

ARTICULOS ORIGINALES

# Cáncer de páncreas

## Experiencia de los últimos 10 años

Dr. Alberto Viola Alles

Se estudian 142 casos de cánceres del páncreas diagnosticados en el período 1966-1976 en el Hospital de Clínicas y el Instituto de Oncología de Montevideo.

La distribución etaria demostró un predominio entre la 5ª y 8ª décadas. El 74 % de los casos correspondió al sexo masculino.

La localización del cáncer en la glándula fue: cefálica 60 %, corporal, 9 %, caudal 2 %, difusa 24 %. El 65.3 % correspondió a adenocarcinomas y el 19.2 % a cánceres indiferenciados.

Los síntomas de comienzo más frecuentes fueron el dolor (61 %), adelgazamiento (56 %) e ictericia (27 %).

El gastroduodeno fue de escaso valor en el diagnóstico. La fosfatasa alcalina estaba aumentada en el 94 % de los enfermos estudiados; la amilasa sérica y urinaria fue normal en los casos estudiados.

La exploración operatoria demostró metástasis en el 45 % de los casos (48 % hepáticas y 40 % peritoneales). En el 55 % se constata invasión de estructuras peripancreáticas.

La laparotomía exploradora fue efectuada en 30 casos y todos fallecieron antes de los 9 meses. En 13 casos que se practicó drenaje biliar externo ninguno vivió más de 7 meses. Anastomosis bilio-digestivas se efectuó en 46 casos con sobrevividas de hasta 15 meses. Todas las duodenopancreatectomías (5 casos) fallecieron antes de los 5 meses.

*Palabras clave (Key words, Most clés) MEDLARS:*  
Pancreatic Neoplasms.

### INTRODUCCION

El cáncer de páncreas es actualmente uno de los tumores más estudiados por epidemiólogos, clínicos, radiólogos, isotopistas, químicos y radioterapeutas. Este verdadero desafío se fundamenta en el creciente conocimiento de aspectos de su modalidad de presentación, de su biología y de nuevos encares terapéuticos.

Deben destacarse algunas de sus características que le confieren verdadera individualidad:

a) Incidencia en aumento año a año en todas partes del mundo; la cual no está vincu-

*Departamento de Oncología. Fac. Med. Montevideo. Hospital de Clínicas.*

lada a una mayor precisión diagnóstica sino a un real incremento, como lo muestran las estadísticas de Japón, Estados Unidos y varios países latinoamericanos (13). Esto se refleja en la tasa de mortalidad que en los Estados Unidos pasó de 2.9 a 9.0 por 100.000 habitantes de 1920 a 1970. Es además la 5ª causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, luego de pulmón, colon y recto, próstata y estómago (14).

b) Factores predisponentes que condicionan el desarrollo de esta neoplasia se mencionan entre otros el tabaquismo; fumadores de 10-20 cigarrillos diarios doblan el riesgo de cáncer de páncreas (15).

La polución ambiental con acetamino fluoro y nitroso uretano eleva su incidencia en los profesionales expuestos a dichos gases.

La mayor frecuencia de cáncer pancreático en diabéticos fue descrita hace más de un siglo, y este hecho ha sido confirmado comparando poblaciones con más de 40 años de edad cancerosos y no cancerosos, surge el alto porcentaje de la asociación cáncer de páncreas-diabetes (5).

c) Dificultades en el diagnóstico precoz de la afección, al que recién se llega en etapas avanzadas cuando hay groseras evidencias clínicas del tumor. La topografía del páncreas que lo hace casi inaccesible a la palpación, así como la inespecificidad de los síntomas iniciales son en parte la explicación de este hecho.

Para superar esa dificultad están en revisión técnicas de diagnóstico tales como la intubación duodenal con colección del contenido intestinal postestimulación con secretina, midiendo volumen, concentración de bicarbonato y amilasa, así como el estudio citológico del líquido recogido (6).

La radiología también ha hecho aportes como la duodenografía hipotónica y la angiografía selectiva con cateterización retrógrada de la mesentérica superior, elevando el porcentaje de los diagnósticos precoces y positivos (3, 7).

Consideraciones similares valen para la ceterlografía, en la que se aprovecha la gran capacidad de síntesis protéica del órgano conjugando la metionina que interviene en la producción de enzimas pancreáticas con el radio fármaco Se 75 (8, 17).

Por último las técnicas de radio inmuno ensayo para el estudio del antígeno carcino em-

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay, el 26 de abril de 1978.

Médico Oncólogo, Fac. Med. Montevideo.

Dirección: Departamento de Oncología, Hospital de Clínicas, Montevideo (Dr. A. Viola Alles).

brionario - CEA, como marcador biológico abren una perspectiva promisoría en cuanto a diagnóstico y seguimiento de la afección (20).

d) En la medida en que los enfermos sean tratados en etapas incipientes de su tumor, los procedimientos quirúrgicos se adaptarán a esa situación buscando la radicalidad como meta. También el complemento de la radioterapia y/o la quimioterapia permitirán mejorar y prolongar la calidad de la sobrevivida de estos pacientes.

**MATERIAL Y METODOS**

Los 224 casos por nosotros analizados comprenden el total de enfermos con diagnóstico de neoplasma de páncreas correspondientes a las diversas clínicas médico-quirúrgicas del Hospital de Clínicas, al Departamento de Oncología de la Facultad de Medicina, así como al Instituto de Oncología del Ministerio de Salud Pública, presentado en el periodo 1966-1976.

Del total de las 224 historias sólo 142 (63%) fueron tomadas como seguramente compatibles con el diagnóstico de neoplasma de páncreas, ya que la presentación clínica, los hallazgos operatorios, la histopatología y la evolución así lo permitieron establecer.

La curva etaria muestra un franco predominio entre el 5º y 8º decenio, dentro de ese rango se distribuyó el 83% de la población con porcentajes similares para ambos sexos, 84% y 82% para el masculino y femenino, respectivamente.

101 casos correspondieron al sexo masculino (74%) y 3 (2%) a la raza negra.

Luego de realizada la exploración abdominal se encontró como topografía lesional la cefálica en 86 casos (60%), corporal en 13 (9%), caudal en 3 (2%) y difusa en 35 (24%), mientras que en 5 no hay información precisa al respecto.

Solamente hay informe histológico en 78 (55%) de los 142 enfermos sometidos a cirugía.

12 de los 78 presentan una biopsia que no confirmó el diagnóstico a pesar de haberse hecho la toma sobre presuntos focos metastásicos hepáticos, peritoneales o ganglionares.

Las variedades histológicas halladas fueron 51 adenocarcinomas, 15 formas indiferenciadas y 12 casos de biopsias negativas ya analizadas.

En cuanto a los hechos clínicos más destacables de la serie se desprende que los síntomas de inicio precedieron en el 89% de los casos en 6 meses a los estudios que llevaron a la confir-

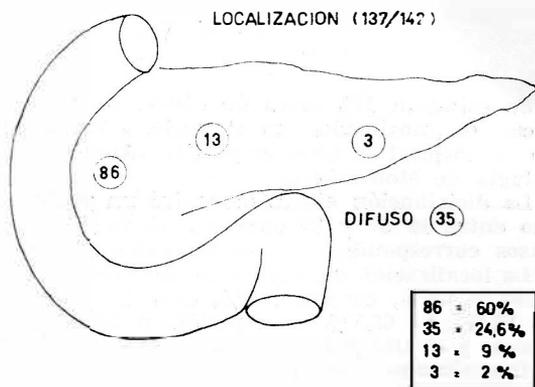


FIG 2.— Localización del cáncer en el páncreas.

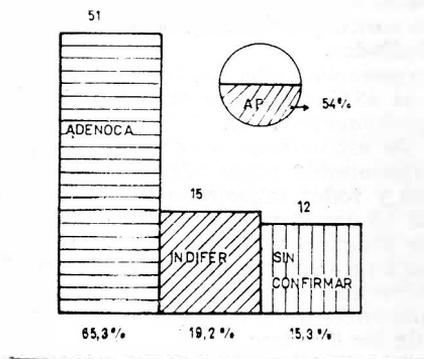


FIG. 3.— Tipo histológico del cáncer de páncreas (78/142).

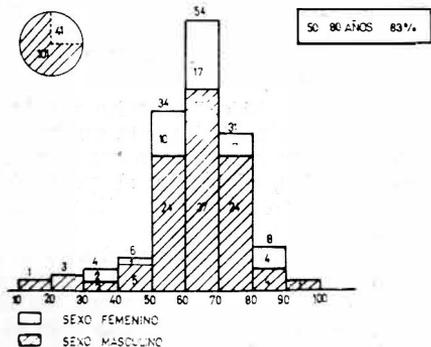


FIG. 1.— Cáncer de Páncreas. Distribución etaria (142 casos).

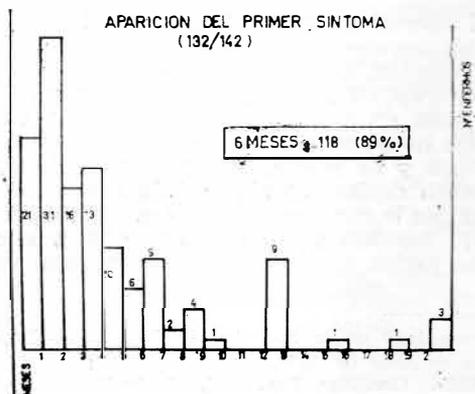


FIG. 4.— Aparición del primer síntoma.

PRIMER SINTOMA			SIGNOS		
DOLOR	87	61 %	ICTERICIA	102	71 %
ADELGAZAMIENTO	80	56 %	HEPATOMEGALIA	80	56 %
ICTERICIA	38	27 %	VESICULA PALPABLE	50	37 %
DIST. ABD.	15	10 %	TU ABDOMINAL	27	18 %
DIARREA VOMITOS	13	9 %	ESPLENOMEGALIA ADENOMEGALIA	11	77 %
NAUSEAS COLURIA ACOLIA			PERITONITIS OCLUSION S HEMORRAGIPARO	2	14 %
FIEBRE	9	6 %	DERRAME PLEURAL	1	0.7 %
OCLUSION PERITONITIS MELENAS	2	1.4 %			
ESTEATORREA S HEMORRAGIPARO	1	0.7 %			

Fig. 5.—Presentación clínica (142 casos).

mación diagnóstica y en sólo 3 de los enfermos la sintomatología se arrastró durante 2 años.

Los síntomas de debut más frecuentes fueron: dolor en 87 (61 %), adelgazamiento en 80 (56 %) e ictericia en 38 (27 %); en 4 casos la presentación clínica fue de cuadros agudos de abdomen: 2 peritoníticos y 2 oclusivos. Al momento del ingreso los hallazgos clínicos dominantes mostraron ictericia en 102 (72 %), hepatomegalia en 80 (56 %) y vesícula palpable en 50 (37 %).

La confirmación diagnóstica se logró con la laparotomía, la permitió además un balance abdominal completo y las tomas biópsicas correspondientes.

De los exámenes paraclínicos como datos destacables, sólo se puede marcar el valor de la elevación de la fosfatasa alcalina en 105 de 111 estudiados (94 %), contra 88 % de las bilirrubinas y 67 % del colesterol.

La anemia estuvo presente en 55 de 133 enfermos (41 %).

Estudios enzimáticos como amilasemia y amilasuria se realizaron en pocos casos y en todos ellos se obtuvieron valores dentro de rangos de normalidad.

La radiología contrastada simple gastro-duodenal fue de escaso valor orientador del diagnóstico. Fue en último término la laparotomía el procedimiento de valor que permitió llegar al diagnóstico.

El seguimiento de los enfermos se hizo correctamente en 92 de los 142; serán esos 92 ca-

FOSFATASA BILIRRUBINAS COLESTEROL ANEMIA

ALCALINA	(113) <sub>x</sub>	(104) <sub>x</sub>	(133) <sub>x</sub>
(111) <sub>x</sub>			
105 (94 %)	100 (88 %)	70 (67 %)	55 (41 %)
Nº DE DOSIFICACIONES			

Fig. 6.—Anormalidades en los datos de laboratorio.

sos los analizados en cuanto a evolución y sobrevida, relacionando estos casos a que la terapéutica instituida haya sido exclusivamente quirúrgica o combinada con radioterapia y/o quimioterapia.

De los 142 casos en 125 existió una descripción operatoria detallada con balance lesional; extensión directa del tumor hacia órganos vecinos; compromiso ganglionar; topografía de las metástasis.

En el 55 % de los casos hubo participación de estructuras peripancreáticas; conducto biliar en el 15 %, duodeno 12 %, estómago 10 %, con frecuencias menores para pedículos vasculares, retroperitoneo e hígado.

La colonización ganglionar se hizo principalmente sobre el grupo pancreático duodenal en el 26 %, siendo menor el compromiso de los ganglios celiacos y hepáticos.

Las metástasis se comprobaron en el 45 % de los casos, y dentro de ellas 48 % fueron hepáticas, 40 % peritoneales; radiológicamente

D I R E C T A						
S EXT.	C. BILIAR	DUODENO	EST.	RETROPERIT.	HIGADO	VASCULAR
70 (45 %)	16 (15 %)	13 (12 %)	11 (10 %)	10 (9 %)	3 (2 %)	6 (5.5 %)

G A N G L I O N A R			
PANCREATICO DUODENALES	CELIACOS	PORTO HEPATICOS	REGIONALES
28 (26 %)	22 (20 %)	20 (18 %)	2 (18 %)

M E T A S T A S I S			
HEPATICA	PERITONEAL	PULMONAR	S METASTASIS
51 (48 %)	42 (40 %)	2 (18 %)	55 (51 %)

FIG. 7.— Extensión del cáncer de páncreas (125/142).

existió evidencia de participación pulmonar en sólo 2 enfermos.

A los 94 pacientes correctamente seguidos los dividimos en 4 grupos de acuerdo al tipo de intervención quirúrgica a que fueron sometidos; y se analiza en cada grupo la curva de supervivencia.

a) Laparotomía exploradora en el 32 %, o sea en 30 casos. No se intentó ningún procedimiento de derivación pues la extensión lesional y/o el estado general muy deteriorado impidió efectuar cualquier otro gesto quirúrgico. En este grupo fallecieron todos antes de los 9 meses.

b) Drenaje externo en el 14 %, 13 casos: falleciendo ellos dentro de los 7 meses.

c) Anastomosis bilio - digestivas en el 41 %, 46 casos. Siendo en este grupo en el que se encontraron las más largas sobrevivencias llegando hasta 15 meses.

d) Pancreatectomía en el 5 %, 5 casos. Fallecieron todos antes de los 5 meses.

En muy pocas situaciones se asocio a la cirugía la radioterapia y la quimioterapia, y sus indicaciones no surgieron manejando similares criterios. De cualquier forma estas asociaciones terapéuticas predominaron en el grupo de enfermos en quienes se realizó alguno de los tipos de anastomosis bilio - digestiva.

## DISCUSION

Por el carácter de estudio retrospectivo de esta serie sólo podemos intentar apreciar los aspectos más destacados del cáncer de páncreas en cuanto a modalidad de presentación clínico - patológica, al valor de los estudios orientados hacia el diagnóstico y los procedimientos terapéuticos a que fueron sometidos.

En primer lugar se señala un aspecto no despreciable en cuanto de 224 historias analizadas el 37 % no cumplió con requisitos mínimos para entrar en el estudio por falta de precisiones clínicas y/o patológicas. Esta carencia de datos fue imputable a consultas tardías en enfermos casi siempre con muy mal estado general, lo que no permitió profundizar los estudios y menos efectuar una laparotomía exploradora.

Tanto en la población de nuestro país como en la de otras estadísticas extranjeras el pico de mayor incidencia se da entre los 50 y 80 años, con edades extremas de 18 y 92 años. Es también mayor el predominio en el sexo masculino, pero con una relación de 2.4: 1, lo que supera a lo señalado en Israel en donde la relación es de 1.1: 1, y de 2.2: 1 en Argentina (13).

Analizando el sitio de la localización del tumor, sus porcentajes de distribución son similares a los hallados en las series de Winder-Mabachie (21). Solamente hay diferencia en la localización cefálica con 51 % en nuestros datos contra 60.5 %.

Resulta sorprendente que habiendo sido la laparotomía el procedimiento base en el diag-

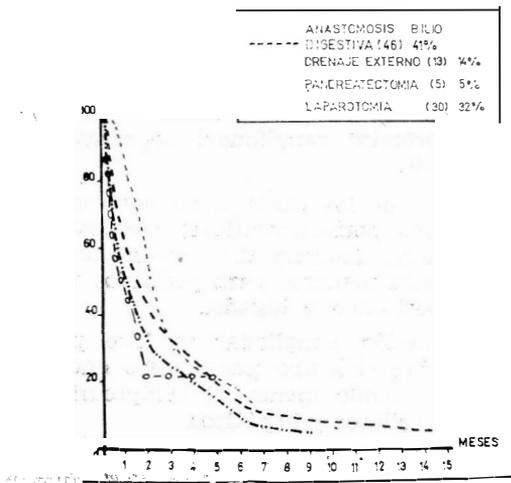


FIG. 8.— Causas de supervivencia (94/142).

nóstico, en sólo el 54 % de los casos hubiera estudio anatomopatológico. La mayoría del 15.3 % de biopsias negativas correspondieron a ganglios en los que sólo se encontró reacción retículo - histiocitaria, siendo más seguros los datos obtenidos en base a fragmentos de nódulos metastásicos hepáticos o peritoneales.

Si bien no se discriminaron según la topografía lesional intrapancreática los síntomas que marcaban una sospecha de la afección, es evidente que adelgazamiento y dolor abdominal abren la escena clínica en el 61 % y 56 % respectivamente. Se deduce que la inespecificidad sintomatológica no orienta con precisión en cuanto al diagnóstico etiológico.

Por el contrario el 71 % presenta ictericia al ingreso al hospital, lo que marca a este signo como uno de los motivos de consulta más frecuente. No fueron jerarquizados para iniciar el estudio detallado de los enfermos, hechos tales como distensión abdominal, estado nauseoso, diarreas y esteatorrea, aún cuando acompañaron al dolor y adelgazamiento (4, 11, 19). Por tanto la ictericia se presenta como signo de las etapas avanzadas de la enfermedad. Es ésta una seria dificultad ya que si bien el 89 % de los enfermos consultó dentro de los 6 primeros meses del comienzo de sus síntomas, la extensión lesional en ese plazo ya era muy importante.

Los aportes al diagnóstico de esta tumoración realizados por el laboratorio y la radiología contrastada gastro - duodenal fueron de escaso valor. Dentro de las determinaciones químicas el ascenso de la fosfatasa alcalina en el 94 % de los pacientes estudiados, merecen ser destacados.

La amilasa sérica y urinaria fue dosificada en pocas circunstancias, en todos los casos con valores dentro de la normalidad, la serie de la Mayo Clinic da cifras de 13 % y 27 % respectivamente de elevación de dichas enzimas en el cáncer de páncreas.

Pocos son los casos estudiados con Selenio - metionina y con angiografía selectiva; de hecho frente a la presunción clínica de tumor pancreático se recurrió a la laparotomía como procedimiento diagnóstico.

Esta mostró que 1 de cada 2 enfermos presentaba metástasis hepáticas o peritoneales, quedando por tanto fuera de todo recurso quirúrgico radical; cifra que se acrecienta si analizamos el compromiso de estructuras vecinas y de ganglios loco - regionales.

Las técnicas de derivación bilio - digestiva o de derivación externa, son las que permitieron las más largas sobrevividas, siendo la mayor de 15 meses. Estas cifras son muy inferiores a las señaladas por otros autores, en Memorial Hospital sobre 111 exploraciones abdominales a 17 se le pudo hacer resección potencialmente radical, la sobrevivida a 5 años fue entre un 2.3 a 5.2 %.

Los trabajos de Beall (2), Feduska (9) y Gilsdorf (10) muestran que el 8 % de los enfermos sometidos a cirugía llegan a la resección y que dentro de ellos la mortalidad post operatoria es muy alta. De los que sobreviven algo menos de un 6 % llegan a los 5 años. En

nuestra estadística los 5 casos sometidos a duodenopancreatectomía fallecieron antes de los 6 meses.

La radioterapia ha sido usada como paliativa en este tipo de neoplasia. Green y Beron (12) en su serie de 22 enfermos obtienen significativas mejorías de la sintomatología dolorosa con dosis bajas y administradas en pocos días; así preconizan 1.600 r. o menos para lograr analgesia, resultado que es más marcado en las variedades tumorales indiferenciadas. Por su parte Fulles propone llegar a 5.000 r. a riesgo de manifestaciones de intolerancia, siempre y cuando se presuma una sobrevivida más o menos prolongada. En nuestra serie de 142 enfermos los irradiados son un muy bajo porcentaje y el hecho de haber recibido casi todos ellos radioterapia convencional y en etapas muy avanzadas de la enfermedad explicaría que los resultados favorables hayan sido muy aislados.

Heidelberg en 1958 demostró la regresión de ciertos tumores transplantados en animales, facilitada por la adición de 5 Fluoruracilo a la radioterapia; este trabajo alentó a Moertel y Reitemeier (18) a combinar la radioterapia de supervoltaje con el 5 Fluoruracilo para cánceres irresecables del aparato digestivo. Sobre 187 enfermos sin tratamiento previo de ningún tipo a 64 con neoplasma de páncreas se le administró una dosis de 3.500/4.000 r. y luego los randomizaron en 2 grupos:

a) Recibieron suero salino i/v.

b) 5 Fluoruracilo a la dosis de 45 mgr./kilo dividida en los 3 primeros días del inicio de la radioterapia. Los resultados de ambos grupos mostraron hechos de significación estadística, sobrevivida de 6.3 meses en el grupo placebo, contra 10.4 en el que recibió 5 Fluoruracilo, siendo además importante el control de la sintomatología dolorosa y/o obstructiva en este último grupo. Estos resultados llevaron a R. Barone (1) a usar en cánceres irresecables altas dosis de radiación intersticial con semillas de radón combinadas con infusión intraarterial de citostáticos para controlar la enfermedad localmente diseminada; en este ensayo preliminar se han logrado paliaciones más prolongadas.

Dado que el páncreas tiene una profusa red linfocvenosa de drenaje condicionando una temprana diseminación, la que conspira contra las posibilidades quirúrgicas curativas está en pleno desarrollo el estudio de diversos citostáticos y sus posibles asociaciones en variados esquemas de mono o de poliquimioterapia. Drogas como el 5 Fluoruracilo son efectivas en el 28 % de los casos en que fue usada aisladamente; los alquilantes excepto la Mitomicina C que ha dado resultados similares al 5 Fluoruracilo son poco efectivos; Dentro de las nitrosoureas la Estreptoizotocina es quien ha dado mejores resultados en el neoplasma de páncreas. Lokich (16), manejando los conceptos clásicos en poliquimioterapia de acción de las drogas sobre las distintas fases del ciclo celular, buscando la potenciación de sus respectivas ac-

tividades con un mínimo de toxicidad, asoció el 5 Fluoruracilo con BCNU. Logró un 20 % de regresiones tumorales y en un alto porcentaje la estabilización tumoral. Estos resultados abren posibilidades en el logro de mejores respuestas manejando a los citostáticos como complemento de la cirugía y la radioterapia.

## CONCLUSIONES

Reconociendo las dificultades de diagnóstico y tratamiento en el cáncer de páncreas inherentes a la ubicación retroperitoneal del órgano, a la pobreza de síntomas que lo denuncian, a su vecindad a estructuras viscerovasculares que lo hacen muchas veces irreseñable, así como a su temprana diseminación linfática, estamos obligados a perfeccionar nuestra conducta frente a esta tumoración.

En ese sentido la etapa diagnóstica debe reposar en la colaboración del radiólogo especializado quien ante la menor sospecha realizará duodenografía hipotónica y angiografía selectiva.

También la centellografía con Selenio-metionina y el estudio del CEA son técnicas de gran valor.

Como criterio terapéutico debe dominar el de radicalidad, asociando los distintos recursos actualmente disponibles, lo que podrá ser viable en la medida de intervenciones quirúrgicas más tempranas, a las que se complementará con radioterapia y/o poliquimioterapia cíclica.

## RESUME

### Cancer du pancréas. Experience des 10 derniers ans

On étudie 142 cas de cancers du pancréas diagnostiqués dans la période 1966-1976 à l'Hôpital de Clinique de l'Université de Montevideo et à l'Institut d'Oncologie du Ministère de la Santé Publique du Uruguay.

Il y a eu prédominance parmi les malades de 50 à 80 ans. Le 74 % des cas ont été des hommes.

La localisation du cancer dans la glandule a été: céphalique 60 %, corporelle 9 %, diffuse 24 %, le 65,3 % ont correspondu à adenocarcinomes et le 19,2 % à cancers pas différenciés.

Les symptômes plus fréquents au début ont été douleur (61 %), maigrissement (56 %) et ictère (27 %).

La radiologie du gastroduodénum a eu très peu de valeur pour le diagnostic. La phosphatase alcaline était élevée dans le 94 % des malades étudiés, l'amylose sérique et urinaire a été normale dans les cas étudiés. On n'a pas eu d'expérience avec la sélénium-méthionine et l'artériographie sélective.

L'exploration opératoire a montré métastase dans le 45 % des cas (48 % hépatiques et 40 % péritonéales). Dans le 55 % on constate l'invasion de structures péripancréatiques.

La laparotomie exploratrice a été effectuée dans 30 cas et tous ont mort avant les 9 mois d'opérés. Dans 13 cas où l'on a pratiqué drainage biliaire externe aucun n'a survécu les 7 mois.

On a fait des Anastomoses bilio-digestives dans 56 cas avec survie de 15 mois. Tout les malades avec duodéno-pancréatectomie sont morts avant les 5 mois.

## SUMMARY

### Pancreatic Cancer. Experience of last 10 years

142 pancreatic cancers were diagnosed in the period 1966-76 in the Hospital de Clínicas (University Hospital) and Oncological Institute.

Classification according to age indicated a higher incidence in ages 50-80. 74 % were males.

Cancer location in the gland was: cephalic 60 %, corporal 9 %, caudal 2 %, and diffuse 24 %. 65.3 % were adenocarcinomas and 19.2 % indifferenciated cancers.

Most frequent early symptoms were pain (61 %), loss of weight (56 %) and jaundice (27 %).

Gastroduodenum proved to be of little value for the purpose of diagnosis. Alkaline phosphatase increased in 94 % of patients studied and serum and urinary amylase were normal in all cases studied. There was no experience with selenium-methionine or selective arteriography.

Surgical exploration indicated that there were metastases in 45 % of cases (48 % liver and 40 % peritoneal). In 55 % of cases there was invasion of peripancreatic structures.

Exploratory laparotomy was performed in 30 cases and all these patients died before 9 months had elapsed. In 13 cases in which external biliary drainage was performed there were no survivals 7 months later. Bilio-digestive anastomosis was performed in 46 cases with survival of as much as 15 months.

All patients subject to duodenopancreatectomies (5 cases) died within 5 months.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BARONE R. Treatment of Carcinoma of the Pancreas with Radon Seed Implantation and Intra Arterial Infusion of S-FUDR. *Surg Clin North Am*, 55: 117, 1975.
2. BEALL MS, BYER GA, STEPHENSEN HC. Disappointments in the management of patients with malignancy of the pancreas, duodenum and common bile duct. *Am J Surg*, 109: 578, 1965.
3. BOOKSTEIN JJ, REUTER SR, MARTEL W. Angiographic evaluation of pancreatic carcinoma. *Radiology*, 93: 757, 1969.
4. BOWDEN L, MCNEER G, PACK GT. Carcinoma of the head of the pancreas Five year survival in four patients. *Am J Surg*, 109: 578, 1965.
5. COHEN GF. Early diagnosis of pancreatic neoplasms in diabetes. *Lancet*, 2: 267, 1965.
6. DREILING DA. The early diagnosis of pancreatic cancer. *Secnd J Gastroenterol*, 5 (Suppl. 6): 115, 1970.
7. EATON SB, BENEDICT KT, FERRUCCI JT. Hypotonic duodenography. *Radiol Clin N. Am*, 8: 125, 1970.
8. ESPURITU CR, ROLFS JE. Diagnosis accuracy of pancreatic scanning. *Am J Digest Dis*, 17: 539, 1972.
9. FEDUSKA NJ, DENT TL, LINDENAUER SM. Results of palliative operations for carcinoma of the pancreas. *Arch Surg*, 103: 330, 1971.

10. GILSDORF RB, SPANOS P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 177: 620, 1973.
11. GLENN F, THORBJARNARSON B. Carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 121: 91, 1965.
12. GREEN N, BERON E, MELBY R, GEORGE F. Carcinoma of Pancreas. Palliative radiotherapy. *Am J Roentgenol*, 117: 620, 1973.
13. ISCOVICH JM. Epidemiología del carcinoma pancreático. *Quirón*, 7: 9, 1976.
14. KRAIN LS. The rising incidence of cancer of the pancreas - further epidemiologic studies. *J Chron Dis*, 23: 685, 1971.
15. KRAIN LS. The rising incidence of cancer of the pancreas - an epidemiologic appraisal. *Am J Gastroenterol*, 54: 500, 1970.
16. LOKICH J, CHAWLA P, BROOKS J. Chemotherapy in pancreatic carcinoma. *Ann Surg*, 179: 450, 1974.
17. MC CARTHY DM, BROWN P, MELMED RN. 75 Se-selenomethionine scanning in the diagnosis of tumors of the pancreas and adjacent viscera: the use of the test and its impact on survival. *Gut*, 13: 75, 1972.
18. MOERTEL C, REITMEIER R. Childs. Combined 5 Fu and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 2: 865, 1969.
19. SALMEN PA. Carcinoma of the pancreas and extrahepatic biliary system. *Surgery*, 60: 554, 1966.  
mon bile duct. *Arch Surg*, 101: 461, 1970.
20. VERA OCAMPO J. Blastomas de páncreas centellograma pancreático. *Quirón*, 7: 25, 1976.
21. WEBSTER J, SING J. Carcinoma of pancreas and periampullary region; A clinical study in a District general Hospital. *Br J Sing*, 63: 130, 1973.