

## POINT OF VIEW

# Pancreatic cancer. Management

M. Hidalgo Pascual, E. Ferrero Herrero, P. Peláez Torres<sup>1</sup>, M. J. Castillo Fé<sup>1</sup>, O. Bonachia Naranjo<sup>1</sup>, M. Labalde Martínez<sup>1</sup> and F. Botella Ballesteros<sup>1</sup>

Universidad Complutense. <sup>1</sup>Service of General Surgery and Digestive B. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain

## ABSTRACT

Pancreatic cancer still represents a serious medical concern for which no adequate solution has thus far been found. Surgery is the only appropriate therapy, but has a survival rate of around 30-35% at three years, with an operative mortality below 3% and an operative morbidity approaching 10% of radically resected patients, all of which applies to surgery performed by expert teams in highly experienced sites.

**Key words:** Pancreatic cancer. Management.

Hidalgo Pascual M, Ferrero Herrero E, Peláez Torres P, Castillo Fé MJ, Bonachia Naranjo O, Labalde Martínez M, Botella Ballesteros F. Pancreatic cancer. Management. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 784-795.

## INTRODUCTION

Potential measures against pancreatic cancer are theoretically many; however, these are matter-of-factly restricted to surgery solely, since other therapeutic procedures do not represent currently valid alternatives. Medical treatment offers no potential for improvement whatsoever except in the management of pain, which may also be said of neoadjuvancy (radiotherapy and/or chemotherapy).

From diagnostic confirmation on, actions are clearly laid out in figure 1. Patients must be categorized within stages I to IV according to grade of involvement, and only stages I and II (local tumors extending into neighboring tissues) are eligible for radical surgery, provided an intraoperative staging of node chains and adjacent suspect lesions is performed. Stage III tumors (metastases to regional lymph nodes) are eligible for resection extending to involved territories, or for palliative bypass

Recibido: 24-06-04.

Aceptado: 30-06-04.

Correspondencia: Manuel Hidalgo Pascual. Servicio de Cirugía General y Digestivo B (5<sup>a</sup> planta). Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía km. 5,400. 28041 Madrid. Tel.: 913 908 240. Fax: 913 908 062. e-mail: mhidalgo.hdoc@salud.madrid.org

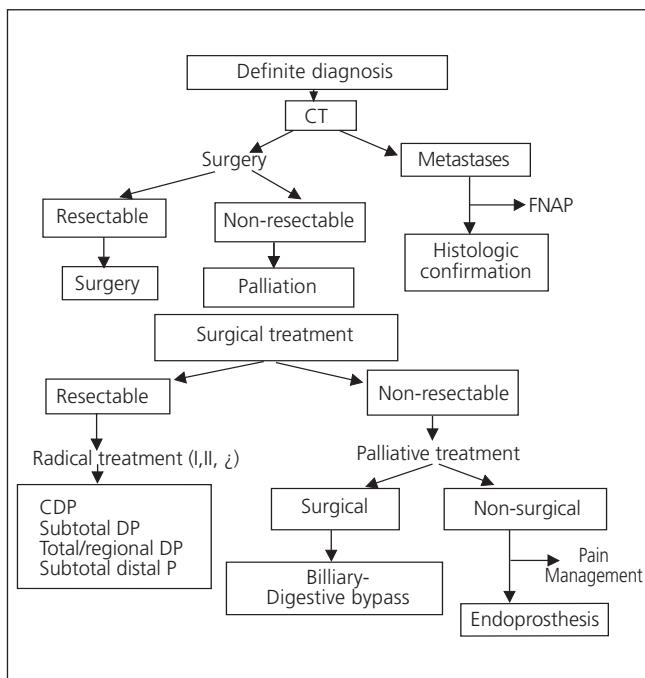


Fig. 1.- Diagnosis of pancreatic cancer.

surgery. Patients with stage IV disease should only be treated using any of the various bypass surgery procedures and pain management techniques.

## SURGICAL TREATMENT

Therapy is complex and only occasionally is seen to heal. Surgical treatment is the only valid option with proven effectiveness. However, long-term survival rates are small (1,2), even though actuarial survival has increased during the past three decades in patients with pancreatic cancer undergoing cephalic duodeno-pancreatectomy (3-7). According to data from Johns Hopkins Hospital (3), 3-year survival was 14% during the 1970s, and then increased to 21% during the 1980s and to 36% during the 1990s. These significant results have also been acknowledged by the Universitätsklinikum Mannheim, in

Germany (4), and the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York (5). Similarly, other reports support these data (3-7). Operative mortality for cephalic duodeno-pancreatectomy in expert centers is below 3% (8,9).

According to a paper by D'Amico (10), who reviewed 50 studies reported between 1980 and 1986 including 16,923 patients with pancreatic cancer, operability was 80%, resectability was 11%, and overall 5-year survival was 4% for resected patients, which clearly illustrates the magnitude of the problem. Other therapeutic options on which we shall comment later (radiotherapy, chemotherapy) have shown discouraging results.

## SURGICAL OPTIONS

### Preoperative biliary decompression

Bile drainage has been performed for many years prior to surgery. The experience by Dr. Alan O. Whipple on duodeno-pancreatectomy was preceded by obstruction decompression using a bypass. Retrospective studies suggested that previous decompression using cholecystostomy resulted in a reduction of operative mortality from 50 to 8% (11,12). Similarly, transhepatic percutaneous biliary drainage resulted in operative mortality going down to 8.2% (13).

Our current option is endoscopic or percutaneous biliary drainage using interventionist radiography, which has the theoretical appeal of providing a similar drainage with a lower risk of complications. In an extensive series of 595 cases reported in six European and Japanese sites success rate was 97.5% (14). Complication rates were small (4%). A major complication is cholangitis. Mortality is below 2%. A number of studies recommend this therapy (13,14).

### Resection surgery

Surgical resection continues to be the only current option to potentially heal pancreatic cancer. Candidates to resection must be carefully selected through preoperative screening.

Resecting therapy, a radical approach, includes the following three options: cephalic duodeno-pancreatectomy; total pancreatectomy or total duodeno-pancreatectomy; corporo-caudal pancreatectomy, and regional pancreatectomy (15-17). The most common approach is bilateral subcostal laparotomy, which provides full access into the upper abdomen. A star-shaped (Mercedes-Benz-like) incision is rarely used.

Primary contraindications of resection include liver metastases and extrahepatic serosal implants. Evidence of positive lymphadenopathies in the portal area precludes resection. Rarely, when the histologic diagnosis of carcinoma is unclear, a decision for or against pancreatic resection must be made. If the tumor extends into or adheres to the

celiac trunk or the origin of the common hepatic artery, resection is contraindicated and should be rejected. When hepatic vessels are tumor-free, the suprapancreatic portal vein and hepatic artery are dissected. The common bile duct and hepatic artery are easily identified, and the absence of local tumor invasion is established. The surgeon must assess whether the upper mesenteric artery is involved. The origin of the upper mesenteric artery is only rarely involved in the absence of a virtually total infiltration of the portal vein.

### *Cephalic duodeno-pancreatectomy (Whipple's procedure)*

This is the procedure of choice for most pancreatic head and body cancers, as it complies with oncologic surgery criteria, and the latest technical modifications usually find a better physiology at the biliary and gastrojejunum segments. The order of dissection is dependent upon personal preference. Occasionally, a mobilization of the third and fourth duodenal portions, Treitz' ligament, and first jejunal loop should be attempted early during the surgical procedure, prior to gastric dissection. Dividing the stomach first may be easier to ensure a subsequent access to the pancreas. Pylorus preservation is the technique with more adepts nowadays (18). It was first introduced by Traverso and Longmire (1978) in an attempt to preserve the pylorus, which entails fewer gastrointestinal disturbances (19-22).

Most recent reports provide encouraging results regarding longer survival with scarce operative morbidity, provided the technique is performed by expert teams. Laparoscopic duodenopancreatectomy and distal resections offer no additional benefits when compared to traditional approaches (23).

### *Corporo-caudal pancreatectomy (distal pancreatectomy)*

This procedure, which includes splenectomy, is to be indicated for localized tumors arising in the tail of the gland. However, various circumstances contribute to this technique being only rarely performed, including that tumors located in the tail of the pancreas are uncommon, that they are widely spread at the time of diagnosis, and radicality is controversial. A laparoscopic distal pancreatectomy technique has been described recently (23).

### *Total duodeno-pancreatectomy*

During the 1960s, the overall lack of satisfaction with survival following cephalic pancreatectomy greatly influenced the consideration of total pancreatectomy as the procedure of choice for pancreatic cancer regardless of its site. Complete glandular excision further allows a full histologic study, which led to a frequent finding of multifocal tumors. Alternatively, this procedure allows a more complete dissection of lymph

nodes, and also eliminates the source of many complications following Whipple's procedure: pancreateojejunal anastomosis fistula.

A number of technical variations are intended to improve quality of life by diminishing gastrointestinal disturbances such as the dumping syndrome. Pylorus preservation (a technique first described by Longmire-Transverso) (15), is a good attempt at keeping the gastric reservoir, but improves neither postoperative outcome nor gastroparesis and benefits are thus limited (24). Results regarding survival and complications are very similar to those obtained with cephalic duodeno-pancreatectomy.

### **Extended resection**

It has been suggested that pancreatic resection should include the resection of the portal vein, upper mesenteric artery and celiac trunk, as well as an extended lymphadenectomy (16,25). This "regional pancreatectomy", as described by Fortner in 1973, has experienced further developments and been severely criticized, as it entails a high operative morbidity and mortality while survival has remained very much as it was (26,27).

### **Bypass procedures**

Between 1970 and 1979, 34% of the 46,888 patients surgically operated upon in England and Wales had pancreatic cancer; of these, 95% had a biliary-digestive bypass performed for jaundice relief. In only 5% was resection feasible. Pancreatic bypass-related in-hospital mortality was 20 versus 14% in relation to pancreatic resection. Since 80% of patients with pancreatic carcinoma present with obstructive jaundice, and resection is only possible for 25% of these, bile drainage is of paramount importance regarding palliation (28-30). In a series including more than 8,000 patients with non-resectable pancreatic carcinoma, Sarr and Cameron demonstrated that patients receiving a biliary bypass had a lower operative mortality rate (19%) as compared to patients undergoing diagnostic laparotomy (26%) (31). Biliary bypass may be of several types: cholecystojejunostomy, choledocoduodenostomy, or choledochojejunostomy (31). A review of 1,114 patients showed that all these modalities led to survival rates in the range of 4.8 to 7.8 months (31). Surgical bypasses have been replaced of late by endoprostheses, which are introduced and placed using endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) or transparietohepatic puncture (TPHP) (32,33).

Similarly, digestive bypassing should be assessed. A retrospective study established that 50% of patients who did not have a gastric bypass performed and survived for 6 or more months most probably developed duodenal obstruction and hence required surgery. Other studies suggested a mortality rate of 10 to 20% (34,35).

## **RESULTS**

Surgery is the only curative procedure, and results regarding long-term survival following surgical resection are unsatisfactory (4), albeit survival rates have considerably increased during the past few years in hospitals where excision is carried out by expert surgical teams (2,30,36). Parallel therapies have only minimally improved mean survival, and palliative procedures only provide limited benefits (37,38).

Age was never a hindrance for resection. Patients older than 70 years have no higher perioperative mortality, and their survival is similar to that of younger patients (30,39). Most recent reports provide experience with patient populations older than 80 years, with similar results when compared to those obtained in younger subjects (40). The morbidity and mortality for this surgery have both tapered down over time. However, long-term survival is small. Multiple reports each year clearly show that the number of patients who are free from disease in the long run remains stable (28-31,39).

### **Treatment of complications**

Many physicians have had claims against the resection of pancreatic adenocarcinoma in the light of its high operative morbidity (20 to 30%). In current series operative mortality is around 5%. It is commonly associated with pancreateojejunal anastomotic dehiscence. The high rate of leaks after pancreateojejunostomy has been an argument in favor of total pancreatectomy. In fact, these complications are negligible and absolutely uncommon, and should not be included in a rationale against resection in view of the scarce operative mortality, which stands below 5% (2,38). Furthermore, octreotide use may favor fistular control and closure (41).

Metabolic complications include diabetes mellitus and exocrine pancreatic failure. The development of insulin-dependent diabetes mellitus depends upon the size of the pancreatic remnant, and, therefore, a number of pancreatic functional reserve studies are under investigation (42).

In the presence of acute diarrhea or fat malabsorption, the ingestion of supplemental pancreatic enzymes in each meal is extremely beneficial. Generally, the recurrence of pain, obstructive jaundice, or intrahepatic metastasis, as well as the development of ascites, are omens of relatively impending death, and only require symptomatic or palliative management.

### **Neoadjuvancy**

#### **Radiotherapy for resectable disease**

For resectable disease radiation therapy has been used in an attempt to improve the control of the local disease

and survival (43,44). The issue of persistent locoregional disease as a continuation of surgical resection in stage I disease was recently emphasized in a Japanese series of necropsy studies. Of eight patients with T1 and T2 tumors, six had microscopic metastatic disease in lymph nodes at the pancreatic bed, and four had microscopically compromised para-aortic regional nodes. This showed the possibility that local recurrence in early pancreatic cancer may be corrected using parallel radiotherapy (44). Preoperative radiotherapy has been used in two small series (45,46) with discouraging, uncertain results. Of late, two groups (47) performed prospective, randomized studies of intraoperative and postoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic cancer. Local control of disease was clearly improved in the IORT group. Thus, intraoperative radiotherapy may seemingly improve local control of disease with acceptable morbidity.

### ***Radiotherapy for non-resectable carcinomas***

Healing surgery is not possible for most patients with locoregional disease, and radiotherapy may under certain circumstances relieve both signs and symptoms from local disease, and likely prolong survival; however, its use should be decided upon on an individual basis, given that survival is prolonged within narrow limits (48). Recent studies support this position with 10-month mean survivals, similar to a number of surgical series with resectable pancreatic carcinoma (49).

### ***Specialized radiotherapy modalities***

Since local control is achieved in less than 50% of patients with non-resectable pancreatic carcinoma, experimental radiation methods have been used, often in association with external therapy, to deliver more effective dosages. Intraluminal brachytherapy in the duct of Wirsung has been used in patients with non-resectable carcinoma (50). Interstitial radiation involves the placement of radioactive sources within the pancreas parenchyma. Iodine 125 is the most commonly used nuclide in pancreatic implants ( $I^{125}$ ). Memorial Hospital has the most extensive experience in using  $I^{125}$  implants for non-resectable pancreatic carcinoma (51). Further studies are required to more specifically assess this new therapy.

### ***Intraoperative radiotherapy***

IORT has been used for patients with non-resectable pancreatic carcinoma, and also following radical surgery in selected cases (52,53). In a pilot study at Howard University (54) the mean survival rate was only 6 months in patients with non-resectable pancreatic carcinoma who

were treated with IORT. Kyoto University, Japan, has the most extensive experience, with 108 patients. This study demonstrated positive results regarding pain relief. Mean survival was 6 months. A number of these series indicate decreased local relapse, but the development of metastatic disease is still a major concern (47,55), as are operative complications secondary to radiotherapy. Other recent reports (52,55) include similar results, with mean survivals exceeding 2 years on occasion.

### ***Radiation using charged particles***

Helium ions as well as *pi mesons* have been used in patients with non-resectable pancreatic cancer. Results have been encouraging at both Los Alamos Laboratory and Berkeley University, but further studies and a greater number of patients are needed (56,57).

### ***Chemotherapy***

Most patients with pancreatic adenocarcinoma have non-resectable, non-curable disease, and their survival is therefore predictably short, only 14 weeks on average, with less than 10% being still alive at 1 year following diagnosis. Furthermore, in a considerable number of patients, symptoms will require palliation. Patients typically complain of malaise, malabsorption, weight loss, abdominal pain, intestinal motor disorders, impaired liver function, obstructive jaundice, and effusion. As a result of this constellation of symptoms most patients simply cannot tolerate intensive chemotherapy. For more than three decades, great efforts have been made in order to identify systematically effective agents (58-60), but no such satisfactory agent for patients with pancreatic adenocarcinoma has been identified yet (60,61).

Drugs that are most commonly used include 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C, streptozotocin, doxorubicin, and methyl-CCNU. Of these agents only 5-FU has been quoted as having a response rate higher than 20%, with no significant evidence of superior effectiveness for bolus administration *versus* weekly therapy. Nitroso-ureas have been researched and used (62-64). Other drugs including BCNU, CCNU, methyl-CCNU, and chlorozotocin have been assessed, but their benefits proved discouraging.

Similarly, anthracyclines have also been investigated. Doxorubicin was assessed in a small group of patients as single therapy (65), as were melphalan and phosphamide (66,67). Gemcytabine (68) is the most recently researched drug for this purpose.

### ***Polychemotherapy***

The poor results of single-drug chemotherapies for pancreatic adenocarcinoma have led investigators to

search for suitable combination approaches. Response rates from studies including BCNU, streptozotocin, methyl-CCNU, and mitomycin C range from 5 to 33%. Mean survival time for the whole of the treated population oscillates between 9 and 26 weeks. No single two-drug combination was satisfactorily palliative or increased survival (66,67). In 1980, Smith et al. (69) described their results with the FAM program: 5-FU, adriamycin, and mitomycin C every 8 weeks. The objective response rate in 27 patients was 37% (70). In 1986 Oster et al. reported on 184 patients receiving both FAM (5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin) and SMF (streptozotocin, mitomycin, 5-fluorouracil). These authors also found no treatment was really satisfactory (71). Other treatments yielded similar results (72).

Based on available data, no single combination program can be recommended for patients out of clinical treatment possibilities. Studies are currently ongoing with other drugs, either alone or in combination with 5-FU (cyclophosphamide, methotrexate, vincristine, mitomycin, cisplatin, etc.) (73-76), but definite results are still pending. Similarly, other phase III studies used cisplatin combined with ARA-C and caffeine (77), gemcytabine either alone or in combination with capacitabine (68), 5-FU (78), or cisplatin alone (79).

## Novel therapies

Novel therapies are being investigated for the management of pancreatic cancer. Biological response modifiers are being experimentally assessed. Studies using interferon and gamma-interferon combined with other drugs seemingly open up new expectations (80-82) that must however be carefully assessed. Similarly, interleukins and lymphocyte activators may play a major role in these patients (83,84).

Alternatively, accurate studies on monoclonal antibodies are currently ongoing. There have been a number of reports on the 17-1A antibody, a monoclonal antibody derived from an IgG2a protein that is useful for colorectal carcinoma. Preliminary results in humans showed (85,86) that 17-1A is well tolerated, but circulating specific antibodies were seen in treated patients. Phase III studies are currently assessing 17-1A antibodies in patients with pancreatic cancer, but no definite results are available as yet (86,87).

Combined chemotherapy and radiotherapy treatments are being investigated for locally advanced carcinoma: gemcytabine ( $300 \text{ mg/m}^2$ ) is specifically used, with an objective response rate of 29.2% (1 full and 6 partial remissions) (88) but severe toxicity too. Adjuvant radiotherapy and 5-FU have been combined in a phase III study following pancreatic cancer curative resection with good tolerability but scarce benefits; hence this should not be used as standard therapy (89); similar results were obtained for locally advanced cancer (90).

## REFERENCES

- Brooks JR, Brooks DC, Levina JD. Total pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the pancreas. An update. Ann Surg 1989; 209: 405-10.
- Moreno González E, Hidalgo Pascual M. Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas. Rev Esp Enferm Dig 1990; 2705-23.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. Ann Surg 1995; 221: 721-31.
- Trede M, Schwall G, Saeger H. Survival after pancreaticoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. Ann Surg 1990; 211: 447-58.
- Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resections of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1993; 1665: 68-73.
- Moneva E, Ferrero E, Martínez E, Die A, Nuñez Puertas A. Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas y región periampular. Nuestros resultados. Libro: "Congreso del Capítulo Español del Colegio Internacional de Cirujanos". Editorial Jarpyo S.A., 1983 Vol. 2. p. 77-82.
- Martínez E, Moneva E, Ferrero E, Porrero JL. Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas. Cirugía Española 1987; 11: 940-7.
- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ. One hundred and forty five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993; 217: 430-8.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA. Six hundred fifty consecutive pancreatico- duodenectomies in the 1990s: pathology, complications outcomes. Ann Surg 1997; 226: 248-60.
- D'Amico DF, Frego M, Matthetem W. Il carcinoma del pancreas esocrino. Ann Ital Chirurg 1993; 64: 1-6.
- Ferrero E, Moneva ME, Martínez E, Vicente E, Pérez J, Lobo E. Colangiografía percutánea transparietohepática (CTPH) en el diagnóstico y tratamiento preoperatorio del cáncer de páncreas y región periampular. V Reunión Nacional de Cirugía y VII Seminario Internacional de Cirugía General. Elche (Alicante), 1985.
- Maki T, Sato T, Kakizaki G. Pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinomas: appraisal of a two stage procedure. Arch Surg 1966; 92: 825.
- Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: Technique and results in 104 cases. Gastroenterology 1978; 74: 554.
- Hagenmüller F, Classen M. Therapeutic endoscopic and percutaneous procedures for biliary disorders. Prog Liver Dis 1982; 7: 299.
- Longmire W, Transero L. The Whipple procedure and other standard operative approaches to pancreatic cancer. Cancer 1981; 47: 1706.
- Fortner JG. Regional resection of the pancreas. A new surgical approach. Surgery 1973; 73: 307.
- Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Colmenean J, Sauter PK, et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for perampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. J Gastrointest Surg 2003; 7: 1-9.
- Ferrero E, Moneva ME, Martínez E, Vicente E, Pérez J, Lobo E, et al. Tratamiento quirúrgico del carcinoma de region periampular. (Revisión 1978-1986). XXV Congreso Mundial del Colegio Internacional de Cirujanos. Madrid, 1986.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. Ann Surgery 2002; 236: 355-66.
- Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Buchler MW. Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study. Swiss Surg 2000; 275-82.
- Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Muller JM. Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreaticoduodenectomy of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Chirurg 1999; 70: 1454-9.
- Makhija R, Tsai P, Kinsnorth A. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with Billroth I type reconstruction: a viable option for pancreatic head resection. Hepatobiliary Pancreat Surg 2003; 9: 614-9.

23. Barlechner E, Anders S, Schwetling R. Laparoscopic resection of the left pancreas: Technique and indication. *Dig Surg* 2002; 19: 507-10.
24. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *BRJ Surg* 1999; 86: 603-7.
25. Aramaki M, Matsumoto T, Etoh T, Himeno Y, Sasaki A, Yada K, et al. Clinical significance of combined pancreas and portal vein resecting in surgery on pancreatic adenocarcinoma. *Heptogastroenterology* 2003; 50: 263-6.
26. Fortner J. Surgical principles for pancreatic cancer: regional total and subtotal pancreatectomy. *Cancer* 1981; 47: 1712.
27. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard vs. extended lymphadenectomy associated with pancreatectoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. *Lymphadenectomy study Group. Ann Surg* 1998; 228: 508-17.
28. Van Heerden J, Heath P, Alden C. Biliary bypass for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Mayo Clinic experience, 1970-1975. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 537.
29. Brooks DC, Osteen R, Gray E, et al. Evaluation of palliative procedures of pancreatic cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 430.
30. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206: 358.
31. Sarr MG., Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123.
32. Lammer J, Klein GE, Kleinert R, Hausegger R, Einspieler R. Obstructive jaundice use of metal endoprostheses for biliary drainage. *Radiology* 1990; 177: 789-92.
33. Wayman J, Mansfield J, Mathewson K, Richardson DL, Griffin SM. Combined percutaneous and endoscopy procedure for bile duct obstruction: simultaneous and delayed techniques compared. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 915-8
34. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284.
35. Glanz G, Ozeran RS. Role of gastroenterostomy in management of pancreatic carcinoma. *Am. Surg* 1966; 32: 670.
36. Pellegrini CA, Heck CF, Raper G, y Way LW. An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1989; 124: 778-81.
37. Ishihara O. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for carcinoma of the pancreatic head. *Ann Surg* 1988; 28: 215-8.
38. Mori K, Imai S, Yamane T, Yamaguchi Y, Katsumori T, Shiota Y, et al. Pathological factors influencing survival of carcinoma of the ampulla of Vater. *Eutop J Surg On* 1990; 16: 183-7.
39. Morrow M, Hilaris B, Brennan MF. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas, 1975-1980. *Ann Surg* 1984; 199: 1.
40. Chen J-W, Shyr Y-M, Su Ch.-H, Wu Ch.-W, Lui W-Y. Is pancreaticoduodenectomy justified for septuagenarians and octogenarians? *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 1661-4.
41. Hashimoto N, Yasuda Ch, Ohyanagi H. Pancreatic fistula after pancreatic head resection: Incidence, significance and management. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 1658-60.
42. Bajorunas D, Horowitz DG, Dresler C, et al. Amino acid kinetics under glucagon replacement in pancreatectomized patients (in preparation).
43. Tepper J, Nardi G, Suit H. Carcinoma of the pancreas-A ten year experience from 1963 to 1973. *Cancer* 1976; 37: 1519.
44. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T<sub>4</sub> pancreatic cancer. *Ann Surg* 1986; 204: 65-71.
45. Pilepich MV, Miller HH. Pre-operative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1986;46: 1945.
46. Kopelson G. Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater. The role of adjuvant pre or post operative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 911.
47. Sindelar WF, Kinsella TJ. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys (Supl. 1)* 1986; 12: 148.
48. Saeki H, Sugimasa Y, Yamada R, Akaike M, Takemoto S, Masaki T, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for unresectable stage IVb pancreatic cancer. *Cancer* 2002; 29: 2221-3.
49. Whittington R, Dobelbower RR, Mohiuddin M, et al. Radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma: a six year experience with 104 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1639.
50. Mutignani M, Shah SK, Morganti AG, Perri V, Mchchia G, Costamagna G. Treatment of unresectable pancreatic carcinoma by intraluminal brachytherapy in the duct of Wirsung. *Endoscopy* 2002; 34: 555-9.
51. Moorthy HB, Kim CJ. Radiotherapeutic management of pancreatic cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. In: Conn I, ed. *Pancreatic Cancer: New Directions in Therapeutic Management*. New York: Masson, 1980. p. 251-62.
52. Nishimura A, Nakano M, Otsu H, et al. Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1984; 54: 2375.
53. Schwarz RE, Smith DD, Keny H, Ikle DN, Shibata SI, Chu DZ, et al. Impact of intraoperative radiation on postoperative and disease-specific outcome after pancreatectoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score analysis. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 16-21.
54. Godson AL, Ashaveri E, Espinoza MC, et al. Single high-dose intraoperative electrons for advanced stage pancreatic cancer: Phase I pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 869.
55. Tepper JE, Shipley WU, Warshaw, et al. The role of Misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 579.
56. Castro JR, Quivey JM, Lyman JT. Current status of clinical particle radiotherapy at Lawrence Berkley Laboratory. *Cancer* 1980; 46: 633.
57. Kligerman MM, Sala JM, Smith AR. Tissue reaction and tumour response with negative pi mesons. *J. Can Assoc Radiol* 1980; 31: 13.
58. Moertel CG, Reitemeier RJ. Advanced gastrointestinal cancer: clinical management and chemotherapy. New York: Harper & Row, 1969.
59. Carter SK. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment: VI Pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1975; 3: 193.
60. O'Connell MJ. Current status of chemotherapy for advanced pancreatic and gastric cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1032.
61. Schein PS. The role of chemotherapy in the management of gastric and pancreatic carcinoma. *Semin Oncol* 1985; 12: 49.
62. Lokich J, Chawla PL, Brooks J, et al. Chemotherapy in pancreatic carcinoma: 5-fluorouracil (5-FU) and 1,3, bis (2 chlorethyl)-1-nitrosourea (BCNU). *Ann Surg* 1974; 179: 450.
63. Stolinsky DC, Pugh RP, Bateman JR. 5-fluorouracil (NSC-19383) therapy for pancreatic carcinoma. Comparison of oral and intravenous routes. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 1031.
64. Schein PS, O'Connell MJ, Blom J, et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974; 34: 993.
65. Schein PS, Lavin PT, Moertel CG, et al. Randomized phase II clinical trial of Adriamycin in advanced measurable pancreatic carcinoma: A Gastrointestinal Tumour Study Group Report. *Cancer* 1978; 42: 19.
66. Moertel CG, Engstrom P, Lavin PT, et al. Chemotherapy of gastric and pancreatic carcinoma. *Surgery* 1979; 85: 509.
67. Stephens RL, Hoogstraten B, Haas C, et al. Pancreatic cancer treated with carbustine, fluorouracil and spironolactone. A randomized study. *Arch Intern Med* 1978; 138: 115.
68. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 97-104.
69. Smith FP, Hoth DF, Levin B, et al. 5 fluorouracil in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Clin Trials* 1980; 3: 321.
70. Gastrointestinal Tumor Study Group: Phase II studies of drug combination in advanced pancreatic carcinoma: Fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin-C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1794.
71. Oster MW, Gray R, Panasci L, et al. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A comparison of 5-fluorouracil, Adriamycin and mitomycin-C (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin and mitomycin-C (FSM). *Cancer* 1986; 57: 29.
72. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; 253: 2061.
73. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Study group of surgical adjuvant therapy for carcinomas of the

- pancreas and biliary tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 135-7.
74. Dureux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, Seitz J, Bugat R, et al on behalf of the Groupe Digestif of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Digestif: A randomized trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1185-91.
  75. Maisel N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clinic Oncol* 2002; 15: 3130-6.
  76. Huguier M, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Peste D, et al. French University Association for Surgical Research. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2002; 48: 875-8.
  77. Kyriazis AP, Kyriazis AA, Yagoda AA. Enhanced therapeutic effect of cis-diamminodichloroplatinum against nude mouse grown human pancreatic adenocarcinoma when combined with I-B-D-arabinofuranosylcytosine and caffeine. *Cancer Res* 1985; 45: 6083.
  78. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-5.
  79. 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 carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-10.
  80. Roh JK, Wooley PV, Reich SD, et al. Phase II evaluation of recombinant interferon gamma (IF) in advanced pancreatic and gastric adenocarcinoma (abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 85.
  81. Chachoua A, Green M, Muggia FM. Immune modulating therapy in gastrointestinal cancer. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 623.
  82. Rentanaar RJ, de Metz J, Bunders M, Wertheim-van Dillen PM, Gouma DJ, Romijn JA, et al. Interferon-gamma administration after abdominal surgery rescues antigen-specific helper T cell immune reactivity. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 401-8.
  83. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316: 889.
  84. West WH, Tauer KW, Yannelli JR, et al. Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 898.
  85. Sears HF, Herlyn D, Steplewski Z, et al. Effects of monoclonal antibody immunotherapy on patients with gastrointestinal adenocarcinoma. *J. Biol Response Mod* 1984; 3: 138.
  86. Sindelar WF, Maher MM, Herlyn D, et al. Trial of therapy with monoclonal antibody 17-1A in pancreatic carcinoma: Preliminary results. *Hybridoma* 1986; 5: 125.
  87. Tempero MA, Pour PM, Uchida E, et al. Monoclonal antibody CO17-1A and leukopheresis in immunotherapy of pancreatic cancer. *Hybridoma* 1986; 5: 133.
  88. De Lange SM, van Groeningen CJ, Meijer OW, Cuesta MAS, Langendijk JA, van Riel JM, et al. Gemcitabine-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1212-7.
  89. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CF, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-Fluorouracil after curative resection of cancer: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776-82.
  90. Mawdsley S, Hall M, Glynne-Jones R. Locally advanced pancreatic cancer treated with radiation and 5-fluorouracil. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 308-12.

## Cáncer de páncreas. Tratamiento

M. Hidalgo Pascual, E. Ferrero Herrero, P. Peláez Torres<sup>1</sup>, M. J. Castillo Fé<sup>1</sup>, O. Bonachia Naranjo<sup>1</sup>, M. Labalde Martínez<sup>1</sup> y F. Botella Ballesteros<sup>1</sup>

*Universidad Complutense. <sup>1</sup>Servicio de Cirugía General y Digestivo B. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

### RESUMEN

El cáncer de páncreas continúa representando un gran problema médico para el que no se ha encontrado una solución adecuada. La cirugía es el único tratamiento adecuado, pero sin embargo presenta una supervivencia en torno al 30-35% a los tres años, con una mortalidad operatoria por debajo del 3% y una morbilidad cercana al 10% de los pacientes resecados con carácter de radicalidad y siempre que la cirugía sea realizada por equipos y centros con experiencia en cirugía pancreática.

**Palabras clave:** Cáncer de páncreas. Tratamiento.

### INTRODUCCIÓN

Las posibilidades de actuación frente a una neoplasia pancreática son variadas desde un punto de vista teóri-

co, sin embargo, la realidad muestra que aquellas quedan reducidas únicamente a la cirugía, dado que los otros procedimientos terapéuticos no ofrecen alternativas que sean válidas en la actualidad. La terapéutica médica no ofrece ninguna posibilidad de mejoría, salvo el tratamiento del dolor y eso mismo se puede argumentar de la neoadyuvancia (radioterapia y/o quimioterapia).

Desde la confirmación diagnóstica, las pautas de actuación están claramente definidas en la figura 1. Los pacientes deben ser encuadrados y clasificados en estadios del I al IV según el grado de afectación y únicamente los estadios I y II (tumores locales y con invasión de tejidos circundantes) son subsidiarios de cirugía radical, previo estadiaje intraoperatorio de las cadenas ganglionares y lesiones sospechosas adyacentes. Los tumores que se encuentran en estadio III (me-

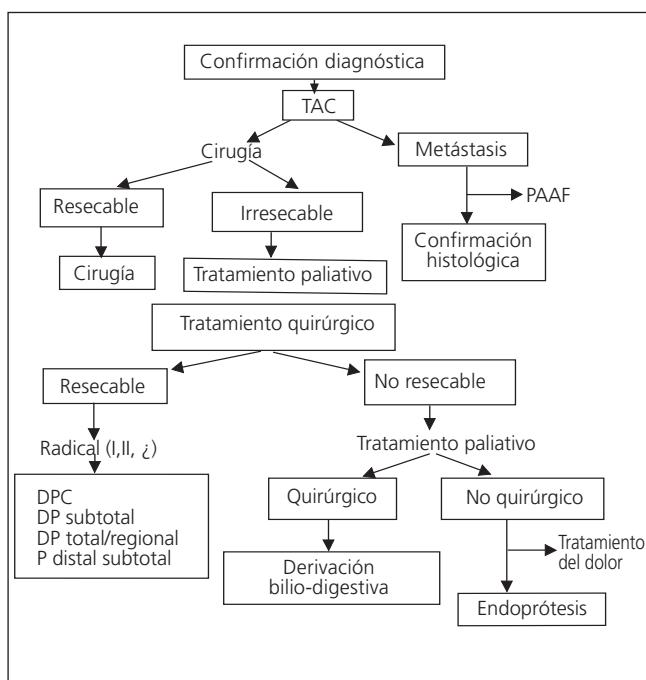


Fig. 1.- Diagnóstico del cáncer de páncreas.

táosis en ganglios linfáticos regionales) son susceptibles de resecciones ampliadas a los territorios afectados o a cirugía paliativa derivativa. Los pacientes en estadio IV, sólo deben ser tratados mediante cirugía derivativa o sus variantes y tratamiento del dolor.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La terapéutica es compleja y sólo consigue ocasionales curaciones. El tratamiento quirúrgico es la única opción válida, de efectividad probada. Sin embargo la tasa de supervivencia a largo plazo es pequeña (1,2), aunque en las últimas tres décadas la supervivencia actuarial para los pacientes con cáncer de páncreas tratados con duodenopancreatectomía cefálica se ha incrementado (3-7). Según datos del Johns Hopkins Hospital (3), la supervivencia a 3 años durante la década de los años 70 era del 14%, incrementándose al 21% en la década de los 80 y estando en el 36% en la década de los 90. Estos importantes resultados también han sido referidos en la Mannheim Clinic de Alemania (4) y en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York (5). Así mismo, otras publicaciones avalan estos datos (3-7). La mortalidad operatoria para la duodenopancreatectomía cefálica en centros con gran experiencia es menor al 3% (8,9).

En un trabajo publicado por D'Amico (10), haciendo una revisión de 50 trabajos publicados entre 1980 y 1986 que comprendía un total de 16.923 pacientes afectos de

cáncer de páncreas, la operabilidad fue del 80%, la resecabilidad del 11% y la supervivencia global a 5 años de los resecados del 4%, lo cual da una idea exacta de la magnitud del problema. Otras opciones terapéuticas (quimio o radioterapia) de las que hablaremos más adelante, no han ofrecido buenas perspectivas.

## OPCIONES QUIRÚRGICAS

### Descompresión biliar preoperatoria

Durante muchos años se ha realizado el drenaje biliar previo a la cirugía. La experiencia del Dr. Alan O. Whipple al realizar una duodenopancreatectomía fue precedida por la descompresión de la obstrucción mediante bypass. Estudios retrospectivos indicaron que la descompresión preliminar por colecistostomía daba lugar a una disminución de la mortalidad operatoria del 50 al 8% (11,12). El drenaje percutáneo transhepático condicionaba así mismo una sorprendente reducción de la mortalidad operatoria hasta el 8,2% (13).

La alternativa actual es el drenaje biliar realizado por endoscopia o percutáneamente mediante radiología intervencionista, el cual tiene teóricamente el atractivo de proporcionar un drenaje similar con menos riesgo de complicaciones. En una extensa serie de 595 casos recopilados en seis centros en Japón y Europa, la tasa de éxitos ha sido de 97,5% (14). Los índices de complicaciones son pequeños (4%). La principal complicación es la colangitis. La mortalidad es menor del 2%. Numerosos trabajos recomiendan esta terapéutica (13,14).

### Cirugía de resección

La resección quirúrgica continúa siendo la única posibilidad actual para la curación del cáncer de páncreas. Los candidatos para la resección deben ser cuidadosamente seleccionados mediante estudios preoperatorios.

La terapéutica resectora, que se realiza con carácter de radicalidad, contempla las siguientes posibilidades: duodenopancreatectomía cefálica; pancreatectomía total o duodenopancreatectomía total; pancreatectomía corporo-caudal y pancreatectomía regional (15-17). La incisión más frecuente es la laparotomía subcostal bilateral con lo que se consigue un completo y adecuado acceso al abdomen superior. Rara vez, se utiliza la incisión en estrella (Mercedes-Benz).

Las contraindicaciones primarias a la resección son, metástasis del hígado o los implantes serosos extrahepáticos. La evidencia de adenopatías positivas en el área portal imposibilita la posterior resección. En raras ocasiones, cuando el diagnóstico histológico del carcinoma no está claramente definido, hay que tomar la decisión de proceder o no a realizar la resección pan-

creática. Si el tumor invade o se adhiere al tronco celiaco o al origen de la arteria hepática común, existe contraindicación para una posterior resección, y esta debe desestimarse. Cuando los vasos hepáticos están libres, la vena porta suprapancreática se disecciona junto a la arteria hepática, identificándose fácilmente entre el conducto biliar común y la arteria hepática, para determinar que esté libre de invasión local de tumor. El cirujano debe valorar si la arteria mesentérica superior está afectada. Es raro que exista implicación del origen de la arteria mesentérica superior sin una infiltración prácticamente completa de la vena porta.

### **Duodenopancreatectomía cefálica (Whipple)**

Es la técnica quirúrgica de elección en la mayoría de los tumores de cabeza y cuerpo pancreático, ya que en ella concuerdan los criterios de cirugía oncológica y las últimas modificaciones técnicas aparecidas tienden a encontrar una mejor fisiología en el segmento biliar y gastroyeyunal. El orden para realizar la disección de la pieza operatoria es un problema de preferencias personales. A veces es conveniente la movilización de la tercera y cuarta porción del duodeno, el ligamento de Treitz, y la primera asa del yeyuno al comienzo del procedimiento quirúrgico antes de seguir con la disección gástrica. Puede ser más fácil dividir el estómago al principio para poder tener más tarde un acceso más sencillo al páncreas. La conservación del píloro es una de las técnicas que más adeptos tiene en la actualidad (18). Fue introducida por Traverso y Longmire (1978) y su objetivo es la preservación del píloro, lo que conlleva menos trastornos digestivos (19-22).

Las últimas publicaciones aportan datos esperanzadores en cuanto a una mayor supervivencia, con una escasa morbilidad operatoria, siempre y cuando se realice por equipos de expertos. La realización de duodenopancreatectomías o resecciones distales por vía laparoscópica no ofrece ventajas respecto a la tradicional (23).

### **Pancreatectomía córporo-caudal (pancreatectomía distal)**

Este procedimiento, que incluye la esplenectomía, tendría su indicación en aquellos tumores muy localizados, situados en la cola de la glándula. Sin embargo, diversas circunstancias influyen poderosamente para que sea en realidad una opción escasamente utilizada tanto por la infrecuente localización del tumor en la cola, la extensión amplia en el momento del diagnóstico y la posible crítica en cuanto a la radicalidad. Recientemente, se ha descrito la pancreatectomía distal por métodos laparoscópicos (23).

### **Duodenopancreatectomía total**

En la década de los 60, la insatisfacción general con la supervivencia que se obtenía con la pancreatectomía cefálica influyó de forma decisiva en la consideración de la pancreatectomía total como procedimiento de elección en el cáncer de páncreas de cualquier localización. La extirpación completa de la glándula permite su examen histológico completo, lo que influyó en la comprobación de frecuentes tumores multicéntricos o multifocales. Por otra parte, este procedimiento permite una disección ganglionar más completa y así mismo elimina la causa de gran número de complicaciones de la operación de Whipple: la fistula de la anastomosis pancreático-yejunal.

Algunas variantes técnicas intentan conseguir una mejor calidad de vida, disminuyendo las alteraciones digestivas, como el síndrome de Dumping. La preservación del píloro (técnica descrita por Longmire-Transverso) (15), es un ejemplo que intenta conservar el reservorio gástrico más no mejora ni el curso posoperatorio, ni la gastroplegia y por lo tanto son beneficios limitados (24). Los resultados de supervivencia y complicaciones arrojan cifras muy semejantes a la duodenopancreatectomía cefálica.

### **Resecciones extensas**

Dentro de las resecciones pancreáticas se ha propuesto incluir la resección de la vena porta, arteria mesenterica superior y tronco celiaco y linfadenectomía ampliada (16,25). Esta "pancreatectomía regional", descrita por Fortner en 1973, ha experimentado una importante evolución y ha sido muy criticada, ya que tiene una alta morbilidad y mortalidad operatoria, sin que la supervivencia haya aumentado de forma llamativa (26,27).

### **Procedimientos de bypass**

Entre 1970 y 1979, el 34% de los 46.888 pacientes que se intervinieron en Inglaterra y Gales lo fueron por cáncer de páncreas, y de estos en el 95% se realizó un bypass bilio-digestivo para aliviar la ictericia. Sólo en el 5% de los casos se pudo realizar una resección. La mortalidad hospitalaria por bypass pancreático fue del 20% mientras que por resecciones fue del 14%. Dado que el 80% de los pacientes con carcinoma pancreático se presentan con ictericia obstructiva y la resección sólo es posible en el 25% de ellos, el drenaje biliar ha tenido una gran importancia como tratamiento paliativo (28-30). En una serie de más de 8.000 pacientes con carcinoma de páncreas irresecable, Sarr y Cameron mostraron que aquellos a los que se realizó un bypass biliar tenían un índice más bajo de mortalidad operatoria (19%) que los sometidos a laparotomía diagnóstica

(26%) (31). La derivación biliar puede ser confeccionada de diversas formas: colecistoyeyunostomía, coledo-coduodenostomía o coledocoyeyunostomía (31). Una revisión de 1.114 pacientes demuestra que todos los métodos dan una tasa de supervivencia que oscila entre 4,8 y 7,8 meses (31). Actualmente las derivaciones quirúrgicas han sido sustituidas por la colocación de endoprótesis introducidas mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o por punción transperitoneal hepática (PTPH) (32,33).

Es preciso valorar así mismo la derivación digestiva. Un análisis retrospectivo puso en evidencia que el 50% de los pacientes, a quienes no se les practicó un bypass gástrico y sobrevivieron durante 6 meses o más, era muy probable que desarrollaran obstrucción duodenal y requerirían reintervención. Otros indicaron una mortalidad del 10 al 20% (34,35).

## RESULTADOS

La cirugía es el único procedimiento curativo y los resultados de supervivencia a largo plazo por resección quirúrgica no son satisfactorios (4), si bien la tasa de supervivencia ha aumentado considerablemente en los últimos años en hospitales que realizan la cirugía exérética con grupos de cirujanos expertos (2,30,36). Los tratamientos paralelos han mejorado sólo mínimamente la supervivencia media y los procedimientos paliativos sólo proporcionan un beneficio limitado (37,38).

La edad no ha sido una barrera para la resección. Pacientes mayores de 70 años, no tienen mayor mortalidad operatoria, y comparados con pacientes más jóvenes tienen supervivencia similar (30,39). Las últimas publicaciones aportan experiencia con grupos de pacientes mayores de 80 años con resultados similares a los obtenidos en pacientes más jóvenes (40). La morbimortalidad de esta cirugía ha ido decreciendo paulatinamente. Sin embargo la supervivencia a largo plazo es pequeña. Múltiples trabajos que aparecen anualmente, ponen en evidencia que la tasa de pacientes sin enfermedad a largo plazo continúa estable (28-31,39).

## Complicaciones del tratamiento

Muchos médicos han alegado razones en contra de la resección pancreática del adenocarcinoma de páncreas debido a la alta morbilidad operatoria (20 a 30%). En las series actuales la mortalidad operatoria se encuentra en torno al 5%. Se asocia frecuentemente con dehiscencia de la anastomosis pancreaticoyeyunal. La alta frecuencia de fuga de la pancreaticoyeyunostomía ha sido utilizada como argumento a favor de la realización de una pancreatectomía total. La realidad es que estas complicaciones son insignificantes y nada frecuentes y, con una mortalidad

operatoria menor del 5%, no deben ser utilizadas como argumento en contra de la resección (2,38). La utilización del octeótrido favorece el control y el cierre de las fistulas (41).

Las complicaciones metabólicas incluyen la diabetes mellitus y la insuficiencia pancreática exocrina. El desarrollo de diabetes mellitus insulino dependiente está en relación con la cantidad de páncreas remanente por lo que se están desarrollando diversos exámenes funcionales para valorar la reserva pancreática (42).

Si hay diarrea aguda o malabsorción de grasas, entonces es extraordinariamente beneficioso la ingesta suplementaria de enzimas pancreáticas con cada comida. Generalmente, la repetición del dolor, ictericia por obstrucción o metástasis intrahepática y el desarrollo de ascitis son presagios de fallecimiento relativamente inminente y requiere sólo un tratamiento sintomático o paliativo.

## Neoadyuvancia

### *Radioterapia en enfermedad resecable*

La radioterapia en enfermedad resecable ha sido utilizada en un intento de mejorar el control de la enfermedad local y la supervivencia (43,44). El problema de la enfermedad locorregional persistente como continuación de resección quirúrgica en estadio I de la enfermedad fue destacada en una reciente serie de autopsias de Japón. De ocho pacientes con tumores T1 y T2, seis tenían metástasis microscópica en ganglios linfáticos del lecho pancreático y cuatro tenían compromiso microscópico de los ganglios regionales para-aórticos. Ello puso en evidencia la posibilidad de que la recurrencia local en la primera fase del cáncer pancreático pudiera ser corregida con radioterapia paralela (44). La radioterapia preoperatoria ha sido utilizada en dos pequeñas series (45,46), con resultados inciertos y poco prometedores. Recientemente, dos grupos (47) han realizado estudios prospectivos randomizados con radioterapia intra y postoperatoria en pacientes con carcinoma pancreático resecado. El control local de la enfermedad mejoró sensiblemente en el grupo RTIO. Parece pues que la radioterapia intraoperatoria puede mejorar el control local de la enfermedad con una morbilidad aceptable.

### *Radioterapia en carcinomas irresecables*

En la mayoría de los pacientes con enfermedad locorregional, la cirugía curativa no es posible y la radioterapia en ciertas circunstancias puede paliar los signos y síntomas de la enfermedad local y posiblemente prolongar la supervivencia, pero su utilización, dada la limitada

prolongación de esta última, requiere individualización (48). Recientes estudios avalan esta postura con supervivencia media de 10 meses, similar a algunas series quirúrgicas de carcinoma pancreático resecable (49).

### **Métodos especializados de radioterapia**

Dado que el control local es conseguido en menos del 50% de los pacientes con carcinoma pancreático irreseccable, han sido utilizados métodos experimentales de radiación, a menudo en asociación con terapia externa, para distribuir dosis más efectivas. La braquiterapia intraluminal del conducto de Wirsung ha sido utilizada en casos de carcinoma irreseccable (50). La irradiación intersticial implica el implante de fuentes radioactivas dentro del parénquima pancreático. El isótopo más frecuentemente utilizado para implantes pancreáticos es el iodo-125 ( $I^{125}$ ). La mayor experiencia publicada con implantes  $I^{125}$  en carcinoma pancreático irreseccable es la del Memorial Hospital (51). Son necesarios nuevos estudios para valorar más concretamente este nuevo tratamiento.

### **Radioterapia intraoperatoria**

La RTIO ha sido utilizada en pacientes con carcinoma pancreático irreseccable y en casos seleccionados tras cirugía radical (52,53). En un estudio piloto de la Universidad Howard (54), la media de supervivencia en pacientes con carcinoma pancreático irreseccable tratados con RTIO fue sólo de 6 meses. La mayor experiencia es la de la Universidad de Kyoto en Japón, donde fueron tratados 108 pacientes. Este estudio demostró el alivio del dolor. La media de supervivencia fue de 6 meses. Algunas de estas series indican un descenso de la recidiva local, pero la aparición de enfermedad metastásica continúa siendo el problema principal (47,55), así como las complicaciones operatorias secundarias a radioterapia. Otros trabajos recientes (52,55) aportan datos semejantes con supervivencias medias que en ocasiones superan los 2 años.

### **Irradiación con partículas cargadas**

En pacientes con carcinoma pancreático irreseccable se han utilizado iones de helio y *mesones pi*. Tanto en Los Alamos Laboratory como en la Universidad de Berkeley, los resultados han sido alentadores pero se necesitan estudios más completos y mayor número de pacientes (56,57).

### **Quimioterapia**

La mayoría de los pacientes con adenocarcinoma pancreático tienen enfermedad irreseccable e incurable. Por

ello, su supervivencia es previsiblemente corta, resultando como término medio de sólo 14 semanas y menos del 10% estarán vivos 1 año después del diagnóstico. Es más, en un número considerable de pacientes, los síntomas presentes van a requerir paliación. El paciente típico tiene un mal estado general, malabsorción, pérdida de peso, dolor abdominal, trastornos motores del intestino, alteraciones de la función hepática, ictericia obstructiva o derrames. Debido a esta constelación de síntomas, la mayoría de ellos no pueden tolerar quimioterapia intensiva. Durante más de tres décadas, se han hecho grandes esfuerzos para identificar agentes sistémicos que sean efectivos (58-60), pero hasta ahora no se ha identificado ningún agente satisfactorio para pacientes con adenocarcinoma pancreático (60,61).

Las drogas más comúnmente utilizadas son 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C, streptozotocin, doxorubicin y methyl-CCNU. De estos agentes, sólo el 5-FU ha sido citado con un índice de respuesta mayor del 20% no hay evidencia significativa de una superior efectividad tanto si es administrado en bolos intravenosos o mediante tratamientos semanales. Las nitrosoureas han sido utilizadas e investigadas (62-64). Otras drogas como el BCNU, el CCNU, el metil-CCNU y la clorozotoxina han sido también valorados pero los beneficios no han sido alentadores. Así mismo han sido investigadas las acetraciclinas. La doxorrubicina fue evaluada en un pequeño grupo de pacientes como droga única (65), al igual que el melfalán y la fosfamida (66,67). La gentacibina (68) es el último fármaco experimentado en este sentido.

### **Poliquimioterapia**

Los pobres resultados del agente único quimioterápico en adenocarcinoma pancreático han inducido a los investigadores a buscar combinaciones de medicamentos. Índices de respuesta con trabajos que incluyen BCNU, streptozotocin, methyl-CCNU y mitomycin C, son agrupados con respuestas positivas entre 5 y 33%. La media de tiempo de supervivencia para toda la población tratada varía entre 9 y 26 semanas. Ninguna combinación de dos-drogas produce una paliación satisfactoria o aumento en la supervivencia (66,67). En 1980, Smith y cols. (69) describieron sus resultados con el programa FAM: 5-FU, adriamycin y mitomycin C, repetido cada 8 semanas. El índice de respuesta objetiva fue del 37% en 27 pacientes (70). En 1986, Oster y cols. hicieron una descripción de 184 pacientes tratados tanto con FAM (5-fluorouracilo, adriamicina, mitomicina) como con SMF (estreptozotocina, mitomicina, 5-fluorouracilo). También decidieron estos investigadores que ningún tratamiento fue realmente satisfactorio (71). Otros tratamientos aportaron datos similares (72).

Basándonos en los datos disponibles, es difícil recomendar un programa determinado de combinación para

pacientes fuera de la posibilidad de tratamiento clínico. Actualmente se llevan a cabo estudios con otras drogas solas o asociadas al 5-FU (ciclofosfamide, metrotexate, vincristina, mytomicina, cisplatino, etc...) (73-76) y están pendientes de resultados definitivos. Así mismo hay otros estudios en fase III en los que se utilizan combinaciones de cisplatino con ARA-C y cafeína (77), gencitabina como agente único o en combinación con capacitabina (68), 5-FU (78) o cisplatino (79).

### Nuevas terapéuticas

Nuevas terapéuticas están siendo investigadas para el tratamiento del cáncer de páncreas. Modificadores de las respuestas biológicas están siendo valorados experimentalmente. Trabajos utilizando interferón y la combinación de gamma interferón con otras drogas parecen ofrecer nuevos panoramas (80-82), que sin embargo, deben ser evaluados muy detenidamente. Así mismo las interleukinas y los activadores de linfocitos pudieran tener un papel principal en estos pacientes (83,84).

Por otro lado, estudios muy precisos sobre los anti-

cuerpos monoclonales se encuentran en estos momentos en fase de estudio. Se han publicado trabajos con el anticuerpo 17-1A que es un anticuerpo monoclonal derivado de una proteína IgG2a, válido para el carcinoma colorrectal. Trabajos preliminares en humanos han demostrado (85,86) que el 17-1A fue tolerado pero que fueron detectados anticuerpos específicos circulando en los casos tratados. Estudios en fase III están siendo valorados para pacientes con cáncer de páncreas usando el anticuerpo 17-1A, pero sin que se tengan resultados definitivos (86,87).

Se están investigando tratamientos combinados con quimioterapia con radioterapia, en carcinoma localmente avanzado, en concreto gemcitabina ( $300 \text{ mg/m}^2$ ), obteniéndose una frecuencia de respuesta objetiva del 29,2% (1 remisión completa y 6 parciales) (88), pero con una toxicidad severa. En fase III, se han combinado radioterapia adyuvante con 5-FU después de resección curativa del cáncer pancreático, con buena tolerancia pero con escasos beneficios y no debe ser utilizado como un tratamiento estándar (89), habiéndose también utilizado en cáncer localmente avanzado con similares resultados (90).