialmente resecables al menos que se justifique por encontrarse en protocolo de tratamiento con terapia neoadyuvante para el cual se requiera forzosamente un diagnóstico histológico previo.³⁰

Existen otros métodos novedosos que pueden ayudar en el diagnóstico y en la etapificación de la enfermedad como son la determinación de imágenes con anticuerpos monoclonales marcados y la laparoscopia. La arteriografía celiaca es un estudio de imagen que aunque cada vez se utiliza menos por haberla substituido por otros métodos igual o más confiables pero menos invasivos, en algunos casos aislados sigue siendo de utilidad para evaluar la resecabilidad de las lesiones.

ETAPIFICACIÓN

Usualmente se ha recomendado la exploración quirúrgica para todos los pacientes con cáncer de páncreas, lo cual brinda la oportunidad de obtener tejido para diagnóstico histológico, valorar resecabilidad y en su caso tener la ocasión de efectuar tratamiento quirúrgico paliativo.⁵ Sin embargo esta manera de proceder en la actualidad no necesariamente es ya la correcta. La meta al etapificar a un paciente con cáncer de páncreas es el poder ofrecerle el tratamiento más conveniente de acuerdo a la etapa en que se encuentre. Específicamente determinar cuales tumores son potencialmente resecables, cuales no se pueden resecar pero se encuentran circunscritos y cuales ya han producido metástasis a distancia.^{3,44} Los pacientes con neoplasias potencialmente resecables pueden prepararse adecuadamente para cirugía mayor y así disminuir la posibilidad de morbilidad postoperatoria. Por otro lado aquellos con tumores circunscritos pero que no son potencialmente resecables quizá podrían beneficiar-

Cáncer de páncreas

se de tratamiento con quimio y/o radioterapia preoperatoria que eventualmente cambiará la etapa tumoral y al final se beneficien con la oportunidad de la resección. Finalmente aquellos en quienes los tumores definitivamente no son resecables y tienen enfermedad metastásica seguramente se verán beneficiados si no se operan y por el contrario se alivia la ictericia mediante la utilización endoprótesis transendoscópicas dejando la opción quirúrgica únicamente para aquellos pacientes que tienen obstrucción duodenal.^{3,44,45}

La etapificación de los tumores de páncreas propuesta por la unión americana para el cáncer (*Cuadro 1*)³ y la de la escuela japonesa (*Cuadro 2*)⁷ son las más frecuentemente utilizadas.

La etapificación se efectúa convenientemente con la utilización de ultrasonido, angiografía celiaca y portograma de retorno (si procede), tomografía computada, especialmente con alto contraste, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y finalmente cuando se necesita la laparoscopia. En términos generales cuando uno de estos estudios es determinante de invasión a estructuras que determinan la resecabilidad, ésta disminuye al 5%, mientras que cuando los tres estudios son negativos la posibilidad de resecabilidad se incrementa al 78%.^{3,44,46-49}

VALORACIÓN PREOPERATORIA

Cuando el cirujano se enfrenta ante un paciente con cáncer de páncreas, antes de decidir que tipo de trata-

CUADRO 1
CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS. UNIÓN AMERICANA PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER

Etapificación del cáncer de páncreas			
Estadio	T	N	M
I	1-2	0	0
II	3	0	0
III	1-3	1	0
IV	1-3	0-1	1

T1	Tumor localizado al páncreas T1a < 2 cm T1b > 2 cm.
T2	Extensión limitada a duodeno, conducto biliar o estómago.
T3	Extensión no limitada que impide la resección.
NO	Ganglios linfáticos sin tumor.
NI	Ganglios linfáticos con tumor.
MO	No metástasis a distancia.
MI	Sí metástasis a distancia.

CUADRO 2
CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PÁNCREAS. SOCIEDAD JAPONESA PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Etapificación del cáncer de páncreas	
T-Tumor	T1 < 2cm T2a 2.1-3.0 T2b 3.1-4.0 cm T3 4.1-6.0 cm T4 > 6.1 cm
S-Cápsula pancreática	SO-No invadida SE-Sí invadida
RP-Tejido retroperitoneal	RPO-No tomado RPE-Sí tomado
PV-Vena porta	PVO-No invadida PV1-Invasión a adventicia PV2-Invasión a íntima
EW-Borde quirúrgico	EW (-) Libre de tumor EW (+) Con tumor
PLX-Plexos nerviosos	PLX (-) Libre de tumor PLX (+) Con tumor
N-Ganglios linfáticos	NO-Negativos N1-Positivos a menos de 5 cm N2-Positivos a más de 5 cm
M-Metástasis	MO-Negativo MI-Positivo

miento ofrecerá debe contemplar varios factores de importancia. El primero de ellos ligado al conocimiento epidemiológico del hecho que el 80% de los tumores de páncreas se encuentran en individuos entre los 60 y 80 años de edad.⁵⁰ Algunos informes han sido pesimistas en cuanto a la cirugía radical en sujetos mayores de 70 años de edad argumentando la presencia de elevada morbimortalidad, sin embargo también los hay en contrario.^{8,9,51-54} La decisión más razonable

debe tomarse en función del estado físico de los pacientes más que establecer un límite arbitrario de edad.^{5,9}

El conocimiento de este estado físico debe de ser integral, evaluando las diferentes funciones orgánicas, el estado nutricional, la magnitud de pérdida ponderal aguda y hasta el estado anímico de los pacientes.

Se ha postulado la idea de que el drenaje biliar preoperatorio optimiza los resultados obteniendo un mejor funcionamiento hepático y renal; aún más con el advenimiento de los drenajes biliares internos se han mejorado igualmente la coagulación y el estado nutricional de los pacientes redituando todo esto en una disminución de la morbi-mortalidad.^{8,55-60} Sin embargo también existen estudios que no han podido reproducir estos resultados.^{61,63} El trabajo de Koyama y colaboradores es contundente en este sentido y particularmente en lo que se refiere a el funcionamiento hepático. Establece que para que verdaderamente sea útil, el drenaje debe de efectuarse de 4 a 6 semanas previo a la operación ya que es el tiempo en que el sistema reticuloendotelial, la función mitocondrial, linfocitaria y de los polimorfonucleares tardan en restablecerse.⁶⁴

Desde 1941 en que Whipple decidió efectuar la duodenopancreatectomía en un solo tiempo, hizo notar que el uso de vitamina K y sales biliares en el preoperatorio reducía en forma importante la posibilidad de complicaciones. Recientemente este aspecto ha sido estudiado con más detalle. Se ha responsabilizado a las endotoxinas del tubo digestivo como las responsables del desarrollo de insuficiencia renal en el 9% de los pacientes con ictericia obstructiva de larga duración.^{65,66} Estudios recientes han mostrado que la administración de sales biliares y lactulosa por vía oral reducen importantemente la posibilidad de endotoxemia protegiendo así el funcionamiento del riñón. Así es que existe suficiente contundencia en estos resultados como para considerar el uso de estas sustancias en el tratamiento preoperatorio de aquellos pacientes con ictericia obstructiva maligna de larga evolución en quienes el drenaje biliar interno no se ha podido efectuar.^{59,67}

La desnutrición y la caquexia son fenómenos comunes en los pacientes con cáncer de páncreas; la disminución de las cifras de albúmina se han relacionado con el incremento de la morbi-mortalidad postoperatoria. Se ha escrito mucho a este respecto y finalmente queda claro que los pacientes realmente sí se benefician del apoyo nutricional en el preoperatorio.⁵

CÓMO SE DETERMINA LA RESECABILIDAD

La resecabilidad de las lesiones de la cabeza del páncreas se ha incrementado en los últimos años. Hasta 1990 se consideraba que el 10 al 15% de los tumores eran resecables y en 1992 esta cifra se incrementó a 20-25%^{2,8,68} y en algunos informes se reportan cifras superiores al 45%.^{7,69,70} Esta circunstancia no se cumple para tumores localizados en el cuerpo y cola del páncreas, ya que generalmente el diagnóstico se hace en forma tardía.^{2,3,7,48,71-73}

Actualmente ni el tamaño de las lesiones ni la existencia de extensión linfática contraindica la cirugía resectiva. Eventualmente colocará a los pacientes en otra etapa tumoral y consecuentemente el pronóstico cambiará, pero aún así si es factible realizar cirugía citorrreductora la calidad de paliación será infinitamente superior.^{2,5,7}

Ha existido hasta este momento una controversia importante en relación a si es admisible efectuar una duodenopancreatectomía sin evidencia histológica de malignidad. A este respecto posiblemente la conducta más juiciosa sea la propuesta por Longmire y Traverso en 1978 y apoyada posteriormente por otros investigadores quienes aseguran que si se informó previamente al paciente sobre la posibilidad de cirugía resectiva, existe duda sobre la existencia o no de malignidad y se tiene la experiencia suficiente como para garantizar una baja posibilidad de morbimortalidad, lo mejor será proceder con la pancreatectomía. De esta manera será cada vez más probable que se encuentren tumores en etapas curativas en las piezas quirúrgicas.^{5,60,74,75}

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La operación clásica para el cáncer de la cabeza de páncreas es la duodenopancreatectomía (operación de Whipple) efectuada por primera vez en 1935.^{3,5,8,9,47,67,68,76,77} Posteriormente esta operación ha sufrido algunas importantes modificaciones. Watson en 1944 y Traverso y Longmire en 1978 iniciaron una modificación que ha causado controversia en cuanto al beneficio de preservar el píloro y así evitar los efectos nutricionales y funcionales de la gastrectomía.^{10,76,78,79,80} En un principio esta operación se efectuó únicamente en pacientes con patología benigna, sin embargo cada vez aparecen más informes sobre su utilidad en algunos tumores malignos, aduciendo que se produce la misma sobrevida que con la operación clásica.^{50,81-83}

Paradójicamente a la idea anterior en un intento por mejorar la sobrevida en los pacientes con cáncer de páncreas, otros investigadores ha agregado pancreatectomía total a la operación clásica. Los beneficios teóricos de esta técnica son: 1) la eliminación del riesgo de fístula pancreática, 2) evitar las recidivas por posible enfermedad multicéntrica y 3) la realización de una linfadenectomía más extensa. Las desventajas que produce son: el incremento en posibilidad de aparición de úlceras yeyunales y la existencia permanente de insuficiencia exocrina y endocrina del páncreas con una diabetes de muy difícil control.^{5,68,70,74} Los resultados finales en cuanto al control de la enfermedad son contradictorios, de tal forma que no es recomendable utilizarla rutinariamente y sólo se debe dejar la pancreatectomía total para aquellos casos en donde existe la evidencia demostrada de tumor multicéntrico, cuando la anastomosis pancreaticoyeyunal pueda verse comprometida por la persistencia de tumor o en aquellos pacientes cuyo páncreas se encuentra tan friable que la complicación de la anastomosis al yeyuno sea inminente.⁵

Con la idea de adherirse estrictamente al método oncológico de resección en bloque de la neoplasia primaria, dejando un buen remanente de tejido sano y efectuando una linfadenectomía amplia, Fortner recomendó la pancreatectomía regional extensa para el tratamiento del adenocarcinoma de la cabeza del páncreas.^{7,68,70,76,84}
⁸⁷ La operación de Fortner incluye pancreatectomía total escindiendo en bloque un margen considerable de tejido sano peripancreático; resección de la vena porta, tronco celiaco y arteria mesentérica superior junto con los ganglios linfáticos adyacentes a estas estructuras y restitución de la circulación mediante colocación de injertos, y finalmente gastrectomía subtotal. A pesar de que con esta técnica se incrementa el número de pacientes en quienes se puede reseca la neoplasia, no existe evidencia que demuestre un incremento en la sobrevida y sí por el contrario aun en manos experimentadas resulta una operación de 12 a 14 horas con elevada frecuencia de fístulas enterocutáneas y otras complicaciones con mortalidad hasta de 26%.^{5,7,70,76,86,87}

Como se ha comentado previamente sólo entre el 5 y el 20% de los pacientes con cáncer de páncreas se encuentran con tumores resecales, por lo que la mayoría de ellos tienen que someterse a cirugía de tipo paliativo para aliviar la ictericia, la obstrucción duodenal y ocasionalmente el dolor.^{45,88,89} Este tipo de operaciones permiten desde luego una mejoría substancial en el estado general de los pacientes, permiten tener un diagnóstico histológico y determinar con mayor seguridad la

reseabilidad de los tumores; sin embargo no están exentas de riesgos. La ictericia puede resolverse mediante colecisto o colédoco yeyuno anastomosis dependiendo del estado en que se encuentre la vesícula biliar, la permeabilidad o no del conducto cístico, de la dificultad para la disección del hilio hepático o la presencia o no de hipertensión portal.^{45,89} En general estas operaciones cursan con morbilidad cercana al 30% y mortalidad postoperatoria que puede ser tan alta como 20% permitiendo una sobrevida aproximada de 5-7 meses. Actualmente se puede mejorar la ictericia mediante la colocación endoscópica o percutánea de férulas internas lo cual disminuye la estancia hospitalaria y la morbi-mortalidad. Se requiere de personal especializado en la ejecución de estos procedimientos y aunque su efectividad es semejante a la de los procedimientos quirúrgicos generalmente cursan con periodos de colangitis más frecuentes por obstrucción de las férulas.^{12,55}

Respecto a la obstrucción duodenal, ésta sólo puede resolverse mediante cirugía. Recientemente se ha cuestionado su utilidad en forma profiláctica y la tendencia a realizarla se ha centrado sólo en aquellos pacientes en quienes se demuestra fehacientemente obstrucción mecánica duodenal.^{45,89,90}

El manejo de dolor en pacientes con cáncer de páncreas suele obligar al médico a prescribir medicamentos narcóticos en dosis altas. En una pequeña proporción de pacientes a pesar del empleo de este tipo de sustancias, el dolor es incoercible y se requiere del empleo del bloqueo percutáneo o quirúrgico de los ganglios celiacos y en ocasiones de esplanicectomía.^{91,92}

SOBREVIDA

Al tiempo que se ha visto una disminución considerable de la mortalidad operatoria en los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía con el venir de las décadas, también se ha notado un incremento substancial en la sobrevida. Anteriormente se informaban sobrevidas a cinco años posterior a duodenopancreatectomía por cáncer de páncreas de menos del 5%^{50,77,91,92} y esporádicamente alguna de 12-18%,^{2,68,70,76,77,95-97} sin embargo en la actualidad es común ver informadas en la literatura sobrevidas de 20-30%.^{7,8,9,52,74,76,77,97,98} Contrariamente a lo que anteriormente se había pensado, la duodenopancreatectomía con preservación de píloro ha mostrado resultados similares a la operación de Whipple tradicional.^{76,80,81} Paralelamente a lo anterior ha quedado de manifiesto que aunque en algunos pacientes es necesario efectuar pancreatectomía total, ésta no ha modificado

las cifras de sobrevida.^{52,76,86,99,100}

Finalmente es muy importante tomar en cuenta que la única forma de poder «curar» el cáncer de páncreas es mediante cirugía. El esfuerzo por mejorar la reseccabilidad de estas neoplasias que permitirían incrementar la sobrevida de estos pacientes es mediante el diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

- Villalobos JJ, Vargas F, Villareal HA, Olivera MA, Anzúres ME et al. Estudio prolectivo de 10 años de cáncer del aparato digestivo. *Rev Gastroenterol Mex* 1990; 55(1): 17-24.
- Livingston EH, Welton ML, Reber HA. Surgical treatment of pancreatic cancer. The United States experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 153-157.
- Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(7): 455-465.
- Douglass Jr HO, Penetrate RB. Pancreatic cancer. Why patients die. *Int J Pancreatol* 1990; 7: 135-140.
- Pitt HA, Grace PA. The role of resection in the management of pancreatic cancer. En: Burns GP, Bank S. *Disorders of the pancreas*. Current Issues in diagnosis and management. McGraw-Hill, Inc. 1992; 383-413.
- Gutiérrez-Samperio C. Cáncer de páncreas ¿Qué esta pasando en nuestro medio?. *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57(3): 223.
- Nagakawa T, Konishi I, Ueno K, Ohta T, Akiyama T, Kayahara M et al. Surgical treatment of pancreatic cancer. The Japanese experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 135-143.
- Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211(4): 447-458.
- Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ et al. Factors influencing survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 120-125.
- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CH, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217(5): 430-438.
- Fontham ETH, Pelayo Correa. Datos estadísticos acerca del cáncer pancreático. *Clin Quirurg N Am* 1989; 3: 613-630.
- Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995; 75(5): 819-43.
- Winder EL, Mabuchi K, Maruchi N et al. Epidemiology of cancer of the pancreas. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 645.
- Hoffman D, Schmelz Y, Hecht SS et al. Chemical studies of tobacco smoke. XXXIX: On the identification of carcinogens, promoters and carcinogens. In Proceedings of the 3rd World Conference on Smoking and Health. I: *Modifying the risk for the smoker*. Washington, DC, US Dept of Health, Education and Welfare, 1976; 125.
- Hirayama T. *Smoking in relation to the death rates of 265,118 men and women in Japan: A report on five years of follow up*. Presented at the American Cancer Society's 14th Science Writers Seminar, Clearwater Beach, Florida, 1972.
- Falk RT, Pickle LW, Fontham ET et al. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: A casecontrol study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 324.
- Mack TM, Yu MC, Hanisch R et al. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 49.
- Mills PK, Beeson WL, Abbey DE et al. Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. *Cancer* 1988; 61: 2578.
- Bueno de Mesquita GC, Moerman CJ, Runia S et al. Are energy and energy-providing nutrients related to exocrine carcinoma of the pancreas?. *Int J Cancer* 1990; 46: 435.
- Bueno de Mesquita HB, Maisonnueve P, Runia S et al. Intake of food and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: A population-based case-control study in Netherlands. *Int J Cancer* 1991; 48: 540.
- LaVecchia C, Negri E, D'Avanzo B et al. Medical history, diet and pancreatic cancer. *Oncology* 1990; 47: 463.
- Norell SE, Ahlbom A, Erwald R et al. Diet and pancreatic cancer: A case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 12: 894.
- Howe GR, Ghadirian P, Bueno de Mesquita HB et al. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the search program. *Int J Cancer* 1992; 51: 365.
- Howe GR, Jain M, Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: Results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45: 604.
- LaVecchia C, Liati P, Decarlie A. A coffee consumption and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1987; 40: 309.
- Pfeffer F, Avila Rosas H, Vargas F, Villalobos JJ. Tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas y café como factores asociados al desarrollo de cáncer de páncreas. *Rev Invest Clin* 1989; 41: 205-208.
- Moossa AR, Gamagami RA. Diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Surg Clin North Am* 1995; 75(5): 871-90.
- Ahlgren JD, Hill MC, Roberts IM. Pancreatic cancer: patterns, diagnosis and approaches to treatment. In: Ahlgren JD, McDonald JS (editors). *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 197-207
- Warshaw AL, Fernandez-DelCastillo C. Pancreatic Carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-65.
- Wanebo HJ, Vezeridis MP. Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge. *Cancer* 1996; 78(3 suppl): 580-91.
- Bottger TC, Storkel S, Wellek S, Stockle M, Junginger T. Factors influencing survival after resection of pancreatic cancer: a DNA analysis and a histomorphologic study. *Cancer* 1994; 73: 63-73.
- Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165: 68-72.
- Redston MS, Calas C, Seymour AB, Hruban RH, DaCosta L, Yeo CJ et al. p53 Mutations in pancreatic carcinoma and evidencia of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 1994; 54: 3025-33.
- Berrozpe G, Schaeffer J, Peinao MA, Real FX, Perucho M. Comparative analysis or mutations in the p53 and K-ras genes in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1994; 58: 185-91.
- Steiner E, Stack, Hahn PF, Saini S, Simeone JF, Mueller PR et al. Imaging of pancreatic neoplasms: comparison of MR and CT. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 487-9.
- Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R. Pancretic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, an MR imaging. *Radiology* 1994; 190: 745-52.
- Endo Y, Morii J, Tamura N, Okuda S. Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration, under direct vision, using a duodenal fibroscope. *Gastroenterology* 1974; 67: 944-51.
- Venu RP, Greenen JE, Kini M, Hogan WJ, Payne M, Konson GK et al. Endoscopic retrograde brush cytology: a new technique. *Gastroenterology* 1990; 99:1 475-9.
- Scudera PL, Koizumi J, Jacobson IM. Brush cytology evaluation o lesions encountere during ERCP. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 281-4.
- Miki H, Matsumoto S, Harada H, Mori S, Haba R, Ochi K et al. Detection of c-Ki-ras point mutation from pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 145-8.
- Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Fernández-DelCastillo C. Serum testosterone: dihydrotestosterone ratio and CA 19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 591-4.
- Robles-Díaz G, Aceves G, Galvan E. Utilidad diagnóstica del antígeno CA 19-9 en cáncer de páncreas y neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar. *Gac Med Mex* 1990; 2: 126.
- Campos-Campos F, Romero NMA, Gutierrez Samperio C, Esquivel P, Gaviño Chapa J. Anticuerpos Monoclonales. Su utilidad en el diagnóstico de tumores malignos del aparato digestivo. *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54(4): 193-8.

44. Jordan GL. Resección del páncreas por cáncer pancreático. *Clin Quirurg N Am* 1989; 3: 631-659.
45. Lillemoe KD, Kal Sauter P, Pitt HA, Yeo ChJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(1): 1-10.
46. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 26-30.
47. Biehl ThR, Traverso W, Hauptmann E, Ryan JA. Preoperative visceral angiography alters intraoperative strategy during the Whipple procedure. *Am J Surg* 1993; 165: 607-612.
48. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60(9): 2284-2303.
49. Freeny P, Traverso W, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993; 165: 600-606.
50. Cordis L, Cold EB. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Surg* 1984; 8: 808-821.
51. Forrest J, Longmire WP Jr. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: A study of 279 patients. *Ann Surg* 1979; 189: 129-138.
52. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, DenBesten L, Longmire WP Jr. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1986; 151: 141-149.
53. Kairaluoma MI, Kiviniemi H, Stahlberg M. Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas and periampullary region in patients over 70 years of age. *Br J Surg* 1987; 74: 116-118.
54. Obertop H, Bruining HA, Elftinck-Schattenkerk M, Eggink WF, Jeekel J, VanHouten H. Operative approach of cancer of the head of the pancreas and periampullary region. *Br J Surg* 1982; 69: 573-576.
55. Denning DA, Molnar W, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative mortality in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981; 141: 61-65.
56. Gobien RP, Stanley JH, Soucek CD. Routine preoperative biliary drainage: Effecto of management ob obstructive jaundice. *Radiology* 1984; 152: 353-356.
57. Moosa AR. Pancreatic cancer: Approach to diagnosis, selection for surgery and choice of treatment. *Cancer* 1982; 50: 2689-2698.
58. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tree: Technique and results in 104 patients. *Gastroenterology* 1978; 74: 554-559.
59. Cahill CJ. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice-The role of bile salts. *Br J Surg* 1983; 70: 590-595.
60. Campos-Campos F. Cirugía del cáncer de páncreas. *Cir Gen* 1994; 16(1): 7-12.
61. Hatfield ARW, Terblanche J, Fataar S. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. *Lancet* 1982; 2: 896-899.
62. McPherson GAD, Benjamin IS, Jodgson JHF. preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: The results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71: 371-375.
63. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 1985; 201: 545-553.
64. Koyama K, Takagi Y, Ito K. Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981; 142: 293-299.
65. Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME. Perioperative complications in obstructive jaundice: Therapeutic considerations. *Br J Surg* 1985; 72: 942-945.
66. Williams RD, Elliot DW, Zollinger RW. The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch Surg* 1960; 81: 335-340.
67. Pain JA, Bailey ME. Experimental and clinical study of lactulose in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1986; 73: 775-778.
68. Cangemi V, Volpino P, Mingazzini P, Fiori E, Gentili S, Ansali A, Piat G. Role of surgery in ductal carcinoma of the pancreas. *Int Surg* 1992; 77(3): 158-163.
69. Buchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H et al. Role of ocreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resections. *Am J Surg* 1992; 163: 125-131.
70. Satake K, Nishiwake H, Yokomatsu H, Kawazoe Y, Kim K, Haku A et al. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 259-265.
71. Lea M, Stahlgren LH. Is resection appropriate for adenocarcinoma of the pancreas? A cost-benefit analysis. *Am J Surg* 1987; 154: 651-654.
72. Rotman N, Sastre B, Fagniez PL. Medial pancreatectomy for tumors of the neck of the pancreas. *Surgery* 1993; 113(5): 532-535.
73. Dalton R, Sarr MG, Van Heerden JA, Colby ThV. *Carcinoma of the body and tail of the pancreas: is curative.*
74. Laurent M, Frazee R. Radical pancreatic resection for benign and malignant disease. *Am Surg* 1993; 59(2): 697-3.
75. Carter DC. Cancer of the head of pancreas or chronic pancreatitis? A diagnostic dilemma. *Surgery* 1992; 11(6): 602-603.
76. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165: 68-73.
77. Sener SF, Fremgen A, Imperato JP, Sylvester J, Chmiel JS. Pancreatic cancer in Illinois. A report by 88 hospitals on 2,401 patients diagnosed 1978-84. *Am Surg* 1991; 7(8): 490-495.
78. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959-962.
79. Watson K. Carcinoma of the ampulla of Vater: Successful radical resection. *Br J Surg* 1944; 31: 368-373. Citado en Pitt HA, Grace PA. The role of resection in the management of pancreatic cancer. En Burns GP, Bank S. *Disorders of the pancreas. Current Issues in diagnosis and management.* McGraw-Hill, Inc. 1992; 383-413.
80. Piza Bernal R, Miranda Luck E, Ochoa Martínez M, Díaz Campos FJ. Pancreatoduodenectomía con conservación de píloro. *Rev Gastroenterol Mex* 1988; 53(2): 119-123.
81. Grace PA, Pitt HA, Longmire WP Jr. Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 1986; 73: 647-650.
82. Itani KMF, Coleman RE, Akwari OE, Meyers WC. Pylorus preserving pancreatoduodenectomy: A clinical and physiological appraisal. *Ann Surg* 1986; 204: 655-664.
83. Newman KD, Braasch JW, Rossi RL, O'Campo-González S. Pyloric and gastric preservation with pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1983; 145: 152-156.
84. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-320.
85. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. *Ann Surg* 1984; 199: 418-425.
86. Tashiro S, Uchino R, Hiraoka T, Tsuji T, Kawamoto Y, Saitoh N et al. Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. *Surgery* 1991; 109(4): 481-487.
87. Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, Ramee MP, Paul JL, Malledant Y et al. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 1993; 17(1): 122-127.
88. Pérez-Castro J, Amezcua G, Sigler L, Blanco-Benavides R. Tratamiento quirúrgico paliativo del carcinoma del páncreas. *Rev Med IMSS* 1989; 27(4): 267-272.
89. Mosdell LEM, Kessler Ch, Morris DM. Unresectable pancreatic cancer: What is the optimal procedure?. *South Med J* 1991; 84(5): 571-574.
90. Van der Schelling GP, Van den Bosch RP, Klinkenbij HG, Mulder PGH, Jeekel J. Is there a place for gastroenterostomy in patients with advanced cancer of the head of the pancreas? *World J Surg* 1993; 17(1): 128-133.
91. Sharp KW, Stevens EJ. Improving palliation in pancreatic cancer: Intraoperative celiac plexus block for pain relief. *South Med J* 1991; 84(4): 469-471.
92. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo ChJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993; 217(5): 447-457.

93. Nakase A, Matsumoto Y, Uchida K, Honjo J. Surgical treatment of cancer of the pancreas and periampullary region: Cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann Surg* 1977; 185: 52-57.
94. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: A statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182: 715-721.
95. Lansing PB, Blalock JB, Oschner JC. Pancreaticoduodenectomy: Retrospective review, 1949-1969. *Am J Surg* 1972; 38: 79-86.
96. Warren KW, Choe DS, Plaza J, Relihan M. Results of radical resection for periampullary cancer. *Surg Clin N Am* 1967; 47: 639-645.
97. Laurent M, Frazee RC. Radical pancreatic resection for benign and malignant disease. *Am Surg* 1993; 59(2): 6973.
98. Trede M. Treatment of pancreatic carcinoma: The surgeon's dilemma. *Br J Surg* 1987; 74: 79-80.
99. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206: 358-365.
100. Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, Watkins E, Winter PF. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection-Experience with 87 patients. *Ann Surg* 1986; 204: 411-418.