

ACTUALIZACION

Tumores del páncreas

Coordinador: Dr. Bolívar Delgado

Ponentes: Dres. Emilio Etala, José M. Mainetti, Guillermo Piacenza,
Edgardo Torterolo y Jorge Vercelli

La utilización de nuevos procedimientos de estudio permite actualmente el diagnóstico preoperatorio en un porcentaje altísimo de casos. Pero el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas no se ha logrado, no pudiéndose aún detectar tumores de pequeño tamaño.

Se insiste en la necesidad de lograr al menos el diagnóstico citológico preoperatorio antes de emprender una resección de alta morbimortalidad: la endoscopia permite en un alto porcentaje la obtención de material celular ductal y actualmente se plantea la punción transcutánea del tumor guiada por la ecografía o la tomografía computada con muy buenos resultados y escaso riesgo.

Los estudios sobre marcadores de tumor siguen en evolución y revisión, pero hasta el momento actual su valor fundamental reside en la detección de metastasis o recidivas postoperatorias.

El diagnóstico intraoperatorio se apoya en los aspectos macroscópicos del tumor y su posible extensión lesional, analizándose el valor

de la biopsia extemporánea en los tumores sólidos, quísticos y endocrinos, siendo en estos últimos el diagnóstico particularmente difícil puesto que los criterios histológicos convencionales de malignidad no son útiles para determinar su comportamiento biológico.

Desde el punto de vista del tratamiento quirúrgico, a pesar de series publicadas con buenos resultados con operaciones de derivación, la mayoría de los autores se inclinan en el cáncer pancreático, a la resección como procedimiento de elección, observándose una tendencia a la pancreatectomía total y escaso entusiasmo por las operaciones ultraradicales.

En cuanto a los resultados de la cirugía de resección, la morbimortalidad ha descendido a cifras muy razonables en base fundamentalmente a una mayor experiencia, pero los resultados finales en tiempo de sobrevida siguen siendo muy pobres, especialmente en los cánceres del cuerpo del páncreas, y deben estimarse en meses.

Presentado como Mesa Redonda al 30º Congreso Uruguayo de Cirugía. Montevideo, 1979.

Profesor Agregado de Cirugía, Fac. de Medicina, Montevideo; Profesores de Clínica Quirúrgica, Facultades de Ciencias Médicas de las Universidades de Buenos Aires y La Plata; Profesores Adjunto de Cirugía, y Profesor Adjunto de Anatomía Patológica. Fac. de Medicina. Montevideo.

Dirección: Fco. Vidal 785, Montevideo (Dr. B. Delgado).

Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS:
Pancreatic / Neoplasms.

Introducción

Dr. Bolívar Delgado *

En el 21º Congreso Uruguayo de Cirugía de 1970, el Profesor Oscar Bermúdez dirigió una Mesa Redonda, en la cual tuvimos el honor de participar, sobre Cirugía del Páncreas (19).

En ella se trataron los problemas de los tumores del páncreas y especialmente del cáncer pancreático.

Nueve años después (1979) nuevamente el Congreso Uruguayo de Cirugía trata este tema de los tumores del páncreas. ¿Qué cambios ha

habido en este problema que justifiquen reactualizar la discusión?

Esto es lo que trataremos de objetivar en esta Mesa Redonda analizando: 1) los problemas del diagnóstico preoperatorio, y 2) las características patológicas principales de los tumores sólidos, quísticos y endocrinos del páncreas, su diagnóstico operatorio y la táctica quirúrgica que se sigue en el momento actual.

Diagnóstico de cáncer de páncreas

Dr. Eégaro Torterolo **

El diagnóstico de neoplasma de páncreas se hace en etapas tardías con porcentajes de resección menores del 15 % y con una demora en el comienzo de los síntomas, entre cuatro y nueve meses (38).

Como el páncreas es un órgano profundo, escondido, el verdadero dilema diagnóstico es cómo encontrar en este grupo de pacientes carcinomas pequeños que tengan una buena chance de resección quirúrgica y curación.

A la fecha, salvo los fumadores, los portadores de pancreatitis crónica y los diabéticos, que tienen una prevalencia estadística ligera (51, 55) como grupo de alto riesgo, no existen factores predisponentes conocidos.

Desde el punto de vista de la sintomatología, nos encontramos con que debemos analizar un grupo de síntomas muy inespecíficos.

La pérdida de peso es uno de los síntomas de inicio más frecuentes: puede ser rápida y severa, oscilando entre 2 y 30 kilogramos, muchas veces apareciendo sin otra sintomatología objetivable al principio, ya que no son anoréxicos, no tienen dolor al comer y no presentan esteatorrea.

Una de las formas más frecuentes de presentarse es el dolor abdominal. Su localización puede ser epigástrica, pero también aparece en ambos hipocondrios, flancos e inclusive en la fosa lumbar izquierda. Frecuentemente se describe como un dolor profundo instalado y permanente, aburridor o sordo, muy raramente cólico (55). En un porcentaje importante (31 %), a poco tiempo de evolución se irradia a la espalda y en la mitad de los cuales se alivia poniéndose hacia adelante o arro-

llándose. En muchos casos aumenta su intensidad luego de las comidas, motivo por el cual el enfermo las restringe.

Pocos se quejan de dolores esternales o en sectores abdominales inferiores. El dolor fuerte, penetrante al dorso, que requiere posición mahometama, es tardío por invasión de los planos posteriores.

La anorexia se ve como síntoma de inicio en casi la mitad de los casos; algunos la atribuyen al dolor luego de la comida. Un tercio tiene vómitos o estado nauseoso conjuntamente con la anorexia.

La ictericia aparece en un promedio del 25 % de los casos como síntoma de comienzo, pero generalmente acompaña de otro cortejo sintomático.

Casi la mitad de los enfermos presentaron cambios en el ritmo de evacuación intestinal, hacia la constipación o la diarrea (55).

En los diferentes estudios (12) se hace mención a la aparición de diabetes en pacientes sin antecedentes familiares; en muchos casos la hiperglicemia es un síntoma que aparece meses (25) y hasta dos años antes de que se manifieste clínicamente el neoplasma, como ocurrió en la serie estudiada en San Francisco (38).

El aumento reciente de la glicemia en un sujeto sin antecedentes debe ser considerado como un signo diagnóstico incipiente de neoplasma de páncreas. Por otra parte hay estudios estadísticos que demuestran una mayor incidencia de cáncer de páncreas en diabéticos (12).

Los síntomas de la esfera síquica son poco conocidos y olvidados en los estudios estadísticos. Existen trabajos (39) que hablan de un 46 % de síntomas síquicos que preceden otros síntomas diagnósticos.

El comienzo de la sintomatología síquica siempre precede al comienzo del dolor; se caracteriza por depresión, pérdida de interés e iniciativa y una inusual sensación de ansiedad

* Profesor Agregado de Cirugía. Fac. Med. Montevideo.
 Profesor Adjunto de Cirugía. Fac. Med. Montevideo.



FIG. 1.



FIG. 2.

Figs. 1 y 2.—Estudio contrastado gastroduodenal mostrando una gran deformación del arco duodenal. El colon por enema muestra un descenso del ángulo cólico y del transversal. Corresponde a un enorme cistoadenocarcinoma de páncreas irresectable.

como premonición de enfermedad grave. En el cáncer de colon también ha sido descrito (en un 17 %) (51). Es probable que estos síntomas sean confundidos o englosados en la astenia, o simplemente no se les de importancia cuando se confecciona la historia clínica. El resto de la sintomatología tradicionalmente relatada corresponde a extensión lesional en cánceres avanzados.

El examen físico suele ser pobre en hallazgos ya que la mayoría de las veces lo que se encuentra son elementos de difusión tumoral, extensión lesional o repercusión sobre vísceras vecinas.

El hallazgo físico más frecuente es la hepatomegalia (54 %), el epigastrio ocupado o la ocupación del cuadrante superior derecho (55).

La comprobación de ictericia al comienzo se ve en aproximadamente el 30 % de los cánceres de páncreas.

La clásica observación de Courvoisier, que la vesícula palpable en presencia de ictericia sin dolor debe siempre sugerir enfermedad maligna, es generalmente cierta. Se cita su aparición entre el 12 y 20 % y en la serie de Viola (170), en el 37 %. Es probable que el porcentaje sea mayor si se recurre a los datos del médico que ve el paciente por primera vez en domicilio. La vesícula distendida se oculta detrás del hígado.

Otro signo que suele ser olvidado es el soplo abdominal que está relacionado generalmente con la compresión de la arteria esplénica (32).

Los demás signos como ictericia, lesión de rascado, ocupación epigástrica o del sector superior derecho, son, como la ascitis y la anemia, signos de difusión neoplásica.

Los estudios radiológicos contrastados de gastroduodeno son confirmatorios, en un pequeño número, de pacientes con páncreas pequeños o resecables (30).

El estudio contrastado mostrará una elevación del antro o el estómago, agrandamiento de la cabeza pancreática, alteraciones de la mucosografía (30). Aún con duodenografía hipotónica los porcentajes de diagnóstico fueron bajos (35 %) (38).

La colangiografía transparieto-hepática como la transyugular realizan el diagnóstico en la mayor parte de los ictericos (38). El diagnóstico es de cáncer del carrefour biliopancreático.

La colangiopancreaticografía retrógrada constituye un nuevo modo de visualizar la papila, el páncreas y la vía biliar, así como de recoger material para biopsia y citología. Como la mayoría de los neoplasmas de páncreas se origina en el sistema ductal, el pancreatograma obtenido suele mostrar anomalías. La más importante es la estenosis u obstrucción del conducto principal. Esta puede diagnosticar carcinomas en un 80 % según unos (68) y en menos casos, según otras series (38).

En los enfermos con dolor abdominal no aclarado, con anorexia y pérdida de peso, la endoscopia duodenal con colangio y pancreaticografía retrógrada debe ser un procedimiento de rutina. El endoscopista debe aprovechar el examen para realizar una toma de material



FIG. 3.— La arteriografía poco utilizada en nuestro medio, se suele indicar como en este caso por una tumoración pulsátil con trill y soplo en la que diagnosticá-bamos aneurisma de la esplénica. Muestra una estenosis del nacimiento de la arteria esplénica. Corresponde a un cáncer de cuerpo de páncreas.

para estudio citológico y eventualmente un cepillado con o sin inyección de secretina (68).

La arteriografía tiene una sensibilidad de diagnóstico entre un 68 % (169) y 70 % (67).

Tyley (169), realizando un estudio de la resecabilidad y sobrevida demostró que cuando está alterada una arteria mayor extrapancreática, hepática, mesentérica, esplénica, el tumor es irreseccable, mientras que cuando la anomalía se ve en las pequeñas arterias intrapancreáticas solamente, la resección terminal fue posible en el 40 %. La arteria límite, en la que tomada en el 23 % se pudo hacer resección paliativa, fue la gastroduodenal. El estudio arteriográfico es el que da mayor posibilidad de visualización de pequeños tumores. No obstante, no es de primera línea en el diagnóstico de carcinoma de páncreas. Ha quedado relegado a segunda línea por métodos menos invasivos, con menos morbilidad y pérdida de tiempo, con menor incomodidad y a menor costo. Como existe un número grande de pacientes a ser estudiados, que pueden presentar una enfermedad benigna o funcional, no justifica el riesgo de la arteriografía salvo que sean de alta sospecha. Es un método de gran valor para localizar los pequeños tumores endocrinos que presentan una vascularización aumentada (8).

PROCEDIMIENTOS NO INVASIVOS

La ultrasonografía es un procedimiento no invasivo, no ionizante y a costo moderado que permite el diagnóstico de cáncer de páncreas en un 90 %. Nos informa sobre localización,

forma, tamaño, contornos y modelo ecográfico del tejido. Se realiza mediante cortes longitudinales, transversales y, eventualmente, oblicuos.

Los tumores sólidos se manifiestan como agrandamientos parciales de la glándula. De contornos definidos a policíclicos, muchas veces sonolucientes, o sea de menor ecosonicidad que el resto de la glándula. La visualización de una vesícula con sedimento, se da como un signo indirecto de tumor pancreático.

Otros signos indirectos son dilatación de canales biliares, compresiones venosas, cava, mesentérica, metástasis hepática. Es muy fácil diferenciar de los tumores quísticos, así como visualizar vegetaciones tumorales intraquisticas (5).

Los tumores menores de 2 cms. pueden dar falsos negativos, sobre todo a nivel de la cola de páncreas y de la ampolla (85).

Cuando el procedimiento no logra visualizar el páncreas, se debe recurrir a la tomografía computada (99).

La *tomografía computada* nos permite una aproximación diagnóstica y anatómica similar a los cortes de la ultrasonografía, pero con cortes transversales. No obstante presentar cortes anatómicos más claros, se realiza a mayor costo y exposición radiante.

Los signos directos son el aumento de volumen parcial o global de la glándula, sobrepasando índices establecidos, alteraciones del contorno por infiltración o hemorragia y dismi-

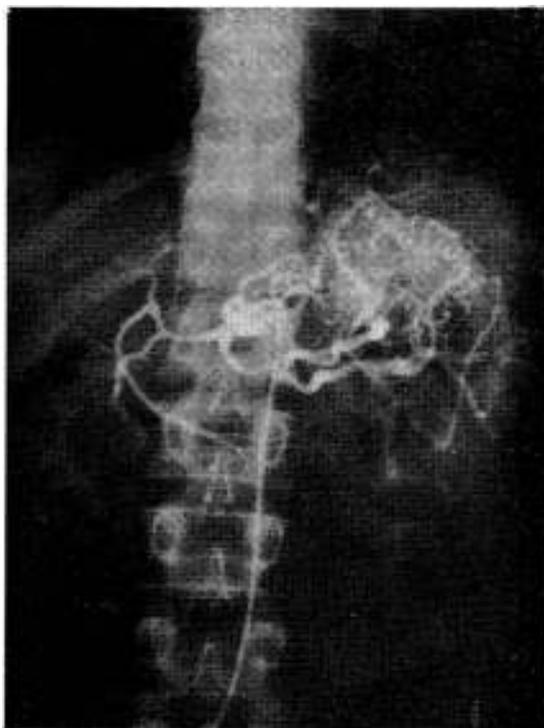


FIG. 4.— Gran tumor de cuerpo y cola mostrando los caracteres de hipervascularización y rápido relleno venoso (gentileza del Dr. Tiscornia).



Fig. 5.— Catéter colocado en el nacimiento de la arteria esplénica. El tiempo venoso muestra la trombosis de la vena esplénica y la porta que se rellena por las gastroepiplóicas. Cáncer de cuerpo inextirpable.

nación o borramiento de los planos gaseosos pre y retropancreáticos (5, 30, 83, 84, 85).

Estos cortes anatómicos nos permiten diagnosticar tumores más pequeños que los métodos convencionales, haciéndose evidentes por deformaciones en la silueta y/o en la grasa peripancreática. En caso de hemorragia o necrosis tienen diferente densidad que el resto de la glándula (83, 84).

Las calcificaciones son frecuentes en cistoadenocarcinomas y pancreatitis crónicas (85).

Los signos indirectos de cáncer son los mismos que para la ultrasonografía.

El scanning pancreático contribuye poco en el diagnóstico de tumores de páncreas en sus etapas tempranas (12). En la mayoría de los casos en que el scanning muestra alteraciones, la clínica y el resto de los estudios paraclínicos ya hicieron diagnóstico que orientó a la laparotomía (51). En resumen, parece ser uniformemente aceptado que la imagen obtenida del páncreas no permite llegar a resultados positivos que mejoren el diagnóstico de cáncer de páncreas. Las imágenes anormales del páncreas carecen de especificidad por la dificultad que causa la captación del hígado y los problemas originados en la interpretación de la imagen (12, 38). Claro que esto depende de la calidad en lo técnico y la experiencia del médico especializado (77). El centellograma hepático es importante para detectar la exten-

sión lesional hacia el hígado (fig. 1), ya que según los estudios estadísticos en nuestro medio el 50 % tienen metástasis hepática en la exploración quirúrgica (170).

En suma, aunque han aparecido nuevos procedimientos diagnósticos, ninguno es totalmente eficaz como para diagnosticar tumores pequeños, lo que permite mejorar la sobrevida.

Marcadores de tumor o antígenos asociados al desarrollo de tumores. — El antígeno carcino embrionario (ACE), ha sido identificado en todos los cánceres del aparato digestivo que se originan en órganos digestivos fetales formados en los primeros trimestres de gestación (68, 101).

Los valores antigénicos encontrados en los portadores de neoplasmas de páncreas son mayores de 5 mg./ml. Los resecables tienen valores entre 5 y 10 mg./ml., siendo superiores en los que tienen ictericia y metástasis hepática, donde se encuentran siempre por encima de 20 mg./ml.

El ACE también se encuentra elevado en otras enfermedades del tubo digestivo de tipo inflamatorio (101) (como hepatitis, sobre todo abscesos hepáticos y angiolitiasis). La alteración hepática eleva las mismas ya que el antígeno se destruye en el hígado. Por lo tanto

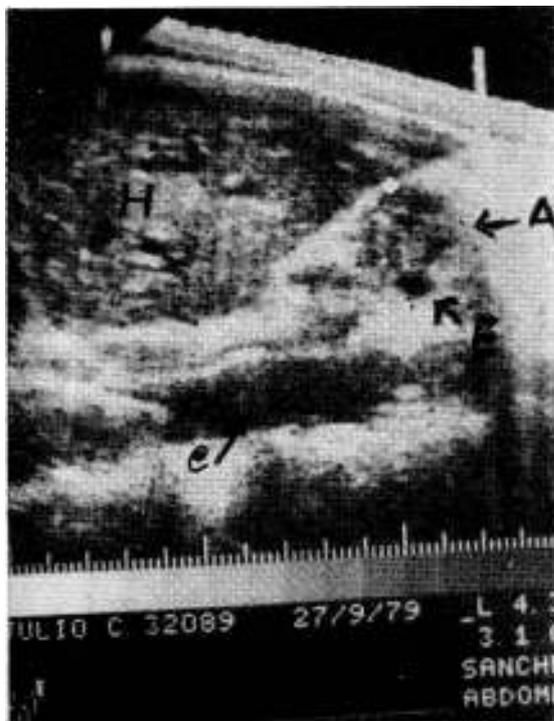


Fig. 6.— Ultrasonografía. Corte vertical; en la derecha de la placa, la cabeza del paciente. De la parte superior del corte, piel y celular, hígado (H) con canales dilatados. Por debajo del mismo (A) se observa una masa inhomogénea correspondiente a cuerpo de páncreas agrandado. E. corresponde a la vena esplénica y C a la vena cava.

las cifras elevadas de ACE deben relacionarse con un estudio funcional hepático, dándole verdadero valor al dato, si la función hepática es normal. Está también elevado en fumadores y en un pequeño porcentaje de personas sanas.

Otro "marcador de tumor" es el antígeno pancreático fetal que aparece en las células pancreáticas del feto y en las células tumorales pancreáticas. En un estudio de la Universidad de Chicago, sobre 700 pacientes (101), se demostró que en el cáncer de páncreas se encuentra un aumento importante de los valores, pero también aumentan en cáncer con otras localizaciones y en algunas enfermedades inflamatorias abdominales.

En suma, la utilidad clínica de los marcadores antigénicos de cáncer está aún en estudios. El hecho de estar aumentados en aquellos con cáncer y descender sus valores luego de la resección, así como su aumento en las recidivas y metástasis, es de gran valor para sospechar la recidiva.

DIAGNOSTICO CITOLOGICO

El tratamiento quirúrgico del neoplasma de páncreas es sumamente agresivo por lo que necesita de una confirmación diagnóstica median-



Fig. 7.—Corte horizontal que sigue el eje de la vena esplénica que aparece como una coma desembocando en la vena porta (golfo). Por encima de la porta existe un agrandamiento irregular de la cabeza del páncreas con zonas de diferente ecogenicidad correspondiendo al tumor pancreático.



Fig. 8.—Corte más bajo, que se ve la vesícula (C) distendida, con sedimento en su interior. El hígado está por delante. El coledoco (D) está agrandado sin imágenes de litiasis. Por delante cabeza de páncreas irregularmente agrandada, con áreas sonolucientes consideradas características de cáncer de páncreas.

te citología preoperatoria o biopsia percutánea u operatoria. La gran mayoría de las historias cerradas como carcinoma de páncreas no tienen confirmación histológica ni citológica. Esto no sólo ocurre en nuestro medio, sino que se debe a la profundidad de la lesión y a los malos resultados (71, 110) de las biopsias quirúrgicas.

En 1949 Lemon (110) publicó los resultados satisfactorios en el diagnóstico citológico del neoplasma de páncreas mediante aspiración duodenal. Este método ha resultado tan útil que ha sido positivo en 94 % de los casos (127).

TABLA 1

DIAGNOSTICO CITOLOGICO PREOPERATORIO POR ASPIRACION DUODENAL VIA ORAL

| | | <i>Resultados pos.</i> |
|------|---------------------|------------------------|
| 1949 | Lemon (110) | 71 % |
| 1960 | Dreiling (53) | 78 % |
| 1968 | Goldstein (72) ... | 75 % |
| 1970 | Asnaes (8) | 90 % |
| 1971 | Olsen (126) | 94 % |

La aparición de la duodenoscopia ha brindado una nueva posibilidad que es la aspiración y citología.

TABLA 2
ASPIRACION POR DUODENOSCOPIA
Y CITOLOGIA

| | Nº Pac. | Resultados pos. |
|--------------------------|---------|-----------------|
| 1975 Endo (55) | 29 | 77 |
| 1975 Weindenhiller (183) | 19 | — |
| 1975 Osnes (126) | 17 | 90 |
| 1976 Hatfield (90) | 26 | 66 |
| Blackstone (16) | 14 | 71 |

Los resultados en estudios citológicos han mejorado a medida que se pueda llegar al duodeno e incluso tomar material del Wirsung.

Osnes (126), quien obtiene un 90 % de diagnóstico citológico positivo, lo hace mediante el cepillado del Wirsung a través de la papila. Aunque el porcentaje de positivos no es mejor que el de Olsen (127) con aspiración vía oral, es obvio suponer que el primero está diagnosticando tumores más incipientes. Es un método más sofisticado, igual y menos agresivo que el estudio citológico por aspiración intraductal, intraoperatorio, propuesto por otros autores (39).

Oscarson (128) se vale de la arteriografía para localizar la zona tumoral y así llega por punción transcutánea con aguja fina para estudio citológico. Este método ha sido seguido por otros autores con suceso (72, 169 a) (tabla 3).



FIG. 9.—Tomografía computada. Corte transversal. Por delante de la vértebra, la aorta dando las arterias renales, delante de ésta el páncreas agrandado con pérdida de sus límites tanto anteriores como posteriores a consecuencia de la infiltración de la grasa peripancreática. Desplazamiento del estómago y duodeno.



FIG. 10.—Corte transversal. Hígado con aumento de calibre de los canales intrahepáticos, sustitución del lóbulo izquierdo del hígado (M) por imagen de diferente densidad que el resto del hígado. Tumoración (T) de límites poco netos que forma cuerpo con el páncreas desdibujando sus contornos.

TABLA 3
DIAGNOSTICO POR PUNCION SUBCUTANEA
CON AGUJA FINA

| Con angiografía | Nº Pac. | Res. % | Mort. |
|--|---------|--------|-------|
| 1972 Oscarson (128) | 7 | — | — |
| 1976 Tylan (169 a) | 18 | 78 | — |
| Goldstein (72) | 18 | 78 | — |
| <i>Con ultrasonido</i> | | | |
| 1975 Hancke (85) | 21 | 81 | 0 |
| 1975 Smith (158) | 7 | 86 | 0 |
| <i>Con ultrasonido y colangiografía transparietohepática</i> | | | |
| 1978 Evander (56) | 31 | 60 | — |
| <i>Con tomografía computarizada</i> | | | |
| 1976 Haaga (83) | 31 | 60 | — |

Hanke, Smith y otros usan la ultrasonografía, mientras que otros lo hacen por la tomografía computarizada (83) o con la ayuda de la colangiografía transparieto - hepática (56). No relatan, en las series de punción transcutánea con aguja fina, ningún accidente originado con el método.

De esta revisión se puede sacar en conclusión que con las técnicas es posible hacer diagnóstico con una seguridad de 100 %, ya que no existen falsos positivos. Como siempre, existe en algún centro un margen de error para los negativos que dependen de la experiencia del radiólogo y del citólogo.

Los tumores de menos de 6 cms. resultan los más difíciles de diagnosticar por punción, llegando sólo al 50 % (56). En tanto esta téc-

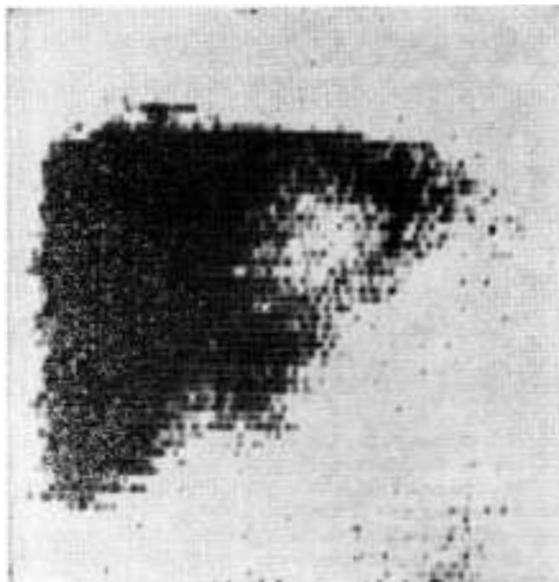


FIG. 11.— Corresponde a un gamagrama del caso anterior que confirma la sustitución del lóbulo izquierdo del hígado. Corresponde a un cáncer de cuerpo de páncreas con metastasis hepática.

nica no causa mayores molestias (Smith [158, 56]), puede ser repetida en caso de dudas o de citología negativa para tumor.

Todos estos estudios resultan onerosos, molestos y determinan un gasto de tiempo médico muy importante. Debemos saber cuáles son aquellos pacientes con una sintomatología

aún mal definida, a quienes someteremos a un estudio exhaustivo en busca de un carcinoma pancreático pequeño que tenga chance de resección.

Los pacientes a evaluar son aquellos con ictericia obstructiva, pérdida de peso sin causa aparente, dolor abdominal explicable por otra patología preexistente, dolor lumbar sin patología renal, alteraciones del tránsito sin patología colónica. El aumento súbito de la diabetes o la aparición de diabetes en pacientes sin historia familiar, flebitis migratoria sin otro neoplasma.

La secuencia paraclínica sería:

- 1) Estudio radiológico gastroduodenal constatando una duodenografía hipotónica.
- 2) Endoscopia con colangio y parietografía retrógrada.
- 3) Ultrasonografía.
- 4) Tomografía computorizada.
- 5) Arteriografía.

Confirmado el diagnóstico de tumor pancreático, el estudio citológico preoperatorio es de gran valor para el cirujano, con el fin de determinar la naturaleza del proceso.

En el estudio de la extensión lesional fundamentalmente hepática es importante la ultrasonografía, o bien la tomografía, así como el scanning hepático.

La exactitud en el diagnóstico preoperatorio elimina las dudas, vacilaciones y demás diagnósticos en el intraoperatorio, lo que redundará en franco beneficio para el paciente y el equipo quirúrgico.

Anatomía patológica de los tumores sólidos

Dr. Jorge Vercelli *

A) DELIMITACION DEL TEMA

De acuerdo con el comportamiento biológico y el lugar de origen de los tumores pancreáticos, éstos comprenden cuatro grandes grupos. Los tumores *benignos* son muy poco frecuentes y salvo los quísticos, en general carecen de importancia clínica. Los tumores *malignos* son por lejos los más importantes en cuanto a su frecuencia y trascendencia clínica. De acuerdo con su histogénesis los neoplasmas pancreáticos pueden originarse en el páncreas *exócrino* (los más frecuentes) o en el órgano *endócrino*. Estos últimos procesos son mucho más raros, constituyendo el 2 % aproximadamente de los carcinomas pancreáticos (13).

No se tratarán en este trabajo los tumores benignos del páncreas exócrino debido a que por su excepcional baja frecuencia y la ausencia habitual de sintomatología clínica distintiva, constituyen en general un hallazgo necrópsico casual. Hacen excepción a esta consideración los tumores quísticos benignos, que a pesar de su rareza plantean problemas clínico-patológicos importantes, por lo que se tratarán con cierto detalle. No se incluirán las neoplasias del confluente bilio-duodenal que no se originen en el páncreas, salvo cuando sea necesario establecer diferencias entre ellos y el carcinoma pancreático cefálico. Tampoco se tratarán en detalle las lesiones inflamatorias (quísticas o no) de la glándula.

Dentro de los tumores pancreáticos se describirán esencialmente aquellos de elevada frecuencia, o sea el denominado genéricamente carcinoma del páncreas en sus diferentes va-

* Profesor Adjunto de Anatomía Patológica. Fac. Med. Montevideo.

riedades y los tumores insulares de mayor prevalencia. A pesar de su escasa incidencia se tratarán con cierto detalle los neoplasmas quísticos del páncreas debido a sus implicancias pronósticas y terapéuticas. Por razones de ordenación se expondrán sucesivamente:

- Tumores malignos sólidos del páncreas exócrino.
- Tumores quísticos del páncreas exócrino.
- Tumores del páncreas endócrino.

Se remarcarán especialmente los aspectos de mayor interés quirúrgico, vinculados a pautas de diagnóstico anatómo-clínico, conceptos de interés pronóstico y posible influencia en la terapéutica a seguir.

B) TUMORES MALIGNOS SÓLIDOS DEL PANCREAS EXOCRINO

I. Generalidades

Existen dos hechos a considerar que son determinados por la anatomía normal de la glándula:

—La morfología pancreática condiciona la separación habitual de dos grandes sectores en el órgano, la cabeza del páncreas por una parte y el cuerpo y la cola por otra. Si bien algunos autores dividen estas regiones llegando a conformar hasta 6 áreas topográficas (81), creemos que desde el punto de vista práctico la división inicialmente mencionada es la de mayor utilidad (13, 65, 119). Salvo la presencia de un mayor porcentaje de estructuras papilares que se encuentran en los tumores a medida que se aproximan a la ampolla de Vater, no existen mayores diferencias histopatológicas entre los tumores malignos hallados en la cabeza y cuerpo/cola del páncreas (42, 106). Las diferencias residen esencialmente en la prevalencia del carcinoma en las distintas zonas descritas, la modalidad de presentación clínica, diferencias en las vías de propagación tumoral y como consecuencia las posibles variantes de terapéutica quirúrgica a utilizar en cada caso concreto.

—Las relaciones anatómicas del sector de la cabeza del páncreas determinan que ésta sea una zona de confluencia de estructuras diferentes pero íntimamente vinculadas entre sí como son el colédoco inferior, ampolla de Vater y el área duodenal periampular. Todas estas estructuras pueden a su vez originar tumores malignos con distinta frecuencia. Desde el punto de vista histopatológico estas neoplasias pueden ser morfológicamente muy similares entre sí (60, 92, 118). En cambio, el pronóstico es completamente diferente (43, 122, 166, 174, 176, 177, 178, 179), lo que condiciona una actitud quirúrgica también distinta.

Existen otros elementos generales a considerar dentro de los tumores malignos del páncreas exócrino.

—Desde el punto de vista histopatológico el carcinoma es el tumor más frecuente de este sector de la glándula. Los tumores de estirpe mesenquimática o sarcomas pancreáticos son rarezas excepcionales por lo que no se van a desarrollar en el tema.

—Las muestras estadísticas existentes para el análisis del carcinoma pancreático en sus diferentes variantes son sumamente heterogéneas y poco comparables (13, 65, 80). A este respecto es necesario destacar:

a) El escaso número de estudios prospectivos sobre el tema.

b) Un llamativo porcentaje de pacientes que carecen de documentación histopatológica del diagnóstico de cáncer de páncreas en el momento del alta (80, 122). En series importantes se remarca que menos del 25 % de los casos tenían hasta el año 1955, una confirmación microscópica del diagnóstico mencionado (13).

c) La ausencia de datos quirúrgicos o necrópsicos exactos con respecto a la localización del tumor dentro del páncreas (80, 185). Concomitantemente este hecho condiciona la inclusión de neoplasias peripancreáticas y otras más distantes en el abdomen, dentro de las series de carcinomas pancreáticos.

d) La carencia de una clasificación histopatológica uniforme aceptada y difundida que determinó que muchas veces los tumores del órgano se etiquetaran genéricamente como "carcinoma", "adenocarcinoma" o simplemente "cáncer" (13).

e) En nuestro medio se ha revisado la casuística de los tumores pancreáticos desde un punto de vista clínico y patológico (137, 170). En el Dpto. de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas se reunieron un total aproximado de 30 casos de tumores pancreáticos en general (135). Algunos de ellos se descartaron por no presentar una adecuada documentación anatomopatológica. En otros casos la biopsia confirmatoria no se realizó sobre el propio tumor sino a nivel de sus metástasis. El bajo número de casos impide sacar conclusiones estadísticas concretas desde el punto de vista morfológico.

II. Edad y sexo

Se acepta que el carcinoma pancreático en general se observa luego de los 40 años, predominando en la sexta y séptima décadas (dos tercios de los casos) (65, 70, 81, 106, 170, 185). Hasta 1958 se habían descrito 14 casos de menos de 20 años de edad en la literatura mundial (65). El carcinoma del páncreas del niño es una rareza (117, 165). El predominio masculino oscila según los distintos autores en un índice de 1,5 a 2/1 (15, 42, 81, 137).

III. Frecuencia

A pesar de no conocerse exactamente la entidad del aumento, se acepta que el carcinoma

pancreático ha visto incrementada su frecuencia en el curso de los años (130). Es actualmente el cuarto tumor en frecuencia en U.S.A. donde se le asigna un 5,5 % de prevalencia de todos los cánceres (42, 44, 59, 80, 180).

En Suecia ocupa el 10º lugar constituyendo el 3,3 % de los cánceres (17). Este incremento parece real a pesar de las dificultades de evaluación de las cifras estadísticas existentes (80).

IV. Factores, enfermedades y lesiones asociadas

1. Como enfermedades y factores asociados se ha visto que el carcinoma pancreático se observa con mayor frecuencia en fumadores y alcoholistas (42, 44, 86). La diabetes ha sido ampliamente considerada en su asociación con el carcinoma pancreático. Es la afección médica más comúnmente descrita como asociada al mismo, llegando al 31 % de los casos de algunas series recientes (42). Hay autores que afirman que la presencia de una diabetes duplica la posibilidad de morir por un cáncer pancreático (15, 86). A su vez, el 22,9 % de los casos de carcinomas del páncreas desarrollan alteraciones del metabolismo glucídico durante la enfermedad (81, 176). Mientras que no se han descrito hasta el momento lesiones pancreáticas claramente vinculables al cigarrillo, entre los diabéticos se han encontrado porcentajes significativos de hiperplasias del epitelio ductal, que se tratan más adelante.

Otra enfermedad cuya asociación se ha discutido abundantemente es la pancreatitis crónica. Existen dos situaciones a analizar. Por una parte la pancreatitis crónica difusa, con el cuadro clínico y anatomopatológico constituido, que según los autores se vería entre el 2 y 5,5 % de los casos (17, 67, 81, 178). Por otra parte los fenómenos de inflamación crónica en general sectoriales y secundarios a la obstrucción progresiva de los ductos pancreáticos debida a la invasión tumoral (65, 81, 185). Como se describirá más adelante, es característico del carcinoma de la cabeza del páncreas el cursar con una pancreatitis secundaria a la obstrucción de los ductos principales de la glándula.

Se ha descrito una mayor incidencia de neoplasias del confluente biliopancreático en casos de colitis ulcerosa, siendo dicha incidencia para algunos autores 10 veces mayor que la de la población general (42).

2. Varias series estadísticas han destacado la asociación del carcinoma pancreático con otros tumores malignos primarios (42, 87). En una revisión se cita que existen 17 % de casos de cáncer pancreático asociados con un segundo tumor maligno primitivo (que en 96 % de los casos ocurrió antes que el tumor de páncreas, simultáneo en el 3 % y subsecuente en el 1 % de los casos) (42). Estos tumores asociados se originan más frecuentemente en la mama en la mujer y en otros sectores del tracto gastrointestinal en el hombre. La cifra de 17 % de tumores múltiples aparece más ele-

vada que la habitualmente aceptada para la población general, que oscila en un 5 % (42).

3. El estudio cuidadoso del material anatómico de resección por carcinoma del páncreas demostró la existencia de una serie de lesiones asociadas. Estas se encuentran dispersas en múltiples focos independientes y exhibiendo cierta transición que sugiere una relación causal con el tumor adyacente. Se destacan:

—La hiperplasia ductal en general se ha encontrado en el 41 % de los casos de carcinoma pancreático (160). Su prevalencia es a su vez mayor en los pacientes diabéticos que la presentan en 28 % de casos en comparación con 9 % de casos en necropsias de una población control (160). La hiperplasia ductal se clasifica en tres variedades de diferente importancia en relación con el cáncer. La hiperplasia no papilar, la papilar y la atípica. Las tres variedades se encuentran con mayor frecuencia en los páncreas tumorales que en los controles, hallándose un 26 % de hiperplasias papilares en los primeros en contraste con un 12 % en los controles. Los tres tipos descritos son más comunes a nivel de la cabeza del páncreas que en el cuerpo y cola del órgano. La incidencia etaria sugiere un cambio secuencial desde la hiperplasia no papilar, pasando por la papilar a la atípica, hacia el carcinoma (104).

En 27 % de los casos de cáncer pancreático resegado se encuentran atipias marcadas del epitelio ductal. El porcentaje de carcinomas in situ hallado es muy similar, llegando para los mismos autores al 24 % de los casos (44).

Resumiendo, tanto las hiperplasias ductales en sus diferentes variantes como el carcinoma in situ, se encuentran asociados en proporción altamente significativa con el carcinoma pancreático ductal. La distribución de estas lesiones es difusa y múltiple en la glándula, por lo que si se acepta su relación casual con el carcinoma, ello sugiere el origen multicéntrico de estos tumores (42, 44, 54, 65, 185).

V. Clasificación histopatológica del carcinoma pancreático (excluidos los tumores de origen endocrino)

Previamente se ha mencionado que uno de los problemas importantes en la evaluación estadística del carcinoma del páncreas exócrino ha sido la inexistencia de una adecuada clasificación histopatológica. Existen varios intentos importantes de clasificar estos tumores sobre la base de casuísticas numerosas (13, 54, 120), para finalmente llegar al momento actual en que recientemente se dio a conocer una clasificación racional de los mismos. Los objetivos de estas ordenaciones tienden a demostrar hechos distintivos en cuanto a comportamiento biológico, pronóstico y terapéutica de las diversas variedades (13, 42, 44). Existen dos clasificaciones similares en cuanto a carcinoma pancreático. Una de ellas basada en el estudio retrospectivo de aproximadamente 5.000 casos

reunidos en 8 centros. Otra más reciente (42, 44) basada en el estudio también retrospectivo de aproximadamente 500 casos en un solo centro. A pesar de la diferencia numérica de pacientes analizados, creemos más completa la clasificación de Cubilla y Fitzgerald, basada en su experiencia personal del Sloan Kettering Cancer Center del Memorial Hospital.

TABLA 4

CLASIFICACION DEL CARCINOMA DEL PANCREAS (NO ENDOCRINO)

(Tomada de Cubilla y Fitzgerald, 1979)

| | Pacientes | |
|--|-----------|-----|
| | Nº | % |
| a) Carcinomas originados en la célula ductal (ductular): | | |
| - Adenocarcinoma de células ductales | 380 | 75 |
| - Carcinoma de células gigantes | 22 | 4 |
| - Carcinoma de células gigantes (tipo épulis con osteoide) | 1 | |
| - Carcinoma adenoescamoso | 18 | 4 |
| - Microadenocarcinoma | 15 | 3 |
| - carcinoma mucinoso (coloideo) | 9 | 2 |
| - Cistoadenocarcinoma (mucinoso) | 3 | 1 |
| b) Carcinomas originados en la célula acinosa | 6 | 1 |
| c) Carcinomas de histogénesis incierta: | | |
| - Pancreaticoblastoma | 1 | |
| - Tumor quístico papilar | 1 | |
| - Tipos mixtos: acinosos, ductales e insulares | 1 | |
| - Carcinomas inclasificables | 51 | 10 |
| • A células grandes | 44 | 9 |
| • A células pequeñas | 7 | 1 |
| Total | 508 | 100 |

Como se puede observar, esta ordenación divide los carcinomas del páncreas con criterio histogenético en 3 grandes variedades: carcinomas originados en el epitelio ductal, los originados en el epitelio acinoso y los de origen actualmente desconocido. La gran mayoría de las lesiones (89 % en la presente casuística) se originan a partir del epitelio ductal y eventualmente ductular (13, 42, 44, 54, 120). El origen ductal de estas células se apoya en la presencia habitual de mucina en el citoplasma de las mismas, la concomitancia de lesiones hiperplásicas en el epitelio ductal vecino a las zonas tumorales y la asociación de cambios atípicos y carcinoma in situ en dicho epitelio.

Un número muy pequeño de tumores crecen a expensas del sector acinoso, siendo su prevalencia muy discutida según los autores. En la estadística antes expuesta constituyen solamente un 1 % de los carcinomas pancreáticos (42, 44). Para otros autores la frecuencia oscila entre un 13 y 16 % (13, 120). En otra serie grande de casos se destaca que este tipo de tumor no se diagnosticó como una entidad separada sino que se los incluyó dentro de los adenocarcinomas o carcinomas sin otros hechos a destacar (13).

Teniendo en cuenta el pronóstico de los pacientes existen dos variantes histológicas de cierto interés. La presencia de un número significativo de papilas en la estructura del tumor implica un mejor pronóstico (44). Dos tercios de estos carcinomas papilares se observan en mujeres; el 50 % de los casos tienen más de 70 años; el 18 % se encuentran localizados en el páncreas (estadio I); siendo la sobrevida al año del 30 %, y del 5 % a los 3 años para algunos autores (13).

Dentro de los carcinomas adenoescamosos se incluyen todos aquellos que presentan abundante metaplasia epidermoide. Los pacientes con este tipo de histología tumoral tienen un peor pronóstico. El carcinoma con abundante metaplasia epidermoide se aprecia en edades más avanzadas (15 % con más de 80 años) y el 83 % de los casos tiene un tumor diseminado a distancia (estadio III) (13).

Los cistoadenocarcinomas pancreáticos, de mucho mejor pronóstico, se tratarán en forma individual como ya fue especificado.

VI. Macroscopía del carcinoma pancreático

De acuerdo con su topografía y extensión se puede clasificar el carcinoma pancreático en 3 grandes grupos:

- Carcinoma de la cabeza del páncreas.
- Carcinoma del cuerpo y cola del páncreas.
- Carcinomas difusos del páncreas.

Esta separación tiene interés diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

a) Los carcinomas del cuerpo y cola del páncreas tienen una frecuencia que oscila según los autores entre el 25 y 35 % (15, 178). Hay acuerdo general en que en el momento de su diagnóstico son tumores más grandes que los de la cabeza del órgano, midiendo como promedio hasta 7,2 cm. (86). Desde el punto de vista quirúrgico en general no ofrecen problemas diagnósticos durante el acto operatorio.

b) Los carcinomas pancreáticos difusos tienen una frecuencia no despreciable (54). Las cifras dadas por las diferentes estadísticas son variables, oscilando entre el 5 y el 9 % (18, 51, 80, 81). Sin embargo llegan a constituir el 15 % de una serie (15). Teniendo en cuenta que no son frecuentes y que a menudo sorprenden al cirujano como hallazgo operatorio, plantean problemas especiales en cuanto a diagnóstico y terapéutica (57).

c) Los *carcinomas de la cabeza* del páncreas son de lejos los más frecuentes con cifras que oscilan entre el 60 y 71 % (2, 15, 51, 120, 137, 185). Son los que usualmente suscitan algunos problemas de diagnóstico macroscópico intraoperatorio. Su diagnóstico diferencial se plantea esencialmente con la pancreatitis crónica por una parte, y con los tumores periampulares por otra (176). Teniendo en cuenta el diferente pronóstico de estas entidades y del carcinoma cefálico pancreático, es esencial una adecuada diferenciación de los mismos.

El carcinoma de la cabeza se puede presentar como una gran masa neoplásica a nivel de la misma, emergiendo fuera de los límites del órgano, sin que se planteen dudas diagnósticas. Muy raramente puede aparecer como una cicatriz retráctil de la zona, siendo su diagnóstico macroscópico muy difícil (86). Pero el cuadro típico es aquel que muestra un nódulo duro en el seno del parénquima cefálico. En estos casos se describen alteraciones características a tres niveles: las del propio tumor, las del parénquima glandular restante y las de la vía biliar principal (51, 65, 70, 106, 174, 177, 178).

El tumor en general es algo más pequeño que los del cuerpo y cola, con un promedio entre 4 y 5,5 cm. de diámetro (86, 120). Luego de movilizada la cabeza pancreática el tumor se describe como una masa discreta, de límites poco netos, dura a pétreo, separada de la pared duodenal. A veces se palpa claramente como un nódulo en el seno del parénquima glandular. La dureza característica se debe al habitual componente esclerótico o fibrosis esclerohialina que envuelve la proliferación epitelial. En general el tumor no asoma en la superficie externa de la glándula sino que está rodeado por una cubierta más o menos delgada de tejido pancreático alterado. Ocasionalmente se describen masas de consistencia más blanda por presentar focos extensos de necrosis centrales. Resecada la pieza anatómica, la superficie de sección muestra el tumor como un área rosado grisácea, dura, que cruje al ser seccionada. Son raras las zonas de necrosis y hemorragias.

En el 90 % de los casos (174) se producen cambios significativos en el parénquima glandular restante (cuerpo y cola). Estas zonas se vuelven pálidas e induradas, los bordes del órgano se redondean y la cola se retrae, separándose del hilio esplénico. Estas alteraciones se deben al involucro neoplásico del conducto de Wirsung con su consiguiente obstrucción secundaria. El ducto se dilata y según algunos autores es fácilmente palpable en la cara ventral del órgano (177). En otros trabajos se destaca que la palpación del conducto es de gran valor diagnóstico pero poco frecuente (70). Estas alteraciones producen una pancreatitis crónica secundaria, con fibrosis y atrofia parenquimatosa distal al tumor.

También se describen algunos cambios en la vía biliar. En las obstrucciones malignas de origen pancreático cefálico se produce una dilatación coledociana, cuya pared se aprecia

muy delgada y azul pálida (174, 176). En ausencia de una patología previa puede verse una vesícula biliar igualmente dilatada y de paredes delgadas.

La pancreatitis crónica es el diagnóstico diferencial más importante que se plantea habitualmente. En estos casos el órgano suele presentar una induración uniforme y difusa sin áreas de inusual dureza a nivel cefálico. Coexiste además un engrosamiento inflamatorio del colédoco y epiplón menor debido a la inflamación recidivante (174). A pesar de estas diferencias puede ser difícil llegar a un diagnóstico macroscópico de certeza.

Los tumores periampulares constituyen otro grupo de afecciones a diferenciar del carcinoma pancreático cefálico. Es fundamental la cuidadosa disección de la región o pieza anatómica para precisar la ubicación topográfica del tumor, hecho que muy a menudo define su origen (177). Los carcinomas ampulares en general se palpan como nódulos bien definidos a nivel de la papila, los elementos derivados de la obstrucción ductal (pancreatitis secundaria) en general no están presentes (174). Los carcinomas coledocianos bajos habitualmente se presentan como una estenosis fibrosa, que se palpa justamente junto a la ampolla (177).

En algunos casos el tumor crece adquiriendo un volumen tal que involucra simultáneamente varias de las estructuras descritas, siendo imposible identificar macroscópicamente el sitio de origen. Tratándose histológicamente de adenocarcinomas predominantemente bien diferenciados, puede ser imposible determinar su punto de nacimiento en el colédoco inferior, ampolla, cabeza del páncreas e incluso duodeno, por lo que algunos patólogos han usado la denominación diagnóstica de "carcinoma del área pancreatoduodenal" (65). Estos casos deben ser obviamente eliminados de las estadísticas de revisión de carcinomas pancreáticos (113, 185). Esta situación se aprecia más frecuentemente en las autopsias donde el tumor se ha extendido considerablemente. Los casos que la lesión invade el estómago puede ser incluso difícil diferenciarla de un tumor gástrico primitivo (65).

VII. Diagnóstico operatorio del carcinoma pancreático

El diagnóstico preoperatorio de la enfermedad es ampliamente analizado por el Dr. Torterolo en esta misma Mesa Redonda. Cabe simplemente destacar que existen grupos de estudio con opiniones algo encontradas con respecto al valor de la citología por aspiración duodenal (59, 122).

El diagnóstico operatorio de carcinoma pancreático se plantea como problema especialmente en su topografía cefálica y en su forma difusa. En el primer caso que es el más frecuente, los diagnósticos diferenciales más importantes son los neoplasmas malignos del área periampular y la pancreatitis crónica (176). En el segundo caso la difusión del cáncer lo hace difícilmente reconocible de las afecciones inflamatorias crónicas del órgano.

Los métodos de diagnóstico que más frecuentemente se han usado para la confirmación histopatológica intraoperatoria del tumor, son la biopsia por congelación y el material obtenido por agujas de diferentes calibres. Ambos pueden ser estudiados en el momento o ser diferidos para estudio con técnicas histológicas convencionales en parafina.

La necesidad de una confirmación histopatológica sistemática, intraoperatoria, previa a cualquier intento de cirugía radical es un tema de amplia controversia. Existe un grupo de autores que no consideran necesaria la biopsia intraoperatoria, tomando en cuenta solamente los elementos macroscópicos para decidir la conducta a seguir (148, 174, 176, 178). Teniendo en cuenta que el margen de error en el diagnóstico de cáncer por inspección quirúrgica y palpación del páncreas alcanza entre un 3 y 25 %, y los riesgos de la cirugía radical, existe un grupo de opiniones que consideran fundamental la confirmación histológica intraoperatoria previa a toda cirugía (17, 24, 30).

La biopsia por congelación (extemporánea) es la más discutida debido a los riesgos que se le atribuyen. En general los autores prefieren el empleo de la biopsia mediante aguja o curetaje del tumor (48, 98, 174).

a) *Biopsia por congelación*

El material biopsico se puede obtener ya sea del propio tumor pancreático o de lesiones satélites cercanas. Cuando el tumor está limitado a la cabeza del páncreas existe un cierto número de autores que dudan en la realización de la biopsia "en cuña" quirúrgica debido a sus riesgos potenciales, y a la heterogeneidad de los resultados histológicos. Se ha descrito anteriormente que los cánceres cefálicos, a localización profunda, están recubiertos por una capa de tejido pancreático alterado. Ello hace que la obtención quirúrgica de una muestra representativa del tumor sea difícil de lograr (2, 51, 65). Muy a menudo el fragmento biopsico corresponde a tejido pancreático afectado por un proceso inflamatorio, no existiendo evidencias de cáncer debido a que la muestra obtenida no fue lo suficientemente profunda. El porcentaje de aciertos en el diagnóstico positivo de cáncer pancreático cefálico por biopsia a congelación es muy variable, oscilando entre el 50 y 90 % en las mejores estadísticas (80, 161). El porcentaje de falsos negativos puede llegar en algunas series a la cifra estimativa de 54 %, lo que revela la dificultad del diagnóstico histopatológico incluso en manos experimentadas (80). Este hecho sumado a los riesgos imputables al procedimiento determinan la resistencia de algunos autores a emplear la biopsia sobre la propia lesión pancreática. El diagnóstico diferencial más importante y frecuentemente involucrado en el error diagnóstico es el de pancreatitis crónica. Esta puede ser difícil de diferenciar de un carcinoma glanduliforme bien diferenciado en los cortes por congelación. Por otra parte la mues-

tra puede efectivamente presentar un proceso inflamatorio crónico debido a la obtención de un fragmento de tejido no representativo como ya se vio (2, 44, 59, 65, 81).

Cuando existen nódulos peritumorales satélites, metástasis en ganglios linfáticos o metástasis hepáticas, en general el cirujano prefiere realizar la biopsia sobre ellas. El inconveniente de estas muestras de tejido es que el patólogo es incapaz en estos casos de determinar el origen del tumor. Se trata habitualmente de adenocarcinomas con mayor o menor grado de diferenciación, en los cuales no existen elementos para decidir su origen pancreático o extra-pancreático (65, 80, 185). En estos casos es la exploración quirúrgica que decide el origen topográfico de la tumoración.

Teniendo en cuenta que la macroscopia de la lesión muchas veces induce a groseros errores, la otra indicación de la biopsia por congelación es el estudio de los márgenes de resección pancreática para los casos de intervención parciales (54). Existe un alto porcentaje de operaciones de tipo Whipple en las que el estudio de la pieza operatoria revela la presencia de tumor en el límite de resección (33, 54). Si bien el estudio extemporáneo no ofrece una seguridad absoluta de que la extirpación haya sido completa, es un procedimiento valioso en una gran cantidad de casos.

b) *Biopsia transduodenal mediante aguja*

Considerando los riesgos potenciales de la biopsia quirúrgica del páncreas, así como la variabilidad de aciertos en el diagnóstico histopatológico de estos tumores, diferentes autores se inclinaron por la obtención de muestras mediante agujas de diferentes calibres (2, 48, 98). Los modelos gruesos como los de Vim - Silverman o Trucut dan como resultado un cilindro tisular de 10 mm. de longitud promedio, con un diámetro aproximado de 2 mm. (98). El material se procesa inmediatamente por congelación, siendo de elección la utilización de un crióstato para la obtención de excelentes cortes histológicos. La maniobra se realiza con mínimo riesgo lográndose uno o más fragmentos profundos (y por tanto más representativos) de tejido pancreático cefálico.

Otros autores prefieren el uso de curetas para biopsia ósea, tomando las muestras también a través de la pared duodenal y posteriormente procesándolas por congelación inmediata (174).

VIII. **Diseminación del carcinoma pancreático**

La diseminación del carcinoma pancreático como el de cualquier otro órgano se realiza en forma local, regional y sistémica. Este hecho determina la clasificación más aceptada de la afección en tres estadios (3, 13):

- Estadio I: tumor localizado a la glándula.
- Estadio II: carcinoma evadido del páncreas presentando metástasis en los ganglios regionales.

— Estadio III: carcinoma pancreático diseminado a distancia.

Las diferentes series estadísticas demuestran que un 10 a 15 % de los pacientes son diagnosticados en el estadio I (33, 43, 51, 54, 59). Los estadios II y III agrupan el 85 a 90 % de los casos restantes, correspondiendo más del 50 % de los mismos al estadio más grave. Estos hechos explican el pronóstico sombrío de la afección que tiene un promedio de sobrevida muy bajo cualquiera sea el tratamiento efectuado.

Existen tres factores regionales anatómicos que determinan la amplitud de la diseminación que caracteriza a los tumores pancreáticos:

- El órgano presenta una amplia circulación linfática que se drena en territorios múltiples.
- La circulación venosa es igualmente abundante desembocando en venas largas en directa conexión con el hígado.
- Las relaciones anatómicas del páncreas con los órganos de vecindad son íntimas y numerosas, condicionando una rápida infiltración de esas estructuras.

a) *Diseminación local*

El cáncer de la cabeza pancreática tiende a invadir los conductos del órgano y en especial el Wirsung (42, 51, 65, 138) provocando una obstrucción parcial o completa con dilatación distal del mismo. Algunos autores han demostrado la presencia de células tumorales en el líquido de retención ductal, pero es muy discutible la viabilidad de estos elementos.

También se aprecia una infiltración del propio parénquima pancreático en sentido distal. En cierto número de casos este hecho pasa macroscópicamente desapercibido, lo que condiciona una inadecuada resección. El estudio histológico adecuado demuestra que en un 25 a 36 % de pacientes (33, 54, 65, 150) la resección se ha realizado a través del tumor, es decir que el muñón pancreático distal residual se encuentra contaminado.

Cuando el cáncer cefálico evade la cápsula del órgano puede invadir duodeno y las grandes venas vecinas como la porta, esplénica y mesentérica superior.

El carcinoma del cuerpo y cola del páncreas es en general de mayor tamaño en el momento del diagnóstico. Característicamente está ampliamente diseminado involucrando el estómago, riñón y adrenal izquierdos, y pedículo esplénico (2, 13, 65, 81). La frecuente extensión retroperitoneal se realiza a través de las vainas nerviosas.

b) *Diseminación linfática*

El drenaje linfático del páncreas ha sido diversamente estudiado (31). Recientemente se han determinado en forma precisa sus características en relación especialmente con los tumores de la zona pancreatoduodenal (43). Se han descrito así cinco troncos linfáticos colec-

tores que desembocan en un número correspondiente de grupos ganglionares:

I. *Grupo ganglionar superior*, que drena los troncos linfáticos originados en la mitad superior de las caras anterior y posterior del páncreas. Los ganglios se sitúan sobre el borde superior de la glándula en dos subgrupos: cefálicos superiores y corporales superiores.

II. *Grupo ganglionar inferior*, que recibe la linfa de la mitad inferior de las caras anterior y posterior de la cabeza y cuerpo del órgano. Tiene dos subgrupos de ganglios ordenados a nivel del borde inferior: corporales inferiores y cefálicos inferiores.

III. *Grupo anterior*, que comprende los ganglios pilóricos y los pancreaticoduodenales anteriores. Drena especialmente la cabeza pancreática.

IV. *Grupo posterior*, comprendiendo ganglios pancreaticoduodenales posteriores y coleocianos.

V. *Grupo esplénico*, que drenan el territorio de la cola pancreática, volcándose en ganglios del hilio del bazo y vecindades.

El promedio de ganglios disecados en algunas series llega a 55 nódulos por espécimen quirúrgico (43). Esta cifra incluye un 10 a 15 % de ganglios linfáticos hallados en el estudio histológico ya que macroscópicamente no se aprecian por su tamaño. Estas formaciones linfáticas microscópicas se encuentran en pleno parénquima pancreático de las zonas cefálicas superior e inferior y pancreaticoduodenal posterior.

Los grupos ganglionares más comúnmente afectados en el carcinoma de la cabeza del páncreas son los superiores y pancreaticoduodenales posteriores, el conjunto de los cuales está comprometido en el 88 % de los casos (43). Es de destacar que además de estas localizaciones en un 33 % de pacientes existen metástasis de los ganglios corporales superiores (27 % de casos) y corporales inferiores (5 % de casos), subgrupos que habitualmente no están comprendidos en las operaciones del tipo Whipple (43).

Como conclusión se puede decir que el carcinoma cefálico presenta difusiones linfáticas a territorios alejados del tumor; que en general compromete a varios grupos ganglionares (especialmente superior y posterior); y dentro de estos grupos afecta a múltiples ganglios linfáticos.

Por el contrario los carcinomas no pancreáticos del área periampular tienen una difusión más limitada afectando en general un solo grupo ganglionar con metástasis en uno o pocos ganglios del mismo. Estos hechos pueden explicar el diferente pronóstico de estos grupos de tumores (43).

Las metástasis ganglionares son masivas en los tumores del cuerpo y cola del páncreas debido a que éstos presentan un estado avanzado de evolución en el momento del diagnóstico (2, 130).

Si bien el compromiso ganglionar tiene cierta relación con el diámetro promedio tumoral siendo éste crítico cuando llega a los 5 cm.

(14), se destaca que hay tumores de 1 cm. en los que se han documentado invasiones ganglionares extensas (43).

Por último se menciona la diseminación de los carcinomas de la cabeza del páncreas a través de los linfáticos pericoledocianos, lo que condiciona la altura de la resección del conducto (120, 148).

c) *Diseminación por los espacios perineurales*

La invasión de los intersticios perineurales es característica del carcinoma pancreático observándose en 80 a 90 % de los casos, hecho que agrava significativamente el pronóstico (42, 65, 120).

d) *Diseminación venosa*

Es la que condiciona la diseminación a distancia, especialmente en hígado y pulmones. Se observa en más del 50 % de los casos. En este sentido difiere algo el porcentaje de acuerdo con la topografía del tumor. En los carcinomas cefálicos las metástasis a distancia se ven en el 67,5 % de las necropsias, mientras que en los de situación córporo-caudal se aprecian en un 84,2 % del mismo material (13, 120).

IX. Metástasis

Las metástasis del carcinoma pancreático se producen en cuatro topografías de elección, de las cuales los ganglios linfáticos regionales ya fueron descritos (15, 65, 81, 120, 185). De acuerdo a lo ya expresado, el cáncer córporo-caudal está más diseminado en el momento del diagnóstico, lo que también se aprecia en el mayor porcentaje de metástasis distantes que provoca.

TABLA 5
DE GULLICK (81)

| <i>Organos con metástasis</i> | <i>Cáncer cefálico %</i> | <i>Cáncer córporo-caudal %</i> |
|--|--------------------------|--------------------------------|
| Hígado | 57,3 | 63,2 |
| Ganglios linfáticos regionales | 57,3 | 42,1 |
| Peritoneo | 30,6 | 68,4 |
| Pulmones | 24,5 | 31,6 |

Algunos autores han destacado que existe un cierto número de necropsias de pacientes con carcinoma pancreático que varía entre el 13 y 18 % en las que no se han encontrado metástasis (66). Teniendo en cuenta la agresividad de estos tumores y el tiempo de evolución de los enfermos, este hecho no tiene una explicación clara.

X. Factores anatomopatológicos de interés pronóstico

Una serie de elementos que se han ido revisando en el curso de este trabajo tienen una clara incidencia sobre el pronóstico de un paciente con un carcinoma pancreático.

El tamaño y la topografía del tumor en el órgano; la presencia, número y topografía de las metástasis ganglionares; la presencia o no de metástasis a distancia, son los elementos fundamentales por los cuales como se ha observado se estadifica un paciente de este tipo.

Relacionados en mayor o menor grado con los anteriores existen algunas otras particularidades histológicas como la invasión intersticial perineural y la presencia o ausencia de estructuras papilares en la estructura tumoral, que son de interés consignar.

XI. Factores anatomopatológicos de interés terapéutico

Las características de los tumores del páncreas que se han descrito precedentemente, tienen cierto interés para decidir la conducta quirúrgica a realizar en determinados casos. Teniendo en cuenta estos elementos existe una corriente de opinión que postula que la cirugía de cáncer de páncreas debe ser radical empleando la pancreatectomía total en sus diversas variantes (51, 122, 148, 176). Los elementos anatomopatológicos involucrados en esta decisión son varios:

1. Los carcinomas del páncreas son potencialmente multicéntricos como ya se expresó previamente. La presencia de hiperplasias ductales, la coexistencia de carcinoma ductal in situ en especímenes de resección pancreática por carcinomas, fundamentan esta afirmación.

2. La tendencia a la extensión ductal con invasión lejana del parénquima glandular por el tumor, determinan que los carcinomas del órgano adopten con cierta frecuencia una forma difusa de crecimiento, no siempre objetivable por la macroscopía. Este hecho condiciona un cierto porcentaje de resecciones incompletas que dejan un remanente del proceso en el muñón distal residual.

3. Las características de la difusión linfática del neoplasma demuestran que los carcinomas cefálicos comprometen varios grupos ganglionares y dentro de ellos múltiples ganglios. De ellos a su vez existe cierto porcentaje que están alejados del tumor primitivo y que por lo tanto no son resecados en los procedimientos convencionales del tipo Whipple.

De este modo quedan planteados algunos aspectos de la patología que tienen fundamental interés en el tipo de cirugía a realizar en el cáncer del páncreas. Obviamente las consideraciones precedentes no implican una toma de posición sobre el tratamiento quirúrgico de esta afección, tema que el Dr. B. Delgado desarrolla extensamente en otro capítulo de este trabajo.

Diagnóstico operatorio y táctica quirúrgica en los tumores sólidos

Dr. Bolívar Delgado *

Nos corresponde analizar en esta Mesa Redonda 3 aspectos del cáncer de páncreas: I: el diagnóstico operatorio de cáncer; II: la valoración de su extensión y por tanto de su reseabilidad; III: la táctica quirúrgica a seguir.

Nos limitaremos al adenocarcinoma y fundamentalmente a aquel de topografía cefálica por ser el más frecuente y el que plantea habitualmente los mayores problemas del diagnóstico operatorio.

No consideraremos aspectos de técnica sino de táctica quirúrgica.

I. DIAGNOSTICO OPERATORIO

En el momento actual la clínica ayudada por el avance tecnológico en materia de medios de diagnóstico debería realizar el diagnóstico preoperatorio pasando entonces este punto del análisis a un lugar secundario, y solamente la falta de recursos y medios de examen permite mantener en vigencia el problema del diagnóstico operatorio.

A) Caracteres macroscópicos

El Dr. Vercelli ya se ha referido a ellos por lo cual sólo insistiremos en algunos aspectos.

Interesa el tamaño del tumor, su consistencia, su topografía en la glándula, su grado de firmeza, su exteriorización, etc.

El problema fundamental a nivel cefálico es el diagnóstico diferencial con la pancreatitis crónica primitiva que puede simular el cáncer u ocultarlo (pancreatitis por detrás) (50). En cambio los caracteres de la pancreatitis crónica secundaria a la patología biliar litiásica son diferentes (49, 50): se desarrolla en un "ambiente litiásico", generalmente es pericolecistiana y de tamaño reducido a una masa con uno o más nódulos de menor consistencia que la del cáncer. Puede plantear el diagnóstico diferencial con los tumores de la vía biliar baja (139) que rodean o envuelven el colédoco retropancreático.

Una masa cefálica que "asoma" al duodeno puede ser un cáncer ampular con una pancreatitis por detrás o un cáncer cefálico extenso, y con menor frecuencia una pancreatitis. En esta situación la duodenotomía con o sin biopsia es la llave del diagnóstico (48).

Un nódulo duro a nivel del pequeño páncreas puede ser un nódulo aislado de pancreatitis pero en general corresponde a un cáncer (139).

La masa tumoral centrocefálica es la que plantea más el diagnóstico diferencial entre pancreatitis y cáncer.

La consistencia dura puede ser similar.

La exteriorización a nivel de la cápsula pancreática puede ser muy importante en las peripancreatitis y más extensa aún que en el cáncer.

No olvidar que un cálculo vateriano o coledociano grande con una pancreatitis asociada puede aparecer como un nódulo cafélico de consistencia tumoral.

Un aumento de tamaño polinodular y difuso a todo el órgano es más común de ver en las pancreatitis crónicas pero hay también cánceres difusos con estas características (57).

Estos caracteres macroscópicos del tumor tienen valor en manos experimentadas pero siempre relativo.

Otros datos de la exploración macroscópica regional pueden ser más importantes para el diagnóstico que los del propio tumor y nos referiremos a ellos a propósito de la extensión regional.

B) Colangiomanometría biliar

La imagen del stop neoplásico del cáncer de páncreas es característica y de alto valor diagnóstico (19, 49): gran dilatación del árbol biliar con detención del contraste a nivel del borde superior del páncreas en forma roma e infranqueable a altas presiones.

Excepcionalmente el cáncer de la cabeza del páncreas puede producir no un obstáculo total sino una extensa estenosis del colédoco pancreático que simule la de una pancreatitis crónica.

Un cálculo enclavado puede reproducir un stop total infranqueable, pero en general los caracteres del obstáculo son diferentes.

Estos mismos datos colangiográficos pueden ser obtenidos en el preoperatorio mediante la colangiografía transparietohepática (153), procedimiento que consideramos de alto valor.

C) Pancreatografía

Realizada por punción del Wirsung mostrará en el cáncer cefálico una gran dilatación canalicular con stop total y dilataciones ectásicas múltiples y pequeñas a nivel de los conductos de 2º orden (7, 109) e imagen ductal "del árbol desnudo" (108).

Pero el diagnóstico pancreatográfico puede ser realizado en el preoperatorio mediante la pancreatografía endoscópica retrógrada con un alto porcentaje de certeza (41, 129).

* Profesor Agregado de Cirugía. Fac. Med. Montevideo.

D) Ilioportografía

La evidencia de una hipertensión portal ocasionada por una trombosis portoesplénica, en presencia de una masa tumoral pancreática no aclara definitivamente el diagnóstico puesto que esta situación puede ser ocasionada por una pancreatitis crónica (50), pero en cambio es de alto valor en el sentido que señala la irreseabilidad del tumor (29).

E) Biopsia

Se plantea frente a la necesidad de disponer de un documento histológico antes de emprender una resección con tan alto riesgo.

La biopsia directa no es fácil. Los tumores potencialmente curables son pequeños y cubiertos de una pancreatitis que los aleja de una biopsia superficial. En cambio son fáciles de biopsiar los tumores grandes evadidos, exteriorizados, que son habitualmente irreseables.

El estudio histológico extemporáneo no es fácil de interpretar y como ya lo ha señalado el Dr. Vercelli, no permite habitualmente distinguir el origen pancreático o periampular del tumor, de tan diferente pronóstico (cuadro 8). Tiene morbimortalidad y frecuentes falsos negativos.

Por todo ello, muchos cirujanos de experiencia prescinden de ella (29), llegando otros a afirmar que la mejor biopsia es la resección (122).

Los riesgos de la biopsia pueden ser disminuidos utilizando la vía transcoledociana o la transduodenal o por el estudio citológico del líquido pancreático extraído por punción del Wirsung. En realidad, este último estudio puede ser realizado con ventajas en el preoperatorio mediante aspiración endoscópica (122), señalándose en algunas estadísticas hasta un 92 % de positivos (37).

Creemos que los riesgos de la biopsia han sido exagerados como lo demuestra la experiencia de otros autores (19) y hemos recurrido a ella en casos de duda con alto porcentaje de positivos verdaderos y baja incidencia de complicaciones (48).

II. EXTENSION Y RESECABILIDAD

Se consideran 3 estadios evolutivos en el cáncer de páncreas (43):

- Estadio I: cáncer limitado al órgano.
- Estadio II: con extensión regional.
- Estadio III: con metástasis a distancia.

CUADRO 6

CANCER DE PANCREAS

Resultados de la resección

| Autor | Nº casos | Resec. | Mort. op. | S o b r e v i d a | | |
|----------------------------|----------|--------|--------------|-------------------|--------|---------------|
| | | | | 3 a. | 5 a. | Promedio |
| — Monge (121) | 119 | 10 % | 21 % | 24 % | 18 % | |
| — Mainetti (116) | 98 | | 25 % | 0 | 0 | |
| — Smith, P. E. (156) | 600 | | | | | 8-18 m. |
| — Scott (153) | 275 | 8 % | 20 % | 0 | 0 | |
| — Crile (41) | 28 (R) | | | | | 6 m. (Mx. 22) |
| — Remine (144) | 23 (R) | | 21,7 % (PT) | | 10 % | |
| — Feduska (58) | 101 | 15 % | 44 % | | | 16,8 m. |
| — Hicks (93) | 116 | | 18 % (DP) | | | 8,5 m. (DP) |
| | | | 9 % (PT) | | | 15,4 m. (PT) |
| — Smith R. (155) | 44 (R) | | 20,5 % | 10 % | 6 % | |
| — Aston (10) | | | | | | 15,4 m. |
| — Block (21) | 103 | | 20 % | | | 10,3 m. |
| — Hemreck (91) | 348 | | | | | 11 m. |
| — Brooks (24) | | | | | | 22,5 m. |
| — Atkins (11) | 86 | 4 % | 25 % | 0 | 0 | 25 m. |
| — Ihse (97) | 58 (R) | | 12-23 % (PT) | | 21 % | |
| — Sato (150) | 20 (R) | 22,5 % | 10 % | 21,4 % | 7,8 % | |
| — Bergstrand (17) | 469 | | 25 % | | | 12,8 m. |
| — Shapiro (154) | 297 | | 8 % | | 0 | |
| — Moossa (122) | 157 | 33 % | 8 % | | | 23 m. |
| — Cubilla (42) | 508 | | | | 1 % | |
| | | 4-33 % | 8-44 % | 0-24 % | 0-21 % | 6-23 m. |

(R): Resecados.

(DP): Duodenopancreatectomía.

(PT): Pancreatectomía total.

Hay acuerdo en la resección en el estadio I; discutible como veremos en el II y no se plantea en el estadio III.

Generalmente el cáncer de páncreas que se opera se presenta en la exploración operatoria en estadios avanzados, lo cual explica que el promedio de reseccabilidad para el cáncer cefalopancreático sea sólo del 15 % (cuadro 6), siendo aún menor para el cáncer corporocaudal (7 %).

En la serie de Smith (156), sobre 600 carcinomas del páncreas sólo un 13 % fueron clasificados en el estadio I, 31 % en el estadio II y el resto, es decir, un 56 %, en el III.

1) Extensión en el órgano

Habitualmente el tumor está limitado a un sector del páncreas pero puede presentarse como un proceso difuso y esta extensión en el órgano es fundamental para determinar los límites de una resección parcial o segmentaria. Esto no es fácil pues la "pancreatitis por detrás" puede dificultar el apreciar la verdadera extensión.

Es por ello que en casos de duda se plantea la biopsia del páncreas distal al tumor, o el estudio histológico de la zona de sección pancreática o el realizar una pancreatectomía total.

2) Extensión regional

a) *Ganglionar*: es conocida la riqueza de la vinculación linfática del duodenopáncreas a múltiples grupos ganglionares, algunos de ellos muy vecinos a los colectores centrales, hecho que explica en gran parte los pobres resultados del tratamiento de estos tumores.

Todos los grupos ganglionares pueden ser invadidos, pero los más frecuentemente colonizados son (43) los pancreaticoduodenales, los del grupo cefálico superior (retropancreáticos [129]) y los del grupo cefálico inferior (mesentericoportales [129]), siendo habitualmente estos últimos grupos difícilmente reseccables (121). La invasión cancerosa demostrada de los ganglios del confluente retropancreático, o en el pedículo hepático más allá del ganglio cístico, o de los ganglios mesentéricos, gástricos superiores retrocardiales o grupo celíaco hacen para la mayoría de los autores el tumor irreseccable (132), criterio que compartimos.

La biopsia ganglionar es con frecuencia más accesible y de mucho menor riesgo que la biopsia del tumor aportando además un elemento fundamental para la estadificación.

b) *Vena porta*: la invasión de la vena porta se puede apreciar macroscópicamente por la firme adherencia del tumor a la vena o por medio de una portografía operatoria que muestre invasión parietal o trombosis.

Aunque técnicamente es posible incluir en la resección la vena porta reconstituyendo el eje vascular con un by-pass venoso, los resultados obtenidos han demostrado que la invasión venosa se acompaña de diseminación a

distancia y la corta sobrevida de estos pacientes no parece justificar la operación (29, 122).

c) *Plano retroperitoneal posterior*: la invasión de este plano hace al tumor irreseccable (132). Es menos frecuente en los tumores cefálicos (invasión de la vena cava inferior) que en los corporocaudales que pueden invadir el riñón y la suprarrenal (132).

Esta invasión posterior queda evidenciada por la desaparición de las fascias de decolamiento retropancreáticas.

d) *Estómago*: sobre todo el antro gástrico no contraindica la exéresis (116, 132).

e) *Duodeno*: la invasión del duodeno no es por sí misma una contraindicación para la resección (132). Si por otras razones se plantea una operación paliativa se deberá realizar una gastroenterostomía.

f) *Mesocolon transverso y pedículo cólico medio*: puede ser necesaria la resección segmentaria del transverso (121, 122, 132) por invasión de su meso pero eso en realidad está evidenciando una gran extensión de la invasión tumoral.

Creemos, resumiendo lo dicho, que la resección sólo está justificada en el cáncer de páncreas en los tumores limitados a la glándula, sin extensión regional, es decir estadio I, y no hemos realizado resecciones en otras circunstancias.

3) Extensión a distancia

Fundamentalmente carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas.

La escasa sobrevida promedio en este estadio no justifica la resección y en algunas circunstancias ni aun una operación derivativa.

III. TACTICA QUIRURGICA

El primer problema a discutir es el de que si vistos los pobres resultados obtenidos en términos de sobrevida por la resección y los riesgos importantes que ella implica, se plantea una operación de derivación de elección o una de resección (cuadro 6).

A pesar de que en los últimos años se ha logrado en base fundamentalmente a una mayor experiencia personal (96) o de centros especializados (122), reducir la morbimortalidad, de la cirugía de resección a cifras muy razonables, los resultados finales en tiempo de sobrevida siguen siendo muy pobres.

En cuanto a mortalidad operatoria destacamos por ejemplo la serie personal de Howard (96) de 17 resecciones consecutivas sin mortalidad; en la serie de Ihse (97) la mortalidad global fue del 23 % que disminuye a 12 % cuando las operaciones fueron realizadas por los cirujanos de mayor experiencia; en 1971 publicamos (139) la serie más extensa en nuestro medio con 13,6 % de mortalidad para las resecciones duodenopancreáticas por cáncer.

En cuanto a tiempo de sobrevida, en una reciente revisión hecha por Moossa (122) de la Clínica Mayo, sobre 19 estadísticas de diferen-

tes autores, se obtuvo una sobrevida promedio de 16,5 meses y una sobrevida de 5 años que osciló entre 0 y 18 %). Esta última cifra nos hace pensar que seguramente han sido incluidos en esas series cánceres periampulares de mucho mejor pronóstico (cuadro 8).

En los cánceres del cuerpo del páncreas las perspectivas son aún más desalentadoras y en la serie de R. Smith (155) sobre 110 cánceres de esa topografía explorados, sólo fueron reseca- dos 8 y la sobrevida promedio fue de 7 meses. En nuestra pequeña experiencia personal ninguno de los cánceres de páncreas reseca- dos sobrevivió más de 2 años.

Por otra parte se ha logrado a veces con operaciones de derivación sobrevidas prolongadas con una menor morbilidad, lo cual llevó a plantear a Crile (41) en 1970 y más recientemente a Shapiro (154) la duda acerca de los beneficios de las operaciones de resección frente a las de derivación. En las publicaciones de estos 2 autores se muestra que las operaciones derivativas con un menor riesgo operatorio logran sobrevidas que a veces sobrepasan a las logradas por la resección o son similares (cuadro 7).

CUADRO 7

CANCER DE PANCREAS

By - pass vs. operaciones de resección

Crile (41) - Shapiro (154)

| Mortalidad | <i>By - pass</i> | <i>Op. resección</i> |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | 4 % | 8 % |
| Sobrevida promedio | 12 m. Máx. 41 m. similar | 6 m. Máx. 22 m. similar |
| Exito de la paliación | Pobre | Pobre |

CUADRO 8

DUODENOPANCREATECTOMIA

R. Smith, 1973 (157)

| Localización del tumor | Nº | Morta- lidad | Sobre- vida 3 a. | Sobre- vida 5 a. |
|------------------------|-----|--------------|------------------|------------------|
| — Duodeno - ampolla | 120 | 2,5 % | 50 % | 35 % |
| — Colédoco distal | 60 | 8,3 % | 36 % | 19 % |
| — Cabeza páncreas | 44 | 20,5 % | 10 % | 6 % |

Sin embargo, en la revisión citada de Moossa (122) la sobrevida promedio de estas operaciones fue sólo de 4,3 meses.

Las estadísticas de Crile y Shapiro están viciadas por el hecho de que les falta documentación histológica y por tanto no tienen confirmación de cáncer ni de su origen pancreático o periampular y es probable que estén incluidos cánceres de esta topografía, que como ya señalamos son de mucho mejor pronóstico (cuadro 8).

Por otra parte, al derivar un cáncer limitado (estadio I) que tiene chance de curación, y mucho más si es un periampular, se condena al paciente a muerte aunque el plazo de sobrevida sea más o menos largo.

Es por ello que la mayoría de los cirujanos aceptan la operación de resección en cáncer de páncreas como una operación de riesgo, muy probablemente paliativa pero capaz de lograr una mejor paliación, sobre todo para el dolor (155) que las operaciones de derivación, aunque hay que señalar que en general estos pacientes no logran reintegrarse a una vida activa (91).

Se acepta también que solamente se plantea esta resección en los estadios I y también pero mucho más discutible en algunos II.

Extensión de la resección pancreática

Las resecciones "tipo", pueden ser: a) segmentarias: duodenopancreatectomía cefálica y pancreatectomía corporocaudal, y b) totales: pancreatectomía total.

Las primeras, que son las más comúnmente usadas en nuestro medio, han sido cuestionadas por las siguientes razones, que por otra parte son argumentos en favor de la pancreatectomía total:

1) Es difícil asegurar que la sección pancreática se hace en tejido sano recordando además que existen cánceres difusos. El 50 % de los pacientes de Hicks (93), por ejemplo, tenían infiltración neoplásica en o alrededor del límite de la resección pancreática de una duodenopancreatectomía standard, hecho que también ha sido corroborado por unos autores (122) y subestimado por otros (9, 155).

2) El hecho demostrado de la frecuencia de la multicentricidad del cáncer pancreático (122); 9 en 58 cánceres de la serie de Ihse (97); el estudio de piezas de resección pancreática por cáncer ha mostrado (122) un alto porcentaje de hiperplasias ductales preneoplásicas sobre lo que ya ha insistido el Dr. Vercelli.

3) La sección del páncreas expone a la siembra local de células contenidas en el líquido pancreático (122). Sin embargo en contra de esta afirmación se contraponen el hecho de que las autopsias de pacientes reseca- dos con pancreatectomías parciales por cáncer de páncreas, sólo muestran en una pequeña proporción cáncer en el remanente pancreático o como siembra local, y sí en cambio múltiples

metástasis abdominales y a distancia como causa de muerte.

4) La pancreatetectomía total favorece la realización del vaciamiento ganglionar, hecho que parece tener no tanta importancia desde que, demostrada la colonización ganglionar, las posibilidades de curación son mínimas (97).

5) La pancreatetectomía total evita la anastomosis pancreatodigestiva cuya falla es la principal causa de muerte en la pancreatetectomía parcial (97, 122), hecho al cual no le dan un valor fundamental autores como R. Smith (155).

6) Para los defensores de la pancreatetectomía total, ésta tiene menor mortalidad operatoria y mejor sobrevida. En la serie de Hicks (93), sobre 116 cánceres de páncreas la pancreatetectomía parcial (duodenopancreatetectomía) tuvo un 18 % de mortalidad contra 9 % de la pancreatetectomía total; esta última tuvo un promedio de sobrevida de 15,4 meses contra 8,5 meses de la duodenopancreatetectomía. En la serie de Ihse (97) se logró una sobrevida de 5 años del 21 % pero que descendía a 25 meses cuando habían ganglios colonizados; esto último confirma lo analizado en el numeral 4.

La pancreatetectomía total está gravada por la secuela metabólica propia del pancreatoprivo que a diferencia del diabético tiene las siguientes características: a) (93, 97) muy sensible a la insulina; b) manejable con pequeñas dosis pero inestable; c) no aparecen en la evolución alejada las complicaciones propias de la diabetes como por ejemplo las vasculopatías.

Pero por otra parte hay que señalar que con cierta frecuencia el cáncer de páncreas se acompaña de diabetes o estados prediabéticos (34-47 % [122]) o éstos aparecen en la evolución probablemente por estenosis de la anastomosis pancreaticodigestiva (93).

Es por todo ello que se nota una tendencia actual hacia la pancreatetectomía total como operación de elección (93, 122, 144, 150). En nuestro medio no hay experiencia con esta operación.

Aparte de las operaciones tipo, se pueden realizar: 1) operaciones "ensanchadas" y "ultrarradicales" a las que se referirá el Prof. Mainetti, y 2) operaciones "económicas" (139) que pueden tener lugar en nuestra opinión sólo en algún tipo de cáncer periampular pero no en el cáncer del páncreas.

La resección pancreática se realizará de preferencia en un tiempo; sin embargo la operación en 2 tiempos mantiene como indicaciones: ictericias prolongadas, angiocolitis, sepsis, falla hepatorenal, o severa enfermedad cardiovascular. Con menor frecuencia, nosotros diríamos excepcionalmente, estos 2 tiempos están condicionados por una estenosis duodenal con obstrucción digestiva alta con gran repercusión hidroelectrolítica. En estas condiciones señaladas la resección en 1 tiempo tiene más alta morbimortalidad que en 2 tiempos (153). Otra situación a considerar es la que cuando el paciente es operado por un cirujano sin experiencia en esta cirugía; en ese caso se aconseja realizar una simple operación de derivación externa biliar (colecistostomía y enviar el enfermo a un centro especializado (122).

Operaciones derivativas

Se plantean las derivaciones biliares, gastroyeyunales y pancreatodigestivas. Las derivaciones biliares son en nuestra opinión operaciones de necesidad y no de elección y realizadas ante el cáncer de páncreas irreseccable por extensión local (estadio II) o a distancia (estadio III). En esta última situación si la diseminación es muy extensa, es discutible el beneficio de estas operaciones salvo que el prurito sea muy intenso.

La mortalidad de estas operaciones no es despreciable y oscila entre 4 - 33 % (cuadro 9) y la sobrevida promedio es de 4,3 meses (122).

CUADRO 9

CANCER DE PANCREAS OPERACIONES PALIATIVAS

| Autor | Nº | Mort. op. | Sobrevida | Año |
|-------------------------|-----|-----------|--------------------|------|
| — Smith, P. E. (156) | 155 | 15 % | 4-7 m. (Mx. 36) | 1967 |
| — Crile (41) | 28 | | 12 m. (Mx. 41) | 1970 |
| — Feduska (58) | 60 | 33 % | 5,8 m. | 1971 |
| — Aston (9) | | | 8,1 m. | 1973 |
| — Block (21) | | 19 % | 5-7 m. | 1974 |
| — Hemreck (91) | | | 5 m. | 1974 |
| — Shapiro (154) | 24 | 4 % | 5 años-0 | 1975 |
| — Brooks (24) | | | 5,8 m. | 1976 |
| — Moossa (122) | 31 | 6 % | < 6 m. | 1979 |

Si se plantea una resección en 2 tiempos, la derivación biliar será aquella que sea la más efectiva para tratar la estasis biliar y la infección pero también la que menos dificulte o interfiera con la resección 2ª.

Tal vez la mejor sea una derivación biliar externa (17) pero si por cualquier razón el paciente no se puede reoperar, quedaría entonces como operación definitiva, siendo entonces una mala solución. Es por ello que creemos preferible, si es posible, una derivación sobre la vía biliar accesoria: colecistoduodeno o colecistogastrostomía (17); otros autores proponen una hepático o coledocoduodenostomía pasando en la resección secundaria por encima de la anastomosis.

Si la vesícula no es utilizable, es posible que la coledocoduodenostomía látero-lateral sea la que menos interfiera con la resección secundaria.

Cuando se plantea la derivación biliar como operación definitiva, la más sencilla es la colecistoyeyunostomía en asa desfuncionalizada (46) pero el abocamiento cístico-coledociano debe ser alto; en esas condiciones es una buena operación solamente si la sobrevida va a ser breve.

Lo mejor es una hepaticoyeyunostomía con asa desfuncionalizada (17, 46) pero hemos visto

largas y buenas sobrevidas con una sencilla coledoco duodenostomía.

La oclusión duodenal ocurre con cierta frecuencia en el cáncer del páncreas (25 %) (17). Los estudios radiológicos preoperatorios y la exploración operatoria pueden ya mostrar una amenaza a la permeabilidad duodenal o una constituida estenosis neoplásica, casos en los cuales es obligatorio el realizar, si no se va a efectuar una resección, una gastroyeyunostomía (17). Muchos autores realizan esta operación en forma sistemática como operación derivativa aún a título profiláctico (10, 122), lo cual es más discutible. Nosotros no la realizamos sistemáticamente como medida profiláctica.

La derivación pancreatodigestiva integrando la triple derivación y con la finalidad fundamental de mitigar el dolor ocasionado por retención pancreática retrotumoral no ha demostrado buenos resultados, probablemente porque ésta no sea la única ni la más importante causa del dolor, y no ha tenido aceptación en nuestro medio.

Para terminar diremos que si la cirugía, sobre todo de resección, ha logrado más largas y mejores sobrevidas, hasta el momento actual no es la respuesta al cáncer de páncreas y la esperanza tal vez deba ser puesta en el diagnóstico precoz mediante los modernos métodos de investigación.

Anatomía patológica de los neoplasmas quísticos

Dr. Jorge Vercelli *

Los verdaderos tumores quísticos del páncreas comprenden clásicamente los cistadenomas y cistadenocarcinomas. Son neoplasias sumamente raras teniendo los cistadenomas una frecuencia aproximada del doble de la de los cistadenocarcinomas que según las series constituyen entre el 0,2 y el 2 % de los tumores del páncreas exócrino (13, 44, 95). Como ya ha sido expresado en este artículo, las series publicadas son heterogéneas debido al escaso número de casos presentados, la ausencia de una clasificación aceptada y las divergencias de nomenclatura anatomopatológicas.

Desde el punto de vista quirúrgico práctico la patología de este grupo de tumores debe tratarse en conjunto, ya que el comportamiento biológico similar de cierto número de casos determina una conducta quirúrgica definida. No se insistirá sobre los elementos expuestos por el Dr. G. Piacenza, remitiéndose este capítulo solamente a aquellos conceptos de anatomía patológica de interés diagnóstico.

I. CLASIFICACION

La escasa frecuencia de estos tumores es motivo de que no exista una clasificación definitiva de los mismos. Uno de los intentos de ordenación más importante es el propuesto por Glenner y Mallory (71) que se transcribe levemente modificado.

Esta ordenación ha sido seguida tácitamente por una mayoría de autores que han publicado casuísticas parciales de cistadenomas o cistadenocarcinomas (14, 45, 52, 95). Recientemente se han publicado dos trabajos que reúnen un total de 75 neoplasias quísticas del páncreas

pertenecientes al A.F.I.P. (34, 35). Se distinguen dos variedades esenciales de tumores quísticos:

a) Tumores quísticos mucinosos. Son tumores grandes, de epitelio cilíndrico alto mucosecretante, con frecuente formación de papilas y alto potencial de malignidad (80 % de los casos).

b) Adenomas microquísticos. Tumores compuestos predominantemente por quistes pequeños, de revestimiento epitelial cuboidal o aplanado, cuyo citoplasma contiene glucógeno y poca o nula mucina. Son característicamente benignos.

Hay acuerdo general de que los neoplasmas quísticos de mayor interés por su potencial malignidad son los de tipo mucinoso (35, 44, 95). De la revisión bibliográfica impresiona que existe un conjunto de neoplasias quísticas a menudo etiquetadas como cistadenomas serosos, que serían homologables a los adenomas microquísticos antes mencionados. De todos modos el presente trabajo se referirá preferentemente a los tumores quísticos mucinosos.

CUADRO 10

CLASIFICACION (MODIFICADA) DE LOS TUMORES QUISTICOS PANCREATICOS (79)

- a) Cistadenomas
- Simples
 - serosos
 - mucinosos
 - Papilares
 - serosos
 - mucinosos
- b) Cistadenocarcinomas

* Profesor Adjunto de Anatomía Patológica. Fac. Med. Montevideo.

II. CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS

Se acepta que los tumores quísticos pancreáticos son de origen ductal. A este origen algunos autores agregan la posibilidad de una génesis a nivel de las células centroacinares que consideran el elemento terminal del sistema ductal pancreático (79). Otros autores sugieren que los cistoadenomas serosos se formarían a partir de las células acinosas del órgano (95).

Con criterio clásico conservaremos la división en cistadenomas y cistadenocarcinomas a los efectos de la descripción.

Los *cistoadenomas* tienen una superficie externa lisa o multinodular, discretamente irregular. Están bien encapsulados siendo perfectamente delimitables del parénquima vecino. A la sección están compuestos por múltiples quistes a menudo pequeños. No existe comunicación macroscópica aparente entre el tumor y los ductos pancreáticos principales. La topografía habitual es a nivel del cuerpo y cola glandular. El parénquima pancreático restante en general no muestra alteraciones. De acuerdo con la presencia o ausencia de papilas se los dividió en una variante simple y otra papilar.

La variante de cistadenoma simple generalmente tiene un contenido amarillento de tipo seroso, a veces con enzimas de filiación pancreática. Histopatológicamente están constituidos por un revestimiento epitelial aplanado, cuboideo o cilíndrico bajo. En general carecen de mucosecreción.

Dentro de los *cistadenocarcinomas* comprenderemos una serie de tumores que tienen como elementos distintivos la frecuencia de la proliferación papilar y la elaboración de moco. Si bien se ha descrito una variante de cistadenoma mucinoso papilar y su contrapartida maligna, preferimos de acuerdo con publicaciones recientes englobar ambas en una descripción unificada.

A pesar de su rareza su interés clínico primordial resulta de su característico crecimiento lento, bajo grado de agresividad con metástasis ocasionales y un pronóstico aceptable luego de la resección completa del tumor (52, 95, 166, 174, 177).

En general se considera que los cistadenocarcinomas asientan de preferencia en la cola y cuerpo del páncreas (14, 44, 45, 52, 133), existiendo sin embargo series donde se les asigna cierta predominancia cefálica (95), y en otras una frecuencia similar para los diferentes sectores de la glándula (177). Son tumores grandes, con un promedio de 12 cm. de diámetro. El peso promedial es de 650 gr. Pueden ser tanto uniloculares como multiloculares. La superficie externa a menudo es lisa, brillante, gris rosada, destacándose la presencia de gruesos vasos sanguíneos que cursan por el espesor de la cápsula (35, 133). En algunas circunstancias la superficie externa presenta brotes tumorales evidentes que orientan al diagnóstico de naturaleza maligna de la afección.

A la sección se aprecia una pared fibrosa densa, de 1 a 20 mm. de espesor con ocasionales focos de calcificación. Las adherencias a estructuras vecinas son raras. Son frecuentes de observar quistes pequeños a lo largo del revestimiento interno del tumor. En el interior de los quistes grandes muy a menudo se aprecia un patrón característico de excrecencias papilares más o menos groseras. El contenido en general es gelatiniforme, castaño oscuro, ocasionalmente con restos necróticos. El tejido pancreático, adyacente al tumor en general es normal.

Histológicamente estos tumores están compuestos por grandes cavidades revestidas por epitelio cilíndrico mucosecretante similar al que recubre los ductos pancreáticos mayores. Las células caliciformes son comunes. En un mismo tumor e incluso en un mismo campo microscópico, la estructura epitelial puede variar desde áreas con epitelio monoestratificado, otras con mucosa poliestratificada hasta llegar al adenocarcinoma invasor. Son características las formaciones papilares. Es común observar áreas francamente carcinomatosas alternando con zonas contiguas de epitelio francamente benigno. Los focos carcinomatosos pueden ser muy ocasionales y escasos. Subyacente al revestimiento epitelial e independientemente de él se encuentra un estroma conectivo que algunos autores han comparado al del ovario (35). Además se aprecian focos de hemorragia, necrosis y calcificaciones múltiples. La pared fibrosa densa que rodea estos tumores muestra gruesos vasos sanguíneos, islotes de Langerhans residuales y grupos de ácinos y ductos más o menos atróficos. El tejido pancreático adyacente no impresiona alterado salvo cierto grado de atrofia. Con técnicas especiales se observan apreciables cantidades de mucina intra y extracelular, no existiendo glucógeno.

III. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

La experiencia ha demostrado que macroscópicamente no existen caracteres definidos por los cuales se pueda diferenciar entre cistadenomas y cistadenocarcinomas mucinosos (95). Salvo los casos que muestran una efracción de la cápsula tumoral por brotes neoplásicos evidentes o aquellos otros que presentan metástasis peripancreáticas en el momento de la exploración quirúrgica, no existen criterios macroscópicos que orienten al cirujano en un sentido u otro. La relación existente entre el cistadenoma mucinoso y el cistadenocarcinoma ha sido destacada por la mayoría de los autores. Se ha documentado frecuentemente la "transformación" de dichos cistadenomas en su contrapartida maligna. A su vez es característico de los cistadenocarcinomas el presentar áreas más o menos extensas de epitelio benigno. Teniendo en cuenta que el foco carcinomatoso puede ser mínimo, el estudio histológico de estos tumores necesariamente implica un muestreo de múltiples fragmentos, pudiendo ser insuficiente en algunos casos tomas de has-

ta diez fragmentos. Existen dos casos publicados en los que fueron necesarios 47 y 66 fragmentos de tejido respectivamente, para lograr demostrar la presencia de un carcinoma. Estos hechos determinan que la biopsia intraoperatoria por aguja sea improcedente para el diagnóstico adecuado de estos tumores. Se prefiere la biopsia por congelación que puede aportar dos datos esenciales.

En primer término certifica la existencia de un verdadero neoplasma quístico, descartando la posibilidad de procesos inflamatorios. En segunda instancia puede afirmar la existencia de un carcinoma cuando la muestra es representativa. La ausencia de carcinoma en los fragmentos examinados no autoriza como se ha visto a descartarlo en forma definitiva. Es imposible y por otra parte injustificado realizar un muestreo intraoperatorio representativo para el adecuado estudio histológico de estos tumores. Todos ellos son en general pasibles de un tratamiento quirúrgico correcto independientemente del diagnóstico histopatológico definitivo. A su vez es esencial evitar la contamina-

cion peritoneal por líquido o fragmentos tisulares en tumores que habitualmente cursan con un pronóstico aceptable.

Existe cierta convicción de que la clasificación de los tumores quísticos pancreáticos en cistadenomas y cistadenocarcinomas es inapropiada. Según algunos autores el crecimiento indolente de estos tumores y el estudio macro y microscópico insuficiente, más que la "transformación maligna" de los mismos, pueden explicar los casos documentados de pasaje de cistadenomas a carcinomas. Ninguno de estos tumores mucinosos puede ser considerado como verdaderamente benigno. En consecuencia deben ser tratados como carcinomas teniendo en cuenta el pronóstico favorable de la afección luego de cirugía radical. Se reserva el término de "cistadenoma" (si se desea continuar usando) a los tumores microquísticos, uniformemente benignos, ricos en glucógeno y carentes de mucina. Para los tumores mucinosos en general se propone la denominación de "neoplasma quístico mucinoso con malignidad evidente o latente" (35).

Diagnóstico operatorio y táctica quirúrgica en los tumores quísticos

Dres. Guillermo Piacenza y Edgardo Torterolo *

Los quistes del páncreas no son frecuentes (172). Dentro de esta patología los tumores quísticos propiamente neoplásicos representan alrededor del 10 % (15, 111). Conocer su existencia y sus características patológicas resulta fundamental en la elección de una conducta terapéutica adecuada. Su pronóstico cuando son correctamente tratados es mejor que para los tumores sólidos del órgano siendo pasibles de curación. Es por lo tanto importante pese a su rareza realizar una revisión total del tema.

LIMITACION DEL TEMA

Consideramos tumores quísticos aquellos de etiología neoplásica. Para situarnos en la patología es necesario ubicarlos dentro de la Clasificación de los Quistes Pancreáticos. Moy-nihan (123), Mahorner y Mattson (115) y posteriormente Cattell y Warren (29), basándose en la etiología los clasifican en:

- 1) Congénitos:
 - a) Enf. Fibroquística;
 - b) Quistes Dermoides;
 - c) Quistes Simples.

- 2) Inflamatorios:
 - a) Seudoquistes;
 - b) Quistes de Retención.
- 3) Post - Traumáticos.
- 4) Parasitarios.
- 5) Neoplásicos:
 - a) Cistoadenoma (CA);
 - b) Cistoadenocarcinoma (CAC);
 - c) Teratomas;
 - d) Raros:

Hemangioendoteliomas.
Leiomiomas.
Rabdomiosarcomas.
Liposarcomas.

Limitamos nuestro estudio a este último grupo dentro del cual el CA y su variedad maligna, el CAC, se destacan netamente. Los Teratomas y las variedades consideradas Raras han sido hallazgos de necropsia y carecen de importancia clínica práctica por su extrema rareza (14, 172, 173).

Sin embargo el conocer las otras posibles formas de quistes pancreáticos facilita al cirujano la identificación correcta de las variedades neoplásicas cuando éstas se presentan y hacen posible la elección de un procedimiento

* Profesores Adjuntos de Cirugía. Fac. Med. Montevideo.

terapéutico correcto. La etiología del quiste condiciona su tratamiento. Es irracional aceptar que un único procedimiento quirúrgico sea útil en todas las circunstancias.

FRECUENCIA

A diferencia de los tumores sólidos cuya frecuencia va en aumento en los últimos años, aproximándose al cáncer gástrico (60, 97), los tumores quísticos (CA y CAC) son excepcionales representando sólo el 1 % de los tumores del páncreas (45, 95).

Malcolm en 1926 (citado en 111) describe el primer CA. En 1971 Lewis y Dormandy (111) recolectan 251 casos en la literatura mundial. Didolkar (52) en 1975 admite que no alcanzarían a 300 los casos registrados hasta la fecha. Trinca (168) recolecta en Argentina hasta 1978 19 casos.

Más baja aún resulta la incidencia del CAC. Hartman (89) en 1891 hace mención al primer caso. Lichtenstein (113) en 1931 reporta el primer caso con confirmación Anátomo Patológica. Hodgkinson (95) revisando la casuística de la Clínica Mayo entre 1928 y 1974 reúne sólo 21 casos con confirmación Anátomo Patológica. Warren (177) en la Clínica Lahey encuentra 17 CAC entre 993 tumores pancreáticos revisados.

En nuestro medio González Leprat y Sanguinetti (74) publican el primer caso de CA. Posteriormente Albo y Piovano (4) publican un nuevo caso de CA de cabeza de páncreas y refieren un segundo caso a topografía caudal no publicado. Bermúdez (18) refiere un caso de CA secundariamente malignizado.

Recientemente Campos y col. (26) publican un nuevo caso de CA de cabeza de páncreas en 1978. Priario (140) en comunicación personal trata un caso de CA de cola de páncreas mediante pancreatectomía distal. En nuestra experiencia sumamos un nuevo caso a localización cefálica no publicado y recolectamos tres casos de CA y CAC tratados por otros cirujanos (B. Delgado, A. Chifflet, J. Castiglioni) con confirmación Anátomo Patológica no publicados.

El total de los tumores quísticos neoplásicos en nuestro país hasta la fecha oscila en los 10 casos de CA y CAC a los cuales se agrega un Leiomiomasarcoma quístico en la revisión del archivo del Hospital de Clínicas.

Dentro de los tumores quísticos el CA es más frecuente que su variedad maligna, el CAC, en una proporción de 2 - 1 (45, 95).

La baja incidencia de estos tumores hace difícil su estudio. Ningún cirujano posee experiencia propia suficiente. Es necesario reunir distintos aportes para obtener conclusiones clínico - terapéuticas valederas.

Predominan en el adulto joven (14). Suelen verse a una edad más precoz que los tumores sólidos. En cuanto al sexo es más frecuente su hallazgo en la mujer que en el hombre en proporción de 9 - 1 (14, 28, 36).

PATOLOGIA MACROSCOPICA

Frecuentemente el diagnóstico de los tumores quísticos es intraoperatorio. El conocimiento de su patología resulta entonces fundamental. Ambas variedades, benigna y maligna, pueden considerarse en conjunto ya que se acepta el origen del CAC en la transformación maligna del CA (25, 71, 141, 145).

Hodgkinson (95) corrobora esta apreciación al afirmar que los 21 casos por él revisados se originaron en CA Papilíferos transformados.

El origen histológico lleva a considerar dos tipos de CA tal cual lo admiten Mozan (124), Campbell (27) y Glenner (71). Por un lado la variedad papilífera o mucinosa de origen en el epitelio ductal con potencial maligno tardío pero frecuente. Por otro lado la variedad no papilífera, serosa o simple de probable origen en el epitelio acinoso que a diferencia de la anterior no degeneraría en formas malignas.

El crecimiento de estos tumores es lento, lo cual los hace compatibles con historias clínicas de larga evolución (14, 111). A su vez el grado de malignidad es bajo en comparación a los otros tumores pancreáticos, siendo las metástasis ganglionares, hepáticas y regionales más tardías (45, 95, 100, 142, 145, 177).

El aspecto macroscópico no permite la individualización de las formas benignas y malignas en ausencia de metástasis ganglionares o infiltración regional. Es pues el estudio histológico de todo el tumor el único que puede afirmar su naturaleza (14, 20, 26, 28, 95, 145).

Es importante destacar las características macroscópicas que pueden orientar al cirujano en el campo operatorio. Estas son:

- a) Tumores bien encapsulados en general, lo cual lo limita de las estructuras vecinas, con paredes gruesas de medio a un centímetro (fig. 12);
- b) Habitualmente multiloculares;
- c) Tamaños que oscilan entre 4 y 25 cm. siendo en proporción los de cabeza más pequeños que los corporocaudales (14, 52);
- d) Su topografía más frecuente es en cola y cuerpo (14, 64, 111) siendo al parecer más frecuente la transformación maligna de los que asientan en la cabeza del órgano (95). Excepcionalmente pueden ocupar toda la glándula (177);
- e) Su contenido es mucinoso, turbio, excepcionalmente hemorrágico;
- f) El tejido pancreático en que asientan es en general normal, elemento éste de gran valor en el diagnóstico diferenciado con otros quistes pancreáticos (fig. 13).

En suma, en la revisión patológica de los tumores quísticos del páncreas, se destacan dos hechos a valorar en la elección del procedimiento:

1º) El CA debe considerarse como una lesión potencialmente maligna. Su benignidad sólo puede afirmarse por el estudio histológico de todo el tejido tumoral.



FIG. 12.—Cistoadenoma de cuerpo de páncreas con su cápsula gruesa que lo delimita de las estructuras vecinas.

2º) El CAC por su biología neoplásica es de baja malignidad. Su criterio de resecabilidad va a ser diferente que para los tumores sólidos y su pronóstico y posibilidad de curación mayor.

CLINICA

La traducción clínica de la patología tumoral del páncreas suele ser vaga e inespecífica. Los tumores quísticos no escapan a esta regla. En un 40 % de los casos permanecen asintomáticos (134), siendo su hallazgo operatorio.

La sintomatología funcional es pobre. Dolor inespecífico, generalmente de leve intensidad, y dispepsia intrincada, son los síntomas más frecuentes (14, 111), insuficientes por sí solos para realizar un diagnóstico.

La ictericia se ve con menos frecuencia, 18 %, con relación a los tumores sólidos. Este hecho tiene su explicación en el predominio de la topografía corporocaudal y en la escasa tendencia infiltrativa de estos tumores (4, 14, 28, 133).

El hallazgo físico más frecuente es la presencia de una tumoración palpable en el hemiabdomen superior en el 80 % de los casos (14). Cuando asientan en la cola del páncreas pueden ser móviles (144) planteando diagnóstico diferencial con una esplenomegalia (113).

La historia clínica suele ser de larga evolución en función del lento crecimiento. Es habitual historias de 20 - 26 meses de sufrimiento con una tolerancia buena en comparación a tumores sólidos que llegan a esos estadios de crecimiento (14, 52, 111).

En ciertas circunstancias la invasión a estructuras vecinas, sector gastroduodenal en particular, puede dar lugar a hemorragias digestivas (27, 146, 164) o estenosis duodenales (107) como formas de presentación.

Se han descrito (111, 167) compresiones de la vena esplénica con hipertensión portal, ascitis y várices esofágicas como forma de inicio.

Otras veces la hemorragia o necrosis intratumoral (92) da lugar a cuadros agudos que

se intervienen de urgencia con diagnóstico de colecistitis aguda, pancreatitis o úlcera perforada.

La diabetes, así como insuficiencias del páncreas exócrino, no han sido significativas (14).

Los métodos paraclínicos habituales, gastroduodeno, colecistografía, colon por enema, urografía de excreción, orientan a la topografía del tumor pero no hacen diagnóstico (14, 52, 153).

En un 10 % de los casos la radiografía simple de abdomen revela calcificaciones, signo de Mondor y Gauget (14, 52, 88, 168), lo cual en nuestro medio puede orientar a un diagnóstico erróneo de hidatidosis.

La arteriografía selectiva al igual que para los tumores sólidos, más que al diagnóstico es útil para conocer la distribución arterial y venosa con miras a la intervención (1, 28, 114, 145).

El advenimiento de la ecografía brinda al cirujano un método más preciso para el diagnóstico de los quistes de páncreas, aunque no absoluto, para su etiología. Forrest y Longmire (60) sobre una serie de 279 tumores pancreáticos refieren resultados positivos en 47 % de los casos.

La tomografía computada abre un nuevo horizonte en el diagnóstico preoperatorio.

En suma, la Clínica y Paraclínica si bien pueden orientar al diagnóstico en general de

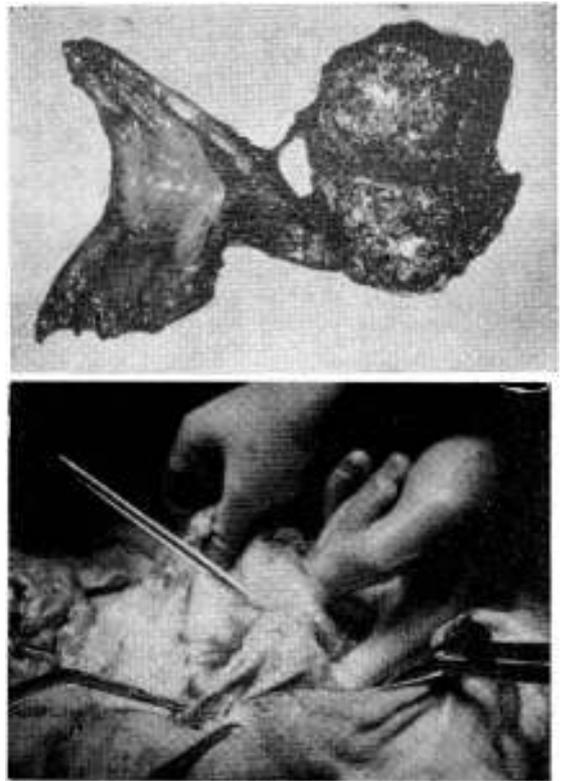


FIG. 13.—Cistoadenoma abierto para observar su contenido mucinoso. Aspecto normal del páncreas remanente.

tumoración pancreático, suelen ser insuficientes para definir su etiología. Es por ello que el diagnóstico de los tumores quísticos es habitualmente un diagnóstico intraoperatorio.

DIAGNOSTICO OPERATORIO

Diversos elementos permiten al cirujano orientarse hacia un diagnóstico correcto permitiendo el empleo de un procedimiento quirúrgico adecuado. Las características macroscópicas de estos tumores, ya enumeradas, deben ser correctamente valoradas.

La falta de antecedentes de empujes de pancreatitis, enfermedad biliar previa o traumatismos, alejan la posibilidad de una patología inflamatoria. A ello se suman la falta de ambiente inflamatorio regional, el aspecto normal del páncreas remanente y la buena limitación del tumor con las vísceras vecinas que permiten al cirujano hacer el diagnóstico diferencial con el pseudoquiste de páncreas (14, 60, 177).

Más difícil es diferenciarlos de los quistes simples. El aspecto unilocular de éstos, su habitual transparencia por lo delgado de su pared y lo límpido de su contenido (75, 118), orientan al diagnóstico (fig. 14).

Los quistes de retención, a diferencia de los CA y CAC, comunican con la vía excretora del páncreas (60). Esto resulta difícil de ser evaluado por el cirujano en el campo operatorio. El aspecto multilocular de los tumores quísticos puede ser aquí el único elemento diferencial.

Los quistes parasitarios por sus propias características suelen reconocerse y no plantean problemas.

En ciertas situaciones los tumores sólidos (adenocarcinomas) pueden presentarse bajo formas quísticas e inducir a errores. Becker (14) destaca tres eventualidades:

- Adenocarcinomas que asientan en una patología quística previa.
- Obstrucción del Wirsung por el tumor y dilatación quística del páncreas distal.



FIG. 14.— Quiste simple de páncreas. Se destaca su pared delgada y translúcida con contenido claro.

- Menos frecuente, necrosis central de adenocarcinomas que llegan a grandes tamaños.

En estas situaciones sólo la histología hace el diagnóstico. El predominio en la topografía caudal puede orientar al diagnóstico de tumor quístico.

Queda por último considerar el diagnóstico diferencial entre CA benigno y CAC. Si bien el crecimiento vegetante de la pared del tumor o la multiplicidad de formaciones papilíferas hacia la luz sugieren malignidad o potencial de transformación maligna, sólo la histología puede hacer el diagnóstico, a menos que la presencia de adenopatías regionales o metástasis hepáticas estén presentes.

A favor del cirujano ambos procesos son posibles de igual conducta terapéutica.

BIOPSIA OPERATORIA

La biopsia intraoperatoria en sus diferentes formas resulta útil para confirmar la naturaleza neoplásica del proceso y diferenciarlo de otras lesiones quísticas (61, 75). Su utilidad es menor frente al diagnóstico diferencial de un CA o CAC. En estas circunstancias el resultado positivo confirma la presencia de un CAC en tanto el resultado negativo no excluye el carácter maligno que, como vimos, puede estar limitado a un sector pequeño del tumor.

TRATAMIENTO

Antes del advenimiento de las técnicas de exéresis pancreática, los casos publicados de tumores quísticos benignos o malignos fueron resueltos mediante marsupialización, drenaje interno o externo (14, 103, 151, 177) con malos resultados. Recidivas tumorales, fístulas pancreáticas de difícil manejo daban un alto índice de morbimortalidad. El carácter multilocular de las formas benignas explicaba para muchos el fracaso del método (52).

El criterio terapéutico cambia radicalmente en los últimos 20 años, a medida que se progresa en la técnica quirúrgica y que se va conociendo mejor la patología tumoral. La exéresis total del tumor pasa a ser el tratamiento de elección. Inciden en ello factores que deben ser destacados.

Cistoadenoma: Su potencial de transformación maligna ha sido demostrado (15, 25, 71, 141, 145, 177). La resección total del tumor es el único procedimiento que garantiza la curación. Además el examen histológico de la totalidad del tumor es necesario para admitir su naturaleza benigna (14, 75, 111).

Existen en la literatura ejemplos de tumores que, resecados en su casi totalidad, dieron origen a procesos malignos a expensas del tejido residual (18, 75, 177).

Cistoadenocarcinoma: Su habitual bajo grado de malignidad y su escasa tendencia infiltrante confiere a estos tumores porcentajes de sobrevida a los 5 años de hasta un 68 % (95,

177). A diferencia de los tumores sólidos la presencia de adenopatías regionales y/o adherencias a estructuras vecinas extirpables, no contraindican su exéresis. El criterio de reseccabilidad debe ser más amplio que aquel que rige los tumores sólidos con expectativa de curación mayor (95).

ELECCION DEL PROCEDIMIENTO

Las mismas directivas quirúrgicas rigen el tratamiento del CA y CAC. La presencia de metástasis hepáticas, infiltración peritoneal extensa, o de los vasos mesentéricos y vena porta, son determinantes de irresecabilidad tumoral y utilización de procedimientos menores (14, 45, 95, 153, 177).

Frente a una lesión extirpable debe considerarse en el balance intraoperatorio:

1º) Topografía del tumor. El mayor predominio de las topografías corporocaudales suele favorecer al cirujano.

2º) El bajo grado de malignidad habitual del CAC permite realizar resecciones parciales más económicas que las que requieren los tumores sólidos con buenos resultados.

Topografía Cefálica

La duodenopancreatectomía cefálica o una pancreatectomía total es el procedimiento de elección (14, 52, 95, 107, 173, 177). Fue utilizada en los dos casos publicados en nuestro medio (2, 7), uno de los cuales se muestra en la fig. 15.

Topografía Corporocaudal

La pancreatectomía distal es el procedimiento indicado asociado a esplenectomía (14, 52, 111) (fig. 16).



FIG. 15.—Cistoadenoma de cabeza de páncreas resuelto por duodeno-pancreatectomía cefálica.



FIG. 16.—Pieza operatoria de cistoadenoma de cola de páncreas. Pancreatectomía distal más esplenectomía.

Cuando por su tamaño el tumor abarca la casi totalidad del órgano, debe recurrirse a una pancreatectomía total (14, 107).

La posibilidad de exéresis locales o parciales en tumores pequeños puede estar justificada con buenos resultados dado el trabajo potencial de crecimiento y malignidad (14).

Becker (14), Hodgkinson (95), Warren (173, 177), autores que registran las series más numerosas, destacan que en general la movilización de estos tumores se hace con relativa facilidad en función de ser bien encapsulados (fig. 17). Su manejo en el acto operatorio debe ser cuidadoso evitando su rotura ya que la efracción de su contenido en la cavidad abdominal implica riesgo de diseminación neoplásica, lo cual empobrece el pronóstico.

Edad y Elección del Procedimiento

Frente a tumores pequeños que no ocasionan sintomatología y que suelen ser hallazgos operatorios durante laparotomías por otra patología debe balancearse en el paciente de más de



FIG. 17.—Cistoadenoma de cuerpo de páncreas fácilmente movilizado de las vísceras vecinas.

70 años la conveniencia o no de recurrir a su exéresis. En efecto, su lento crecimiento, su baja malignidad pueden justificar el abandono de la lesión evitando operaciones que a esa edad ofrecen mayores riesgos y menor tolerancia (52).

PROCEDIMIENTOS PALIATIVOS

El drenaje externo y la marsupialización están contraindicados (107, 177). El drenaje interno, ya sea bajo la forma de una quistogastrostomía, quistoduodenostomía o quistoyeyunostomía, puede tener indicaciones excepcionales en situaciones extremas donde, por su tamaño, el tumor cause molestias que obliguen al cirujano a maniobras de alivio temporario en pacientes de gran riesgo que no estén en condiciones de soportar intervenciones mayores (14). A su vez, cualquier procedimiento de derivación interna, complica y aumenta la morbilidad de una exéresis posterior (52).

Por lo tanto, las conductas paliativas frente a una lesión irreseccable, deben en lo posible limitarse a derivaciones biliodigestivas o gastroyeyunales cuando existen elementos de compresión o biopsia del tumor para confirmar su naturaleza.

RESULTADOS

Por su baja frecuencia ningún centro quirúrgico reúne un número suficiente de casos que permita obtener resultados estadísticos de jerarquía.

De los autores revisados Becker (14) es quien analiza el mayor número de CA, 71 casos seguidos. Su conclusión es objetiva. La curación se obtuvo sólo mediante la resección. La morbilidad queda reducida a las complicaciones operatorias de la cirugía pancreática. En

60 resecciones registra un 2,8 % de mortalidad. Por el contrario fistulas pancreáticas residuales, malignización del tumor, persistencia de síntomas y necesidad de reintervenciones, condenan los malos resultados obtenidos con los procedimientos de marsupialización o derivación interna en los 11 casos restantes.

Hodgkinson (95) en su serie de 21 CAC efectúa resección en 14 con una sobrevida a los 5 años de 68 %. Por el contrario, para el resto de los procedimientos la misma fue del 14 %.

Warren (177) en un total de 17 CAC concluye que los únicos resultados satisfactorios concuerdan con los 7 casos en que la resección fue posible, 4 de los cuales llegan a los 5 años de sobrevida y 3 pasan los 10.

La casuística nacional no reúne un número suficiente de casos como para expresarla en función de porcentajes.

Nos limitamos a enumerar en el cuadro siguiente los procedimientos realizados y sus resultados en los casos recolectados, sólo dos de los cuales fueron publicados (4, 26).

CUADRO 11

Cistoadenomas - Total 7

| | | | | | |
|----------------------|---|-----------------|---|--------|---|
| Exéresis total . . . | 4 | Curación | 3 | Muerte | 1 |
| Exéresis parcial | 1 | Malignización | | Muerte | |
| Quisto- | | | | | |
| yeyunostomía | 1 | Desconocida | | | |
| Quisto- | | | | | |
| duodenostomía | 1 | Buena, a 7 años | | | |

Cistoadenocarcinomas - Total 2

| | | | | | |
|-------------------|---|------------|--|--------|--|
| Quisto- | | | | | |
| yeyunostomía | 1 | Metástasis | | Muerte | |
| Biopsia | 1 | Metástasis | | Muerte | |

Tumores del páncreas endocrino

Dr. Jorge Vercelli *

I. GENERALIDADES

Los tumores pancreáticos endocrinos son poco frecuentes, habiéndose descrito varios tipos. Cada uno produce una o más diferentes hormonas peptídicas. Hasta hace unos años estos procesos se clasificaban según su función en insulino productores y "no funcionantes" (77). Progresivamente se han descrito nuevos productos secretorios y síndromes clínicos por lo que el término "no funcionantes" prácticamente ha perdido su significado original.

Dos orígenes histogénicos diferentes han sido atribuidos a estas neoplasias. El término genérico de tumores insulares implica la concepción de su desarrollo a partir de los islotes de Langerhans (65, 131). Sin embargo existe amplia evidencia que sugiere el origen ductular de estos procesos. Las células precursoras indiferenciadas ("stem cell" multipotentes o nesidioblastos) del sistema ductular pancreático, son las que darían lugar a los tumores endocrinos del órgano con capacidad de producir cualquier secreción hormonal gastrointestinal (40, 105). Esta afirmación se basa en tres hechos. Se acepta en general que en el feto los islotes se originan por brotes derivados del epitelio ductal. En la hiperplasia insular las cé-

* Profesor Adjunto de Anatomía Patológica. Fac. Med. Montevideo.

lulas proliferadas se originan del epitelio ductular. Muchos tumores pancreáticos endócrinos producen hormonas que normalmente no están presentes en los islotes adultos.

Estos conceptos implican que las células productoras de varias hormonas peptídicas están embriológicamente relacionadas. Gran número de investigadores afirman que las células insulares derivan de la neurocresta primitiva. Como consecuencia los tumores que se forman a partir de estos elementos se incluyen en el grupo de los denominados neurocristomas (2, 87, 131 a). Dentro de los neurocristomas y debido a algunas características citoquímicas de las células tumorales, estas neoplasias forman parte del grupo de los apudomas (A.P.U.D., iniciales de una serie de funciones químicas de estas células: "amine", "precursor", "uptake", "decarboxylation"). El origen neurocristal unificado de estos elementos y la posibilidad de proliferar como tumores les otorga un parentesco inmediato con los restantes apudomas del organismo. Todas estas neoplasias disponen de una potencialidad neuroendócrina que les permite elaborar cualquier péptido hormonal o no de los que segrega el resto de la serie (23).

Se puede definir biológicamente un apudoma como un tumor derivado de una célula de la serie A.P.U.D. o sea de origen neuroectodérmico, que segrega una o más hormonas o péptidos de los correspondientes al sistema. Desde el punto de vista histopatológico posee las características citoquímicas de su célula presuntivamente precursora, caracterizada ultraestructuralmente por la presencia de gránulos de almacenamiento de tipo endocrino (3, 131 a).

II. METODOS DE DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

La identificación de los apudomas se basa en el empleo de diversas técnicas histopatológicas que dada la índole de este trabajo serán brevemente enumeradas:

a) En la histología convencional los tumores del sistema A.P.U.D. en general presentan una morfología definida cuando se los estudia con anilinas. A su vez las células tumorales muestran una argirofilia característica, siendo el método de Grimelius el de elección en su demostración (40, 131 a).

b) Empleando técnicas citoquímicas estas neoplasias tienen un alto contenido en alfa-glicerofosfatodeshidrogenasa y esterasas inespecíficas.

c) Tienen la propiedad citoquímica específica de incorporación y decarboxilación de aminas precursoras, hecho que como se vio le ha dado el nombre a la serie. Esta técnica puede ser combinada con la puesta en evidencia de los mismos productos mediante fluorescencia inducida por formalina (FIF), reacción que se conoce como APUD - FIF (55 a, 131 a).

d) La inmunocitoquímica es actualmente la técnica más fiel de diagnóstico. Se fundamenta en la detección de la hormona producida en el citoplasma celular mediante inmunofluores-

cencia o mejor aún por técnicas de marcado de anticuerpos con peroxidasa (40, 79).

e) La microscopía electrónica demuestra los gránulos citoplásmicos secretorios de tipo endócrino que son característicos de estos tumores. No es una técnica específica en cuanto al diagnóstico y tipificación de la variedad de hormona producida por la célula tumoral (105).

III. CONSIDERACIONES GENERALES DE INTERES QUIRURGICO

Los tumores insulares del páncreas tienen una serie de propiedades comunes que tienen una gran importancia práctica y que se ordenan en la tabla siguiente.

CUADRO 12

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS TUMORES DEL PANCREAS ENDOCRINO

1. En general son tumores de pequeño tamaño, muy a menudo menores de 15 mm. de diámetro. Frecuentemente se presentan como tumores múltiples.
2. Crecen muy lentamente siendo de progresión y evolución largas. Su pronóstico en general es mucho mejor que el del carcinoma sólido del páncreas (2, 87).
3. En muchos casos se presentan macroscópicamente como rosados o rojo vinosos debido a la densa revascularización que los caracteriza. Incluso se pueden revelar como hematomas. No tienen una topografía de elección dentro del órgano.
4. Empleando los criterios histopatológicos convencionales es imposible determinar su comportamiento biológico benigno o maligno. No se debe intentar su clasificación biológica por la histología (97, 134). A pesar de que algunos autores consideran de utilidad criterios como la invasión de los espacios perineurales y una franca infiltración vascular, la evidencia indisputable de malignidad de estos tumores solamente se certifica por la presencia de *metástasis* (2, 87, 105).
5. Con cierta frecuencia se asocian con tumores endocrinos de otras topografías constituyendo la denominada adenomatosis endocrina múltiple en sus diversas variantes.
6. La ausencia de un tumor en presencia de una sintomatología clínica evocadora o de una sintomatología clínica evocadora o de resultados de laboratorio significativos, debe motivar la búsqueda de una hiperplasia insular difusa. De todos modos es obligatorio excluir cuidadosamente la presencia de un tumor antes de efectuar aquel diagnóstico, que es exclusivamente microscópico.

De estas consideraciones surge la necesidad de explorar clínicamente en forma completa a estos pacientes ante la posibilidad de que exista una patología endocrina asociada en otros territorios. Es esencial determinar pre-

operatoriamente la topografía exacta del tumor. De otro modo éste puede pasar desapercibido al cirujano actuante debido al ya mencionado reducido tamaño que a menudo presenta. El hallazgo de un neoplasma de este tipo no debe descartar la eventual presencia de otros similares que el cirujano debe buscar exhaustivamente.

IV. DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS TUMORES ENDOCRINOS DEL PANCREAS

A pesar de que algunos discuten el origen neurocristal de las células precursoras de estos tumores (40, 105), la mayoría de los investigadores actualmente los clasifica entre los apudomas. Estos a su vez se han dividido en dos grandes grupos (184):

1. Apudomas ortoendócrinos:
 - a) Tumores que segregan los polipéptidos normales de sus células de origen.
 - b) Tumores que segregan las aminas normales de sus células de origen.
2. Apudomas paraendócrinos:
 - a) Tumores de glándulas endocrinas que segregan hormonas o agentes humorales característicos de otras células o glándulas.
 - b) Tumores originados en órganos o tejidos que usualmente no son considerados de naturaleza endocrina, que segregan hormonas o agentes humorales.

Dentro de los apudomas y siempre que sea posible, los tumores pancreáticos endocrinos deben clasificarse de acuerdo con los síntomas que producen, el tipo de células y la hormona que contienen (105). Incluso en el caso de los numerosos tumores multihormonales, el síndrome clínico habitualmente deriva de la hipersecreción de una sola de ellas. Se tratan a continuación los conceptos anatomopatológicos de mayor interés quirúrgico con respecto a estas neoplasias. Desde ya se destaca que la morfología histológica del proceso no tiene relación con los productos que segrega o con el cuadro clínico del paciente (105).

A) Insulinomas

Son consideradas como apudomas ortoendócrinos (184). Aproximadamente en el 90 % de los casos se trata de tumores únicos. En los restantes enfermos la causa del hiperinsulinismo puede obedecer a la presencia de múltiples adenomas, hiperplasia insular o carcinomas insulares. Cuando se trata de tumores múltiples (8 a 13 % de los casos) se han comunicado hasta 8 insulinomas pancreáticos en un mismo paciente (102). Alrededor del 50 % de los enfermos con tumores múltiples tiene 4 o más insulinomas. Frente a esta situación debe bus-

carse una adenomatosis endócrina múltiple de tipo I o síndrome de Wermer (102, 184).

Tienden a ser tumores pequeños. Entre el 40 y 65 % de los casos de algunas series miden menos de 15 mm. de diámetro. El cirujano debe estar preparado para buscar un tumor de tamaño reducido. Raramente exceden los 50 mm. de diámetro. El tumor más pequeño que se ha comunicado medía 2,5 mm. En general son castaños rojizos por su gran vascularización. Al contrario de lo que se halló inicialmente en series estadísticas reducidas, la topografía de estos tumores muestra una frecuencia similar para las diferentes regiones del páncreas. La cabeza, cuerpo y cola pancreática, respectivamente, son el asiento aproximado de un 30 % de estos tumores. El 3 % se sitúa en el proceso uncinado, lugar donde el diagnóstico y hallazgo del proceso son particularmente difíciles de realizar. Alrededor del 1 a 2 % de los insulinomas son de localización ectópica, hallándose en general en las cercanías del páncreas y en especial a nivel duodenal. En estos casos deben buscarse cuidadosamente en la pared del duodeno, donde pueden confundirse con la papila (94, 162, 175).

Microscópicamente se han descrito varios patrones estructurales en la arquitectura de estos tumores (119, 159). Pueden verse las células ordenadas en cordones en estrecha conexión con los capilares sanguíneos, como se observan en el islote normal. Otras veces adoptan un patrón rosetiforme; o también se aprecia la formación de bandas o trabéculas gruesas. Existe un tipo muy poco diferenciado donde el diagnóstico histológico puede ser difícil. En muchos casos se puede apreciar una mezcla de dos o más patrones estructurales diferentes en el mismo tumor. En algunos casos las hemorragias son marcadas en el seno del proceso. Las técnicas histológicas convencionales para detección de células beta pueden dar resultados muy heterogéneos. La técnica diagnóstica más significativa es la inmunocitoquímica demostrando la presencia de insulina en el citoplasma de las células tumorales. Algunas células pueden mostrar otras hormonas cuando se emplean marcadores adecuados. La microscopía electrónica generalmente revela la presencia de los característicos gránulos densos, que en casos bien diferenciados y correspondientes a insulina, tienen una estructura paracrystalina típica.

Existen algunos casos de adenomatosis insular con hiperplasia e hipertrofia de los islotes que llegan a formar verdaderos microadenomas. Este es un hallazgo más frecuente en la patología pancreática infantil (105, 152).

Los insulinomas tienen un comportamiento biológico habitualmente benigno. Solamente un 16 % de los casos se han comportado como malignos dando metástasis. Los criterios de valoración de la malignidad no son histológicos sino que se basan en el hallazgo de una diseminación tumoral a los ganglios linfáticos regionales e hígado. Son de discutible valor hallazgos microscópicos como la invasión vascular franca y la infiltración de los espacios perineurales (105).

B) Gastrinomas

Por gastrinoma se entiende un tumor que segrega gastrina. Muy a menudo se asocia esta denominación con el llamado síndrome de Zollinger - Ellison (SZE) que no siempre presenta el cuadro clásico completo. Estos tumores se clasifican entre los apudomas paraendocrinos en caso de estar situados en el páncreas. Se han descrito seis lesiones que pueden causar el denominado SZE (94, 131, 184):

1. Adenomas o carcinomas insulares.
2. Hiperplasia de células insulares.
3. Hiperplasia de células G del estómago.
4. Carcinoma de células G.
5. Adenoma o carcinoma duodenal.
6. Adenoma o hiperplasia paratiroidea.

La excesiva producción de gastrina provocada por estas lesiones se acompaña de una hiperplasia de células parietales en la mucosa gástrica. Se observan úlceras duodenales de localización típica en el 74 % de los casos, siendo úlceras múltiples en 10 % de los pacientes.

Según algunos autores se encuentran tumores insulares pancreáticos solitarios en menos del 30 % de los casos de síndrome de ZE (94). Frecuentemente se encuentran tumores múltiples. Son neoplasias de lento crecimiento pero entre el 60 y el 100 % se comportan como malignos (40, 105). Un 13 % de estos tumores se localizan en la submucosa del duodeno.

En el 10 al 40 % de los casos los gastrinomas se asocian a tumores endócrinos múltiples, de los cuales los más frecuentes son los paratiroides.

Las características macro y microscópicas no difieren de las ya vistas para los insulinomas, siendo en general muy similares a los genéricamente denominados carcinoides. Los gastrinomas a menudo se asocian con hiperplasia y neoformación de islotes a partir de los ductos (necroblastosis). Este tipo de hechos puede estar relacionado con una acción trófica de la gastrina sobre el tejido insular (40, 105). Como la hiperplasia insular está frecuentemente asociada con estos neoplasmas, es obligatorio descartar la presencia de gastrinomas antes de atribuir la sintomatología del paciente a una hiperplasia insular aislada.

Los únicos métodos confiables para el diagnóstico seguro de estos tumores son el estudio inmunocitoquímico y la dosificación de gastrina por inmunoensayo del tejido tumoral. Ninguna de las restantes técnicas de la histopatología convencional puede aseverar la existencia de un gastrinoma (40). La microscopía electrónica no es capaz de hacer diagnóstico cuando estos neoplasmas carecen de gránulos típicos tipo célula G.

Los gastrinomas pueden simultáneamente presentar otras hormonas demostrables por inmunocitoquímica, de las que se destacan la insulina, ACTH y glucagón.

C) Síndrome de diarrea acuosa, hipokaliemia y aclorhidria (Verner - Morrison)

Existen aproximadamente 80 casos comunicados de esta entidad (171). La edad promedio

de los enfermos es de alrededor de 50 años. El 65 % de los casos afecta a mujeres. El sustrato anatomopatológico hallado en el 80 % de los pacientes ha sido un tumor insular pancreático de células no beta. Aproximadamente un 40 % de casos evolucionó en forma benigna, otro tanto mostró un comportamiento maligno. En el 20 % restante la lesión era la de una hiperplasia insular. Se documentaron un 10 % de localizaciones en tejidos extrapancreáticos (retroperitoneales). El 80 % de los tumores hallados en el páncreas se encuentran en el sector distal o corporocaudal, la mayoría son mayores de 30 mm. y únicos.

D) Glucagonoma

Se han comunicado unos 50 casos de esta entidad que frecuentemente coincide con un eritema cutáneo migratorio y necrotizante. En general los tumores se han comportado como malignos, hallándose metástasis en el momento de la intervención quirúrgica. Predominan en la porción distal del páncreas, a nivel del cuerpo y cola.

Existen algunos otros tumores insulares y entidades descritas como originadas en el páncreas (somatostatatomas, carcinoides pancreáticos) que no serán analizados debido a su excepcional incidencia.

E) Asociación con síndromes endocrinos múltiples

La adenomatosis endocrina múltiple se presenta como un grupo de síndromes a menudo familiares, de los cuales se han descrito especialmente dos variantes. El síndrome de Sipple o tipo II no está asociado a tumores pancreáticos. En cambio el llamado síndrome de Wermer o tipo I presenta una afectación de las paratiroides (90 % de los casos) consistente en general en una hiperplasia de células principales, tumores pancreáticos insulares (80 % de los casos) que a menudo motivan un SZE, un hiperinsulinismo o un síndrome diarreico en este orden de frecuencia. En un 65 % de los casos se encuentra un adenoma hipofisario funcionante o no (23, 125, 184).

Estas consideraciones remarcan la relación existente entre diferentes apudomas descritos, así como la necesidad del estudio endocrino global de los pacientes portadores de un tumor pancreático insular.

V. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO INTRAOPERATORIO

El diagnóstico preoperatorio de tumor endocrino pancreático se puede realizar actualmente en la mayoría de los casos. La biopsia por congelación intraoperatoria puede ser útil para la confirmación de la naturaleza insular del tumor, para valorar la existencia de metástasis o en el diagnóstico de una hiperplasia de células insulares (insulomatosis difusa). La morfología de estas lesiones es muy evocadora correspondiendo a la de los apudomas en general, lo que posibilita un diagnóstico histopatológico seguro (175).

Cirugía de los insulinomas

Dr. Emilio Etala *

Nos vamos a referir exclusivamente a los insulinomas hipoglucemiantes cuya frecuencia va en aumento, como lo demuestra el trabajo de Stefanini (162). Hay muchos casos de insulinomas hipoglucemiantes que transcurren sin ser diagnosticados en vida, pero que son encontrados en las necropsias. Algunos han transcurrido en forma casi asintomática, otros con síntomas moderados y otros con síntomas severos.

Algunas estadísticas demuestran la existencia de fallecimientos inexplicados que posteriormente en la necropsia se ha podido comprobar que tenían insulinomas hipoglucemiantes. A pesar de todo, existen insulinomas que producen una gran secreción de insulina sin originar síntoma alguno.

En relación a la edad, los insulinomas hipoglucemiantes se han observado en pacientes de un día de vida hasta de 84 años. En nuestra serie de 7 casos de tumores hipoglucemiantes y 2 no funcionantes, las edades oscilaron entre 28 y 66 años. En relación al sexo las estadísticas demuestran que no existen diferencias significativas. En nuestras observaciones sin embargo había 8 mujeres y un solo hombre. Con respecto al tamaño de insulinomas hipoglucemiantes éstos oscilan entre 10 a 20 mm. de diámetro aunque hay casos de diámetros mucho menores como en una de nuestras observaciones que tenía 3 mm. de diámetro, y de diámetros mayores de 30 mm. Los tumores insulares no funcionantes pueden llegar a tener un tamaño mucho mayor, como muestra la fig. 19, debido a que no secretan hormonas pépticas que alteran profundamente el funcionamiento del organismo humano. En la fig. 20 puede observarse un caso de insulinoma hipoglucemiante que estaba localizado en el cuerpo del páncreas y que fue enucleado con muy buen resultado funcional. El color de los insulinomas puede ser pardo azulado, pardo rojizo o rojo oscuro dependiendo esto de la irrigación del tumor. Lo mismo ocurre con la consistencia del tumor. Hay insulinomas con consistencia aumentada en relación al páncreas y otros con consistencia igual y otros con consistencia menor semejante en algunos casos a la consistencia de un coágulo sanguíneo debido a su elevada vascularización.

Los insulinomas hipoglucemiantes determinan una ruptura del equilibrio del mecanismo de regulación de la glucosa. Normalmente el nivel de la glucosa en sangre actúa como regulador de la secreción de insulina. Cuando el nivel de glucemia aumenta se produce un estímulo de la secreción de insulina y la glucemia desciende a su nivel normal. Cuando la glucemia desciende se detiene la secreción de

insulina para permitir que la glucemia se normalice. En los casos de insulinomas hipoglucemiantes esto no ocurre porque hay una ruptura del equilibrio y cuando el exceso de insulina produce hipoglucemia, la insulina, en lugar de detenerse, se sigue secretando y bajando aún más la glucemia, como desconociendo el nivel de la glucemia. La secreción de insulina entonces, se hace autónoma, independiente de la regulación normal de la glucemia.

Está demostrado que existe una falta de relación entre el tamaño y número de insulinomas y su actividad secretoria. Por otra parte la vida media de la insulina es de 7 minutos,



FIG. 19.—Pieza operatoria de una duodenopancreatectomía por tumor insular no funcionante de cabeza de páncreas en una paciente de 28 años de edad con 8 años de evolución postoperatoria excelente.

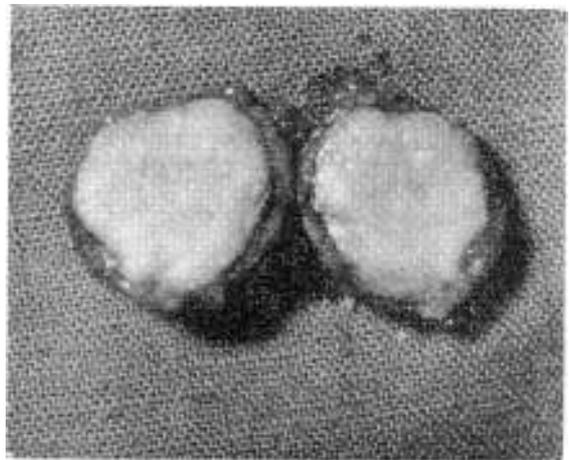


FIG. 20.—Pieza operatoria de un adenoma hipoglucemiante de cuerpo del páncreas de 18 mm. de diámetro. Este tumor fue enucleado. Se muestra la sección del mismo.

* Profesor de Clínica Quirúrgica. Fac. de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina.

de modo que si no se hace el dosaje de insulina en el plasma y de la glucemia en el momento propicio el diagnóstico puede retardarse en forma significativa. También es variable el nivel de la glucemia en los casos de disfunción cerebral porque en la hiperglucemia de los diabéticos la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo queda retrasada en relación a la glucemia mientras que en los casos de hipoglucemias la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo desciende simultáneamente con la glucemia.

Los insulinomas hipoglucemiantes en el 90 % de los casos constituyen un tumor único y en el 10 % pueden existir dos o más adenomas. En nuestros 7 casos de adenomas hipoglucemiantes en seis el adenoma era único y en un caso se comprobó una hiperplasia marcada de las células beta. Todos estos adenomas fueron benignos. En los dos casos de tumores insulares no funcionantes uno era maligno, localizado en la cabeza del páncreas que fue sometido a una duodenopancreatectomía hace 8 años con excelente resultado postoperatorio. El otro localizado en el cuerpo era benigno y por su tamaño fue sometido a una pancreatectomía corporocaudal.

No nos vamos a ocupar de la patología de estos tumores que presentan aspectos muy interesantes porque el Dr. Vercelli ya se ha ocupado de ello en mesa redonda. Sin embargo haremos destacar algunos hechos que tienen trascendencia no solamente en el diagnóstico sino por su valor doctrinario. Nos referiremos en primer lugar a la *microscopia óptica de los insulinomas* para recalcar que los *gránulos* de las diferentes células de los islotes de Langerhans no son visibles con las tinciones comunes y que sólo es posible demostrarlas con tinciones muy especiales mientras que en las células normales los gránulos se demuestran con las tinciones habituales y además la demostración de los gránulos por *inmunofluorescencia* es negativa en los insulinomas siendo positiva en los normales. Sin embargo la estructura química de la insulina es igual en los normales y en los insulinomas, pero su comportamiento biológico es diferente. Hemos tenido oportunidad de estudiar algunos de estos *insulinomas por microscopia electrónica*. La microscopia electrónica permite diferenciar perfectamente los tres tipos celulares de los islotes de Langerhans con sus gránulos de forma, tamaño y densidad electrónica diferente, además del comportamiento de la membrana que rodea a los gránulos. Las *células alfa* contienen gránulos redondeados de elevada densidad electrónica con una membrana adherida al gránulo. Las *células beta* tienen los gránulos en forma de bastones o de formas geométricas o irregulares de menor densidad electrónica que las células alfa con una membrana que está separada del gránulo por un espacio que microscópicamente da la impresión que el gránulo está rodeado de un halo característico. Las *células delta* tienen gránulos más grandes y de baja densidad electrónica. La microscopia electrónica puede demostrar las características específicas de cada célula y es posible seguir por este medio el curso de los

gránulos en el *reticuloendoplásmico*, el pasaje de los gránulos al aparato de *Golgi* y desaparecer a su entrada en la circulación sanguínea. La microscopia electrónica permite comprobar que en los insulinomas existen *células claras* y *células oscuras* y que en estas últimas existe un mayor grado de maduración pues se han segregado los gránulos y hay un contenido pobre en insulina (figs. 21, 22 y 23). Esto demuestra además que en los insulinomas existe una torpeza en la regulación, almacenamiento y producción de insulina.

La sintomatología de los insulinomas está en relación a la brusquedad y la persistencia del descenso de la glucemia, de allí que puedan observarse alteraciones clínicas agudas o crónicas. Las alteraciones pueden afectar el *sistema nervioso central* (neuroglucopenia) produciendo ataques de tipo epileptoide, espasmos musculares, convulsiones, coma. Pueden producir alteraciones del *sistema nervioso simpático* por exceso de catecolaminas y originar sudoraciones profusas, temblor, debilidad general, hambre, etc. y también síntomas en la *esfera psíquica* como desorientación, confusión mental, indiferencia, depresión, etc. Cuando el insulinoma se presenta con cuadro agudo suele confundirse con el ataque epiléptico, que ya hemos mencionado, infarto de miocardio, drogadicción, alcoholismo, tumor cerebral, cuadro de demencia aguda. En una de nuestras observaciones, una enfermera de 54 años de edad que trabajaba en una sala de clínica médica, presentaba un cuadro típico de insulinoma hipoglucemiante y el diagnóstico fue confundido sucesivamente por epilepsia, cuadro vascular cerebral, infarto de miocardio y alcoholismo



FIG. 21.—Microscopia electrónica de un caso de insulinoma hipoglucemiante que permite observar las diferentes células insulares con sus gránulos característicos.

agudo hasta que se le extrajo sangre en uno de los ataques en que la glucemia dio 0,20 gr.

La *triada de Whipple* todavía tiene vigencia y es el primer paso en el diagnóstico. En el

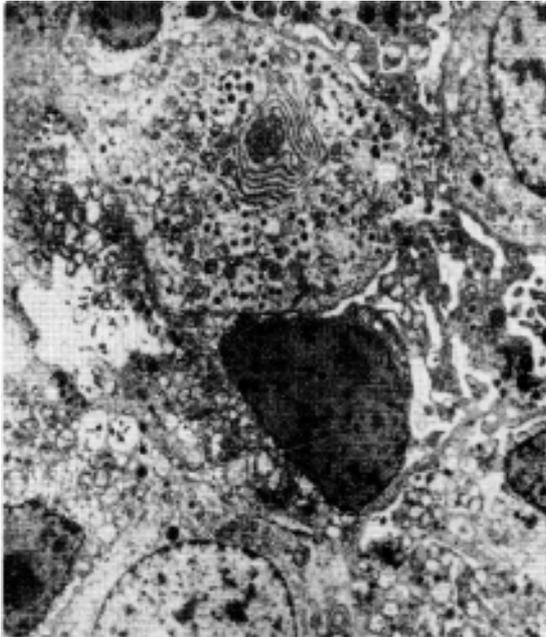


FIG. 22.—Microscopia electrónica de un insulinooma en la que se puedan observar las células claras y células oscuras, el reticuloendoplásmico y el proceso de granulacion.

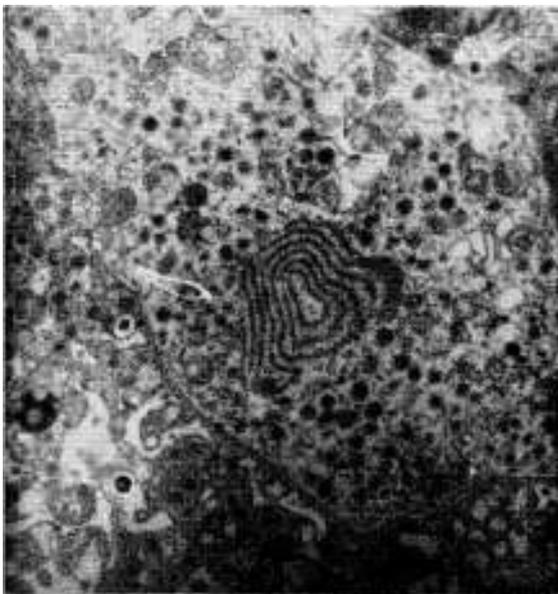


FIG. 23.—Microscopia electrónica en la que se puede observar el reticuloendoplásmico y la desaparición de los gránulos en la circulación sanguínea.

90 % de los casos de insulinoomas hipoglucemiantes el diagnóstico puede hacerse con relativa facilidad pero en el 10 % el diagnóstico suele ser muy difícil debiendo recurrirse a diferentes estudios que sucintamente describiremos. La triada de Whipple si bien es útil no es suficiente para el diagnóstico definitivo, pues la triada de Whipple puede aparecer también en un tumor mesenquimático hipoglucemiante. Es importante el *dosaje de glucosa simultáneamente* con el de *insulina sérica inmunorreactiva* en el momento apropiado, como hemos dicho, ya que pasado ese momento los dosajes pueden ser perfectamente normales y pasar inadvertido el diagnóstico. Es importante la *relación glucemia - insulina inmunorreactiva*. Debe existir un descenso de la glucemia simultáneamente con un ascenso de la insulina inmunorreactiva; si esta discrepancia no existe no es posible hacer el diagnóstico de insulinooma hipoglucemiante. La *relación glucemia - insulina menor de uno es absoluta para el diagnóstico*.

A veces es necesario recurrir al *ayuno prolongado de 48 - 72 horas* para provocar la sintomatología hipoglucémica. En el 90 % de los casos el *ayuno prolongado es positivo para el diagnóstico*, recomendándose el dosaje seriado de glucemia e insulina, debiendo el paciente estar internado para evitar daño cerebral por la hipoglucemia.

La *prueba de la tolbutamida* con dosaje simultáneo de insulina y glucosa suele ser muy útil en casos difíciles, pero tiene algunos inconvenientes. El *dosaje de proinsulina*, que es precursora de la insulina, se la encuentra elevada en los pacientes con insulinooma y es de importancia en los casos dudosos (102). También es importante para el diagnóstico la inyección intramuscular de *insulina de pescado* o *prueba de Turner y Johnson*, que evita el ayuno prolongado. En las personas normales 30' a 60' después de la inyección de insulina de pescado, la insulina sérica desciende. En los pacientes con insulinoomas la insulina sérica no desciende, es decir que no actúa como factor supresivo. *Ambas insulinas se pueden dosar perfectamente por ser inmunológicamente diferentes*.

Hecho el diagnóstico de la existencia de un insulinooma es sumamente útil determinar su localización, cosa que puede realizarse por medio de la *angiografía selectiva y superselectiva del páncreas*. Estos tumores son muy vascularizados y la imagen angiográfica es de una mancha característica de los tumores hipervascularizados. Esto es sumamente útil para el cirujano por facilitar la búsqueda del insulinooma. Sin embargo el resultado de la angiografía selectiva es diferente en los diversos centros donde se la practica. Hay centros que hablan de un 30 % de resultados positivos y otros de un 85 % de resultados positivos. En Argentina el Dr. Julio Salvidea, que tiene una gran experiencia en angiografías, ha obtenido un resultado de 83 % de positividad. En uno de nuestros casos de 3 mm. de diámetro la angiografía selectiva fue de suma utilidad para localizar el tumor, ya que no era vi-

sible ni palpable y se procedió a la resección del páncreas para realizar cortes seriados sin haber podido demostrar la presencia del adenoma que fue certificada por el patólogo por microscopía coincidiendo con la angiografía (figs. 24 y 25). En algunos centros se está realizando la técnica de Ingemansson (97 a), que resulta efectiva en la localización preoperatoria de los insulinosomas. Esta técnica consiste en una cateterización de las venas *esplénica y mesentérica superior*, realizada en forma transcutáneo-hepática, pudiéndose determinar por el dosaje de glucemia e insulinemia de la vena mesentérica superior (cabeza del páncreas) y de la vena esplénica (cuerpo y cola del páncreas) la localización del tumor. La sangre extraída de lugares conocidos permite determinar la localización en forma bastante aproximada.

El tratamiento de los insulinosomas hipoglucemiantes es quirúrgico. — Siempre que sea posible debe hacerse la *enucleación* del tumor. En otros casos, es necesario recurrir a la *resección pancreática*. Es necesario realizar una buena incisión abdominal que permita una exploración completa y detallada del páncreas para encontrar el insulinooma. En algunos casos el hallazgo es fácil, en otros (insulinosomas ocul-



FIG. 24.— En esta fotografía puede observarse la técnica de la palpación del páncreas para buscar los insulinosomas. Para ello es necesario seccionar el peritoneo del borde inferior y del borde superior del páncreas.

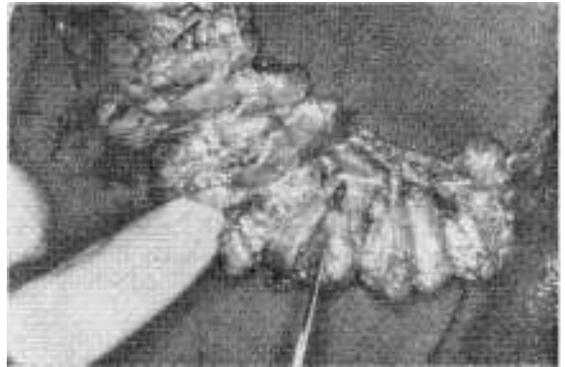


FIG. 25.— Fotografía operatoria de un caso de insulinooma hipoglucemiente oculto. Por la palpación no fue posible encontrarlo. Se están realizando secciones seriadas del páncreas con el objeto de tratar de observar la presencia del tumor. En algunos casos esto es positivo. En otros, como en el presente caso, el hallazgo fue hecho por el patólogo por microscopía.

tos) es sumamente difícil. La exploración debe hacerse en la cabeza y *processus uncinatus*, cuerpo y cola del páncreas. Se debe seccionar el peritoneo del borde superior e inferior del páncreas para permitir una palpación correcta (fig. 24). También deben explorarse las zonas donde puede haber tejido pancreático heterotópico. Aunque haya sido encontrado un adenoma no debe dejarse de explorar todo el páncreas. El hallazgo debe hacerse en la primera operación pues sabemos las dificultades que existen cuando debe encontrarse un insulinooma en una reoperación. Es indispensable que el patólogo esté presente en la sala de operaciones, que participe de la inquietud del cirujano y que practique la biopsia por congelación, único procedimiento que puede certificar la presencia de un insulinooma.

A veces el cirujano saca un tumor que resulta un ganglio linfático o un nódulo de pancreatitis esclerosa. Si el adenoma ha podido ser identificado se hace la enucleación del mismo. Si después de una prolija exploración de todo el páncreas no se ha podido identificar el adenoma, debe volverse a explorar con toda paciencia todo el páncreas, comenzando por la cabeza que es el sitio más difícil de palpar y es además el más difícil de diagnosticar por la angiografía selectiva. Si el adenoma no ha podido ser identificado a pesar de la prolija exploración, se debe realizar una resección corporocaudal del páncreas y por cortes seriados se trata de identificar el adenoma (fig. 25). A veces la identificación sólo se puede hacer por la microscopía como el caso que hemos referido anteriormente de un adenoma de 3 mm. de diámetro y en otro caso de una hiperplasia de las células beta como se muestra en la fig. 26. En los casos de hiperplasia difusa no realizamos una resección pancreática mayor del 80 %.

Hemos dicho que identificado el tumor se hace su enucleación pero hay casos en que por la obesidad del paciente, la localización pro-

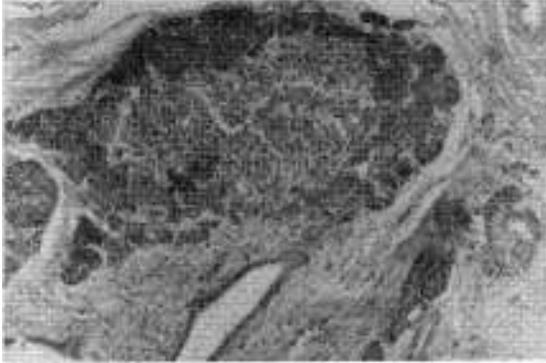


FIG. 26.—Microscopía óptica de un caso de hiperplasia de células beta de los islotes de Langerhans. Esta paciente fue sometida a la resección del 80 % del páncreas dejando solamente parte de la cabeza. La evolución alejada fue muy buena.

funza del adenoma (intraparenquimatoso) o adenomas posteriores o de la cola, o cuando existe más de un adenoma, es necesario recurrir a la resección pancreática. Cuando el tumor de cuerpo está muy profundamente situado, su enucleación puede dejar una herida del conducto pancreático y su consecuencia una fistula pancreática, por lo que es más conveniente en esos casos practicar una resección del páncreas.

Los adenomas de la cabeza deben enuclearse. Este es el procedimiento aconsejado. A veces, sin embargo, la extirpación del adenoma puede lesionar el conducto de Wirsung. En esos casos es conveniente realizar una anastomosis entre el páncreas y la pared posterior del estómago (gastropancreatoanastomosis mínima de Léger) para evitar la fistula pancreática (fig. 27). Excepcionalmente deberá recurrirse en casos de adenomas a una pancreatectomía total.

La sala de operaciones debe estar preparada para realizar el monitoreo de la glucemia en forma seriada antes de la extracción del adenoma o resección pancreática y posteriormente con el objeto de observar la elevación de la glucemia en los casos de enucleación o resección pancreática.

Este procedimiento creemos que es sumamente útil a pesar de que no da resultados en el 100 % de los casos. A veces después de la extirpación del adenoma la glucosa sube mucho y hemos tenido necesidad de inyectar insulina cuando la glucemia ha sobrepasado los 4 gr./%.
El resultado del tratamiento quirúrgico de los adenomas es muy bueno cuando se lo ha realizado antes que haya producido daño irreparable del sistema nervioso.

El resultado del tratamiento quirúrgico de los adenomas es muy bueno cuando se lo ha realizado antes que haya producido daño irreparable del sistema nervioso.



FIG. 27.—Fotografía operatoria de un caso de adenoma de la cabeza del páncreas en el momento que se lo está enucleando, pudiéndose observar el espacio profundo que queda en el parénquima. En estos casos debe investigarse la indemnidad del conducto de Wirsung. En caso de lesión del mismo puede hacerse una pancreatogastrostomía mínima.

Pancreatectomía ensanchada

Dr. J. M. Mainetti *

El cáncer de páncreas es frecuente, difícil de diagnosticar y casi imposible de curar. Esto se debe, primero, a la situación topográfica que tiene el páncreas. En segundo lugar, al hecho de que estos tumores no tienen cápsula, y tercero, a su tamaño. De todas maneras, lo más importante es la ubicación. El páncreas está situado en un mediastino abdominal supramesocólico posterior, en la zona celiaca, contra

la aorta, la vena cava inferior, el canal torácico y, además, cabalga sobre el eje venoso portomesentérico.

La cirugía del páncreas es más una cirugía vascular que glandular. Los registros de tumores dan para el cáncer del páncreas sobrevividas de 1 % a los cinco años, esto es para el carcinoma indiferenciado. Cuando se trata de cistoadenocarcinomas o de tumores del órgano insular el pronóstico a los cinco años puede subir a un 15 %.

Además, los tumores del páncreas en apenas un 10 % son operables con los métodos convencionales. Ya desde 1950 Evans y Ochsner (56 a)

* Profesor de Clínica Quirúrgica. Fac. de Ciencias Médicas de la Universidad de La Plata, Argentina.

y otros (1, 116, 116 a), demostraron que la duodenopancreatectomía cefálica, que es la operación clásica, no es una operación oncológica para el cáncer de la cabeza del páncreas, porque en la mayoría de los casos el tumor está cabalgando el eje portomesentérico. Además, porque los linfáticos del páncreas corren sobre el eje portomesentérico, el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior. Sólo los pequeños tumores periampulares situados en una región estratégica, el confluente biliopancreático digestivo, pueden manifestarse muy rápidamente con ictericia cuando tienen menos de dos centímetros de diámetro y están enquistados, están bien separados del eje portomesentérico. Estos tumores pequeños y estratégicamente situados pueden curarse con la duodenopancreatectomía cefálica. La experiencia mundial demuestra un 15 a 20 % de curaciones de cinco años para ese tipo de tumor. Todos los demás andan mal.

Entonces hay que hacer algo para mejorar los resultados de la duodenopancreatectomía cefálica. Extender la duodenopancreatectomía al cuerpo del páncreas y hacer una duodenopancreatectomía total no resuelve el problema porque lo importante, lo que hace la inoperabilidad y la incurabilidad en estos tumores es la invasión de ese mediastino retroperitoneal y sobre todo al elemento más importante, que es el eje venoso portomesentérico. Todos los tumores mediastinales tienen mal pronóstico. Hemos mencionado el páncreas en la estadística de tumores, 1 % de curaciones a los cinco años.

Con el esófago pasa lo mismo: 3 %, y el pulmón, 6 %. Entonces, o hay que abandonar la cirugía y no hacerles nada a estos enfermos, o hay que tener un espíritu optimista y buscar de hacer algo para mejorar los resultados de la cirugía.

Ya hemos dicho que con la duodenopancreatectomía total no se resuelve sino muy parcialmente el problema; en efecto, no mejoran los resultados estadísticos alejados. Entonces, en el Memorial Hospital de New York el doctor Fortner, que es uno de los continuadores de Pack, introdujo una operación que le llama duodenopancreatectomía regional (62, 63). Esta es una operación que extirpa en monoblock el páncreas con todo ese ambiente mediastinal supramesocolónico. La operación se comienza movilizándolo el cuerpo del páncreas desde la izquierda, el bazo, se pasa por encima de la cápsula de Gerota del riñón, se limpia la vena renal izquierda, se limpian los ganglios que hay por debajo de la vena renal izquierda, se esqueletiza la aorta y la cava inferior, se esqueletiza el tronco celíaco y la mesentérica superior, quedando en el "aire" los elementos anatómicos. Cuando estos tumores están muy próximos y/o adheridos al tronco venoso mesentérico porta, entonces en esta operación se reseca el eje portomesentérico. Se extirpa el eje portomesentérico en una extensión de cinco o seis centímetros (fig. 28).

Toda esta operación de extirpar el eje portomesentérico se había hecho antes. Hubard (96 a) la había hecho, pero los resultados eran malos. Estas operaciones terminaban siempre mal, por-

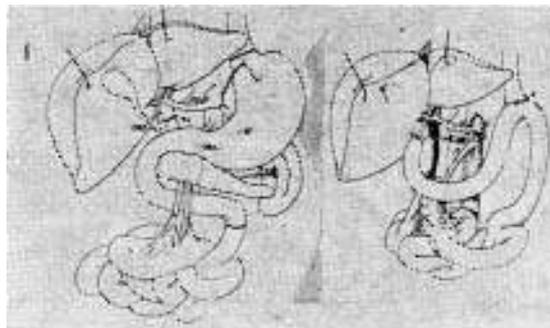


FIG. 28.— Pancreatectomía regional tipo I. Incluye: duodenopancreatectomía y gastrectomía total con esplenectomía más resección de la porta. A la derecha se ve la reconstrucción.

que se colocaba un puente venoso o protésico entre la porta y la mesentérica superior. Todos los casos y en esto tenemos también experiencia— terminaron con trombosis de la vena porta y muerte postoperatoria. Entonces, el secreto de la operación consiste en hacer una anastomosis término-terminal portamesentérico superior.

En esta operación también se saca la cólica media, se liga en su origen y se reseca. También se reseca el mesocolon dejando sólo la arcada bordeante, es decir, el colon queda después en el aire, sin mesocolon y no sufre necrosis porque está irrigado por las anastomosis que vienen de la cólica izquierda superior y de la cólica derecha.

Para poder hacer la anastomosis término-terminal de la porta con la mesentérica superior, hay que mover la raíz del mesenterio. Es decir, en esta operación se moviliza todo el colon derecho y toda la raíz del mesenterio. De esta manera, que es como un injerto, se lleva para arriba todo el intestino delgado, y la brecha venosa se cierra con una anastomosis término-terminal.

A esta operación en monoblock que extirpa todo el duodeno-páncreas con la vena mesentérica superior y parte de la porta, Fortner (62) la llama operación tipo I.

La otra operación, la duodenopancreatectomía total, sin extirpación del eje venoso, es la tipo O. La otra variante, de duodenopancreatectomía regional tipo II (fig. 29), es la que además de extirpar el eje venoso portomesentérico extirpa el tronco celíaco. En estos tumores, la infiltración se mete sobre el tronco celíaco, toma el plexo solar, los ganglios semi-lunares.

En la pancreatectomía regional tipo II se hace un puente vascular con una prótesis desde la aorta hacia la arteria hepática y hacia la arteria mesentérica superior, y se reseca el tronco celíaco, se limpia todo.

Entonces, en el momento actual hay tres tipos de duodenopancreatectomía regional para tratar el cáncer de páncreas, porque los otros procedimientos no son adecuados. Uno es el tipo O, que no reseca la vena; el tipo I reseca

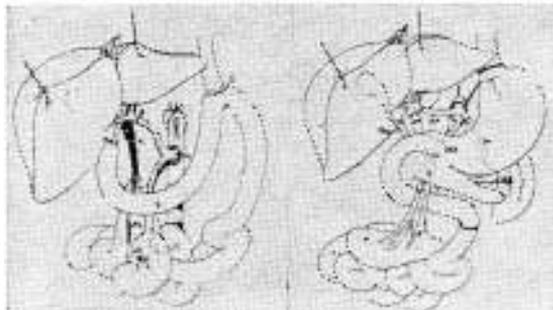


FIG. 29.— Pancreatectomía regional tipo II. Se agrega la resección del tronco celiaco. A la derecha se ve la prótesis bifurcada de dacrón sustituyendo el tronco celiaco y la arteria mesentérica.

la vena, y el tipo II reseca la vena y también la arteria. Esta es una cirugía que, desde el punto de vista oncológico está bien hecha, bien indicada. Los casos del doctor Fortner hasta el año pasado, prácticamente hasta ahora, eran más o menos treinta. Casi todos eran enfermos que ya habían sido operados y considerados en otros sitios inoperables. Les puedo decir que estas operaciones que son largas, se hacen muy despacito, con toda tranquilidad, sin apuro. La reanimación intraoperatoria es extraordinaria, de manera que el enfermo está once horas en la mesa de operaciones y muchas veces sale mejor que cuando entró. Al día siguiente, he visto a los enfermos sentados en la cama, por el tipo de reanimación que esos

enfermos tienen. La mortalidad operatoria en esa institución, porque lógicamente el que hace una operación de esta naturaleza necesita una institución que lo proteja, no ha aumentado mucho, un 10 % u 11 %. Y los resultados paliativos los ha duplicado o triplicado, en algunos casos.

Esto es todo lo que les puedo decir. He recogido experiencia en seis duodenopancreatectomías totales tipo I, antes de conocerlo a Fortner, con interposición. Todos los míos fueron muy bien atendidos pero están todos muertos. También en las dos últimas operaciones, que he realizado bien, con duodenopancreatectomía regional tipo Fortner, pero he fracasado. Ha sido así porque lógicamente no he tenido el soporte indispensable y he operado enfermos mucho más graves que los que he visto operar a Fortner. En muchos de estos enfermos he hecho, además de duodenopancreatectomía total, una gastrectomía total y en algunos colectomías subtotales. Pero estoy seguro de lo siguiente: mis enfermos murieron de trombosis porque no fui lo suficientemente eficaz al hacer la anastomosis veno-venosa, tardé mucho pues encontré problemas, y tuve mucho tiempo de clampeado venoso.

Pero en los casos que vi operar a Fortner el clampeo de la porta y la anastomosis duró, en uno quince minutos, y en el otro dieciocho minutos.

Para hacer este tipo de operaciones hay que tener una institución detrás, pero es una nueva puerta abierta en el problema del tratamiento del cáncer de páncreas.

RESUME

Tumeurs du pancréas

Au point de vue du diagnostic préopératoire, l'emploi de nouveaux procédés d'étude permet, de nos jours, le diagnostic préopératoire en un pourcentage très élevé de cas; mais on n'a pas encore réussi à établir le diagnostic précoce du cancer du pancréas, ne pouvant pas, par exemple, détecter des tumeurs trop petits.

On insiste sur la nécessité de parvenir au moins au diagnostic cytologique préopératoire avant d'entreprendre une résection d'une morbidité élevée: L'endoscopie permet, dans de nombreux cas, l'obtention d'un matériel cellulaire des conduits, et de nos jours, on propose la ponction transcutanée du tumeur, guidée par l'échographie ou la tomographie calculée, avec de très bons résultats et peu de risques.

Les études sur les marqueurs du tumeur continuent d'évoluer et d'être en révision. Mais, jusqu'à présent, leur valeur fondamentale est basée sur la détection de métastases ou de récidives postopératoires.

Le diagnostic intraopératoire s'appuie sur les aspects macroscopiques du tumeur et son étendue lésionnelle possible, tout en analysant la valeur de la biop-

sie extemporanée des tumeurs solides, kystiques et endocrines. Quant à ces derniers, il est bien difficile d'établir le diagnostic, étant donné que les critères histologiques conventionnels de malignité ne servent pas à déterminer leur comportement biologique.

Au point de vue du traitement chirurgical, malgré les séries publiées lors de bons résultats obtenus avec des opérations de dérivation, la plupart des auteurs tendent à employer la résection, pour le cancer du pancréas, en tant que procédé d'élection, en existant une tendance à la pancréatectomie totale et très peu d'enthousiasme pour les opérations ultraradicales.

Au point de vue des résultats, de la chirurgie de résection, la morbidité est descendue à des chiffres très raisonnables fondamentalement sur la base d'une plus grande expérience; mais les derniers résultats par rapport aux temps de survie sont encore très pauvres, en particulier pour ceux des cancers du corps du pancréas; on doit estimer des survies de quelques mois.

S U M M A R Y

Pancreatic Tumors

New study procedures have rendered preoperative diagnosis possible in a very high number of cases. The early diagnosis of pancreatic cancers, however, is as yet to be achieved and current procedures do not, permit detection of small-size tumors.

Cytologic diagnosis is considered essential before undertaking a resection procedure with a high morbidity-mortality risk. Endoscopy permits ductal cell material collection in a high percentage of cases, while tumor transcutaneous puncture, guided by ecography or computed tomography, has achieved good results with low risk.

Tumor labeling continues to be developed and revised, but so far its fundamental value resides in the detection of metastasis or postoperative recurrences.

Intraoperative diagnosis is based on macroscopic aspects of tumor and potential extension of lesion. The analysis of extemporaneous biopsy of solid, cystic and

endocrinous tumors, reveals that diagnosis is particularly difficult in the latter case since conventional histologic criteria of malignancy proves ineffectual in determining their behaviour.

Surgical treatment. Notwithstanding published series in which good results have been obtained with derivations, the majority of authors are inclined, in the case of pancreatic cancers, towards resection as an election procedure, there is a tendency towards total pancreatectomy but few favour ultraradical surgery.

Results indicate that morbidity resulting from resection surgery has been brought down to highly reasonable figures, mostly due to greater experience. Nonetheless final results in survival time are still exceedingly poor, particularly when tumor involves pancreatic head, in which case it is measure in months only.

BIBLIOGRAFIA CONJUNTA

1. ABRAMS RM, BERANBAUM ER and NGO UL. Angiographic studies of benign and malignant Cistoadenoma of the Pancreas. *Radiology*, 89: 1028, 1967.
2. ACKERMAN LV and BUTCHER H. Pancreas and periampullary region. En: *Surgical Pathology*. 4th ed. St. Louis. Mosby, 1968.
3. ACOSTA W. Apudomas. En: *Curso de Perfeccionamiento para Postgraduados en Patología Médico-quirúrgica*. Montevideo. Universidad de la República, 1976.
4. ALBO M, PIOVANO S, CARDOZO T. Cistoadenoma de Páncreas. *Cir Uruguay*, 3: 384, 1973.
5. ANDERSEN B, HANKE S, NIELSEN SA, SCHMIDT A. The diagnostic of pancreatic cyst by endoscopic retrograde pancreatography and ultrasonic scanning. *Ann Surg*, 185: 286, 1977.
6. ARNESJO B, STORMBY N and AKERMAN M. Cytodiagnosis of pancreatic lesions by means of fine needle biopsy during operation. *Acta Chir Scand*, 138: 363, 1972.
7. ARTIGAS V y PUIG LA CALLE J. Orientación pancreatográfica peroperatoria. *Congrés Societe Internationale de Chirurgie*, 219, Bruxelles. Imprimerie Medical et Scientifique, 1965, p. 297.
8. ASNAES S and HOHANSEN A. Duodenal exfoliative cytology. Duodenal drainage smears after stimulation with secretin. *Acta Pathol Microb (Suppl.)*, 212: 11, 1970.
9. ASTON SJ and LONGMIRE WP Jr. Management of the pancreas after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*, 179: 322, 1973.
10. ASTON SJ, LONGMIRE WP Jr. Pancreaticoduodenal resection: twenty year's experience. *Arch Surg*, 106: 813, 1973.
11. ATKINS AR, IRIBELL TD, FLETCHER WS. A ten year study of carcinoma of the pancreas. *Am Surg*, 43: 660, 1977.
12. BACHRACH WH, BIRSNER J, ZENSTARK JL. Pancreatic scanning. A revue. *Gastroenterology*, 63: 890, 1972.
13. BAYLOR S and BERG J. Cross Classification and Survival Characteristics of 5,000 cases of Cancer of the Pancreas. *J Surg Oncol*, 5: 335, 1973.
14. BECKER W, WELSH R and PRATT H. Cystadenoma and Cystadenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg*, 161: 845, 1965.
15. BELL ET. Carcinoma of the pancreas. I. A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases. II. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus. *Am J Pathol*, 33: 499, 1957.
16. BLACKSTONE MO, COCKERHAM L, KIRSNER JB and MOOSSA AR. Intraductal aspiration for cytodagnosis in pancreatic malignancy. *Gastrointest Endosc*, 23: 145, 1977.
17. BERGSTRAND O, AHLBERG J, EWERTH S, HELLERS G and HOLMSTRÖM B. A retrospective study of carcinoma of the pancreas with special reference to the results of surgical treatment. *Acta Chir Scand (Suppl.)*, 482: 26, 1978.
18. BERMUDEZ O. Citado en discusión (26).
19. BERMUDEZ O, DELGADO B, ETALA E, GARCIA CAPURRO R, GREZZI R, MAINETTI JM, PRADERI R y PRADINES J. Cirugía del páncreas. *Cir Uruguay*, 41: 1, 1971.
20. BILTON JL, SADDAWI ND, SAIGAL KP and RAM MD. Papillary Cystoadenoma of the Pancreas. *Ohio State Med J*, 70: 236, 1974.
21. BLOCK WSM. Periampullary carcinoma. *Arch Surg*, 108: 539, 1974.
22. ROLANDE R. The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol*, 5: 409, 1974.
23. BONFILS S. General approach to fundamental and practical problems. *Clin Gastroenterol*, 3: 477, 1974.
24. BROOKS JR, CULEBRAS JM. Cancer of the pancreas: palliative operation. Whipple procedure o total pancreatectomy? *Am J Surg*, 131: 516, 1976.
25. BURK LM and HILL RP. Papillary Cystoadenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg*, 136: 883, 1952.
26. CAMPOS N, OLIVERA D, BERGALLI L, LUKSENBURG J y PRADINES J. Cistoadenocarcinoma de la Cabeza del Páncreas. *Cir Uruguay*, 48: 84, 1978.
27. CAMPBELL JA and CRUICKSHANK AH. Cystoadenoma of the Pancreas. *J Clin Path*, 15: 432, 1962.
28. CAREY LL. The Pancreas. St. Louis. Mosby, 1973.
29. CATTELL RB and WARREN KW. Surgery of the Pancreas. Philadelphia W. B. Saunders, 1953.
30. CERJOWSSON B, LIVINSTONE E, SPIRO H, CAUCER. Pancreatic adenoma in children. Current Surgical Management. *J Pediatric Surg*, 13: 591, 1978.

31. CHILD ChG, FRY WJ. Estado actual de la pancreatomectomía. *Clin Quir North Am* (Octubre), 1692, 1353.
32. COHEN GF. Early diagnosis of pancreatic neoplasms in diabetics. *Lancet*, 2: 267, 1965.
33. COLLINS J, CRAIGHEAD J and BROOKS J. Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. *N Engl J Med*, 274: 599, 1966.
34. COMPAGNE J and OERTEL JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen rich cystadenomas). A clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol*, 69: 289, 1978.
35. COMPAGNO J and OERTEL JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol*, 69: 573, 1978.
36. CORNES JS and AZZOPARDI JG. Papillary cystoadenocarcinoma of the Pancreas. *Brit J Surg*, 47: 139, 1959.
37. COTTON PB and KIZU M. Endoscopic Pancreatography and Pure Pancreatic Juice. En: Jerzi Glass G. B.: *Progress in Gastroenterology*. Grune - Stratton. New York, San Francisco, London, III: 967, 1977.
38. COTTON PB, BRITTON K, HASRA DK and Co. Is pancreatic isotope scanning worthwhile? *Br Med J*, 1: 282, 1978.
39. COUTSOFIDES T, MENDONACA N, DHBATA HR. Carcinoma of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*, 186: 730, 1977.
40. CREUTZFELDT W, ARNOLD R, CREUTZFELDT C and TRACK N. Pathomorphologic, Biochemical and Diagnostic Aspects of Gastrinomas (Zollinger-Ellison Syndrome). *Hum Pathol*, 6: 47, 1975.
41. CHILE G Jr. The advantages of by-pass operations over radical pancreateoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*, 130: 1049, 1970.
42. CUBILLA A and FITZGERALD P. Pancreas Cancer. I Duct adenocarcinoma. A Clinical-Pathologic Study of 380 Patients. En: *Pathology Annual*. Appleton - Century - Crofts. New York. S. Sommers and P. Rosen, 1978, vol. 13, part. 1, p. 241.
43. CUBILLA A, FORTNER J and FITZGERALD P. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer*, 41: 880, 1978.
44. CUBILLA A and FITZGERALD P. Classification of pancreatic cancer nonendocrine. *Mayo Clin Proc*, 54: 449, 1979.
45. CULLEN PK, REMINE WH and DAHLIN DC. A clinicopathological study of cystadenocarcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 117: 189, 1963.
46. DELGADO B, PRADERI R, CRESPO L. Las anastomosis biliodigestivas con asa desfuncionalizada. *Rev Cir Uruguay*, 37: 96, 1967.
47. DELGADO B, PRADERI R, ORMAECHEA C. Cáncer de la ampolla de Vater. *Día Méd Urug*, 35: 3, 1968.
48. DELGADO B y ZAGIA M. Biopsia del páncreas. *Día Méd Urug*, 37: 858, 1970.
49. DELGADO B. El diagnóstico operatorio de la pancreatitis crónica. *Prensa Méd Argent*, 60: 559, 1973.
50. DELGADO B. Tratamiento quirúrgico de las pancreatitis crónicas. Tesis Profesorado Cirugía. Montevideo, 1971.
51. DIAMOND D and FISHER B. Pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*, 55: 363, 1975.
52. DIDOLKAR MS, MALHOTA Y, HOLYOKE ED and ELIAS EG. Cystoadenoma of the Pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 140: 925, 1975.
53. DREILING DA, NIEBURGS HF and JANOWITZ HD. The combined secretin and cytology test in the diagnosis of pancreatic and biliary tract cancer. *Med Clin North Am*, 44: 801, 1960.
54. ELIAS EG. Carcinoma of the pancreas. *Arch Surg*, 98: 138, 1969.
55. ENDO Y, MORU T, TAMURA H and OKUDA S. Cystodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration under direct vision, using duodenal fiberscope. *Gastroenterology*, 67: 944, 1974.
56. ERANKÖ O. The practical demonstration of catecholamines by formaldehyde-induced fluorescence. *J Roy Micr Soc*, 87: 259, 1967.
56. EVANDER A, YHSE I, LUNDERQUIST A, TYLEN U, AKERMAN M. Percutaneous Cystodiagnosis of carcinoma of the pancreas and bile duct. *Ann Surg*, 188: 90, 1978.
- 56a. EVANS BP, OCHSNER A. The gross anatomy of the lymphatics of the human pancreas. *Surgery*, 36: 177, 1954.
57. FARCIC A, DELGADO B e IRAOLA ML. Cáncer pancreático difuso. Derivación por pancreato - gastrostomía. *Cir Uruguay*, 49: 62, 1979.
58. FEDUSKA NJ, DENT TL and LINDENAUER SM. Results of palliative operations for carcinoma of the pancreas. *Arch Surg*, 103: 330, 1971.
59. FITZGERALD P, FORTNER J, WATSON R et al. The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. *Cancer*, 41: 868, 1978.
60. FORREST JF, LONGMIRE WP Jr. Carcinoma of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*, 189: 129, 1979.
61. FORSGREN L, ORELL S. Aspiration cytology in Carcinoma of the Pancreas. *Surgery*, 73: 38, 1973.
62. FORTNER JC. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*, 73: 307, 1973.
63. FORTNER JG, KIN DK, CUBILLA A, TURNBULL A, PAHNKE LD, SHILS ME. Regional pancreatectomy: in block pancreatic, portal and lymph node resection. *Ann Surg*, 186: 42, 1977.
64. FRANCILLON J, VIGNAL K, DE ROUSSARDS JP et LESBROC F. A propos d'un cas de Cystadenoma du Pancreas. *Lyon Chir*, 64: 436, 1969.
65. FRANTZ VK. Tumors of the Pancreas. En: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington. Ed. A. F. I. P., 1959, Section VII, Fasc. 27 and 28.
66. FRAS I et al. Comparison of psychiatric symptoms in carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am J Psychiat*, 123: 1553, 1967.
67. GAMBILL E. Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. A study of 26 cases. *Mayo Clin Proc*, 46: 3, 1971.
68. GELDER F, REESE C, MOOSLAR and HUNT R. Studies on an oncofetal antigen, Poa. *Cancer*, 42, 1635, 1978.
69. GILSDORF RB and SPANOS P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreateoduodenectomy. *Ann Surg*, 177: 332, 1973.
70. GLENN F and THORBJARNARSON B. Carcinoma of the pancreas. *Ann Surg*, 159: 945, 1964.
71. GLENNER GG and MALLORY GK. The Cystoadenoma and related non functional tumors of the Pancreas. *Cancer*, 9: 980, 1956.
72. GOLDSTEIN HM, ZORNOZA J, WALLACE S, ANDERSON JH, BREE RL, SAMUEL BI and LUKEMAN J. Percutaneous fine needle aspiration. Biopsy of pancreatic and other abdominal masses. *Radiology*, 123: 319, 1977.
73. GOMEZ FERRER F, RUIZ J, CARBONELL AC. Anastomosis biliodigestivas. *World Cong Col Int Chir Digest*, 5th, 2: 363, 1978.
74. GONZALEZ LEPRAT JA y SANGUINETTI CM. Cistoadenoma de Páncreas. *An Fac Med Montevideo*, 43: 177, 1958.
75. GREZZI R. Procesos Quísticos en tácticas y técnicas quirúrgicas del Páncreas. *Cir Uruguay*, 41: 30, 1971.
76. GUDJONSSON B, LIVINSTONE E, SPIRO H. Cancer of the pancreas. Diagnostic accuracy and survival statistics. *Cancer*, 42: 2494, 1978.
77. GUILLET M, CHORVAT G, KIEFFER A, ROZENBAUM A, WEIL F et CAMELOT G. Les adénomes langerhansiens volumineux non sécrétants. *Revue de la littérature*. *J Chir*, 112: 347, 1976.
78. GUMERMAN LW. Nuclear medicine studies in the diagnosis of diseases of the liver, pancreas and spleen. *Surg Clin North Am*, 55: 427, 1975.
79. GOULD V, MEMOLI V, CHEJFEC G and JOHANSENSEN J. The APUD cell system and its neoplasms. Observations on the significance and limitations of the concept. *Surg Clin North Am*, 59: 93, 1979.
80. GUDJONSSON B, LIVSTONE E and SPIRO H. Cancer of the pancreas. Diagnostic accuracy and survival statistics. *Cancer*, 42: 2494, 1978.
81. GULLICK HD. Carcinoma of the pancreas. A review and critical study of 100 cases. *Medicine*, 38: 47, 1959.
82. HAAGA JR and ALFIDI RJ. Precise biopsy localization by computed tomography. *Radiology*, 118: 603, 1976.

83. HAAGA JR and ALFIDI RJ. Scanning of the pancreas. *Radiol Clin North Am*, 33: 367, 1977.
84. HAAGA JR, REICH N. Pancreas in computed tomography of abdominal abnormalities. St. Louis. C. B. Mosby, 1978.
85. HANCKE S, HOLM HH and KOCH F. Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. *Surgery*, 140: 361, 1975.
86. HAUBRICH W and BERK J. Tumors of the pancreas. I Medical aspects of exocrine tumors. En: Bockus H. ed. Gastroenterology. Philadelphia. Saunders, 1976, v. 3, p. 1102.
87. HAUBRICH W and BERK J. Tumors of the pancreas. III Medical aspects of endocrine tumors. En: Bockus H. ed. Gastroenterology. Philadelphia. Saunders, 1976, v. 3, p. 1130.
88. HAUNKOHL RE and MELAMED A. Cystoadenoma of the Pancreas. A report of two cases showing calcification. *Am J Roentgenol*, 63: 234, 1950.
89. HARTMAN M. Kystes du Pancreas. *Rev Chir*, 11: 409, 1891.
90. HATFIELD ARW, SMITHIES A, WILKINS R and LEVI AJ. Assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and pure pancreatic juice cytology in patients with pancreatic disease. *Gut*, 17: 14, 1976.
91. HEMRECK AS, THOMAS CY, IV FRISEN SR. Importance of pathologic staging in the surgical management of adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Am J Surg*, 127: 653, 1974.
92. HESS W. Enfermedades de las Vías Biliares y del Pancreas. Barcelona. Científico Médica, 1968, p. 166.
93. HICKS RE, BROOKS JR. Total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*, 133: 16, 1971.
94. HIGGINS GA. Pancreatic islet cell tumors: insulinomas, gastrinoma and glucagonoma. *Surg Clin North Am*, 59: 131, 1979.
95. HODGKINSON DJ, REMINE W and WEILAND L. A clinicopathologic study of 21 cases of pancreatic cystadenocarcinoma. *Ann Surg*, 188: 679, 1978.
96. HOWARD JM. Pancreatocystoduodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality. *Ann Surg*, 168: 629, 1968.
- 96a. HUBARD TB. Carcinoma of the head of the pancreas: resection of the portal vein and porta caval shunt. *Ann Surg*, 147: 935, 1158.
97. IHSE I, ARNESJO B and BENGMARK S. Total Pancreatectomy for Cancer. *Ann Surg*, 186: 675, 1977.
- 97a. INGEMANSSON S, LUNDERQUIST A, LUNDQUIST L et alii. Portal and pancreatic vein Catheterization with Radioimmunologic Determination of Insulin. *Surg Gynecol Obstet*, 141: 705, 1905.
98. INGRAM DM, SHEINER H and SHILKIN K. Operative biopsy of the pancreas using the trucut needle. *Aust NZ J Surg*, 48: 203, 1978.
99. ISIKOFF MB and GUTER M. Imagines of the upper part of the abdomen. *Surg Gynecol Obstet*, 149: 2, 1979.
100. JOHNSON RR. Cystoadenocarcinoma of the Pancreas with Staged Pancreatoduodenectomy. *N Y State J Med*, 74: 865, 1974.
101. KALSER M, BARKIN J, REDEHAMMER D. Circulating carcino embryogenic antigen in pancreatic carcinoma. *Cancer*, 42: 1468, 1978.
102. KAPLAN E and LEE CH. Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am*, 59: 119, 1979.
103. KENNARD HE. Papillary Cystoadenocarcinoma of the Pancreas. *Surgery*, 9: 65, 1941.
104. KOZUKA S, SASSA R, TAKI T y col. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. *Cancer*, 43: 1418, 1979.
105. LARSSON LI. Endocrine pancreatic tumors. *Hum Pathol*, 9: 401, 1978.
106. LEACH WB. Carcinoma of the pancreas. A clinical and pathologic analysis of thirty-nine autopsied cases. *Am J Pathol*, 26: 333, 1950.
107. LEFAUCHER C. Cystoadenocarcinome pancreatique de siege cephalique revele par une stenose duodenale a propos d'un cas traite par duodenopancreatectomie. *Chirurgie*, 99: 466, 1973.
108. LEGER L. Surgical contrast visualization of the pancreatic ducts. *J Int Coll Surg*, 2: 285, 1951.
109. LEGER L et BREHANT J. Chirurgie du pancreas. Paris. Masson, 1956.
110. LEMON HM and BYRNES WW. Cancer of the biliary tract and pancreas. Diagnosis from cytologic of duodenal aspirations. *J.A.M.A.*, 141: 254, 1949.
111. LEWIS A, DORMANDY J. Cystoadenoma of the Pancreas. A report of two cases. *Br J Surg*, 58: 420, 1971.
112. LIANG-CHE Tho, CHIA-SING HO, MICHAEL J, MCLOUGHLIN and MCHATTIE J. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the pancreas. Cytodiagnosis of pancreatic carcinoma. *Acta Cytol*, 22: 215, 1978.
113. LICHTENSTEIN L. Papillary Cystoadenocarcinoma of the Pancreas. Case report with notes on Classification of Malignant Cystic Tumors of Pancreas. *Am J Cancer*, 21: 542, 1934.
114. MACKIE CR, LU CT, NOBLE HG and COOPER MK. Prospective evaluation of Angiography in the Diagnosis and Management of Patients suspected of having Pancreatic Cancer. *Ann Surg*, 189: 11, 1979.
115. MAHORNER HR and MATSON H. Etiology and pathology of Cysts of the Pancreas. *Arch Surg*, 22: 1018, 1931.
116. MAINETTI JM. Duodenopancreatectomia oncológica. *Arg Gastr*, 6: 133, 1969.
- 116a. MAI ETTI JM. Cancer de Pancreas. *Quirón*, 7: 29, 1976.
- 116b. MAINETTI JM. Surgery of the Pancreatic Cancer. En: Thatcher. Advances in Medical Oncology. Research and Education. Vol. 9, Digestive Cancer. Oxford. Pergamon, 1979.
117. MANTERO M, GOLUBOFF R, ANAVITARTE E, ARRUTI C y TORRES D. Cáncer de páncreas en el niño. *Cir Uruguay*, 42: 440, 1972.
118. MAÑANA J y GILARDONI F. Quiste verdadero del Páncreas Cefálico. *Bol Soc Cir Uruguay*, 33: 42, 1962.
119. MARTIN ED and POTET F. Pathology of the endocrine tumors of the GI tract. *Clin Gastroenterol*, 3: 511, 1974.
120. MILLER JR, BAGGENSTOSS A and COMFORT MW. Carcinoma of the pancreas. Effect of histological type and grade of malignancy on its behaviour. *Cancer*, 4: 233, 1951.
121. MONGE JJ, JUDD ES and GAGE RP. Radical pancreatoduodenectomy: a 22-year experience with complications, mortality rate and survival rate. *Ann Surg*, 160: 711, 1964.
122. MOOSSA AR, LEWIS M and MACKIE C. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Mayo Clin Proc*, 54: 468, 1979.
123. MOYNIHAN BGA. Mesenteric Cysts. *Ann Surg*, 26: 1, 1897.
124. MOZAN AA. Cystoadenoma of the Pancreas. *Am J Surg*, 81: 204, 1951.
125. NORTON J, FROOME L, FARRELL R and WELLS S. Multiple endocrine neoplasia type IIB. The most aggressive form of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am*, 59: 109, 1979.
126. OSNES M, SERCK-HANSEN A and MYREN J. Endoscopic Retrograde Brush Cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts. *Scand J Gastroenterol*, 10: 829, 1975.
127. OLSEN JH. Duodenal exfoliative cytology. Iagnosis of cancer of duodenum, pancreas and biliary tract by exfoliative cytology. *Scand J Gastroenterol* (Suppl.), 9: 105, 1971.
128. OSCARSON J, STORMBY N and SUNDGREN R. Selective angiography in fine-needle aspiration cytodiagnosis of gastric and pancreatic tumors. *Acta Radiol Diag*, 12: 737, 1972.
129. PAITRE F, LACAZE H y DUPRET S. Práctica anatomocirúrgica ilustrada. Barcelona. Salvat, 1936, I, 326.
130. PARKASH O. Carcinoma of Pancreas. A Study Based on Autopsy Data from 1928 to 1972 in Vienna, Austria. *Digestion*, 13: 137, 1975.
131. PEARCE AGE. The endocrine cells of the GI tract: origins, morphology and functional relationships in health and disease. *Clin Gastroenterol*, 3: 491, 1974.
- 131a. PEARCE AGE. Neurochristopathy, neuroendocrine pathology and the APUD concept. *Z Krebsforsch*, 84: 1, 1975.
132. PI-FIGUEIRAS J. Cáncer del páncreas. Técnica de la cirugía de exéresis. *Congrés de la Societe International de Chirurgie*, 21^o, Bruxelles. Imprimerie Medicale et Scientifique, 1965.
133. PIPER CE, RENINE WH and PRIESTLEY JT. Pancreatic Cystoadenomata. *J.A.M.A.*, 180: 642, 1962.

134. PIQUINELA JA. Quiste recidivado del Páncreas. Pancreatectomía del cuerpo y cola. *Bol Soc Cir Uruguay*, 29: 28, 1958.
135. PIZZAROSSA C, MAÑANA G y MAEDO N. Tumores primitivos del páncreas. Presentado en Soc. Anatomía Patológica Montevideo. 23-V-1979 (Inédito).
136. PLIAN MB and REMINE WH. Further evaluation of the total pancreatectomy. *Arch Surg*, 110: 506, 1975.
137. POSADA OR. Carcinoma primitivo del páncreas. Monografía. Montevideo, 1968 (Inéditas).
138. POTET F. Anatomie-histologie du pancréas et classification anatomo-pathologique sommaire des tumeurs. *Rev Prat*, 19: 2843, 1969.
139. PRADERI R, ORMAECHEA C y DELGADO B. Duodenopancreatectomía cefálica. *Cir Uruguay*, 41: 298, 1971.
140. PRIARIO SC. Comunicación personal.
141. PROBSTEIN JC and BLUMENTAL H. Progressive Malignant degeneration of a Cystoadenoma of the Pancreas. *Arch Surg*, 81: 683, 1960.
142. RASK MP. Cystoadenocarcinoma of the Pancreas. Report of a case. *Acta Chir Scand*, 138: 735, 1972.
143. REUBEN A, COTTON PB. Endoscopic retrograde colangiopancreatography in carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 148: 179, 1979.
144. REMINE WH, PRIESTLEY JT, JUDD ES and KING JN. Total pancreatectomy. *Ann Surg*, 172: 595, 1970.
145. RIBET M, WURTZ A, MORTIER F and HOUCKE M. Cystoadenomas et Cystoadenocarcinomas du Pancreas. *Chirurgie*, 98: 736, 1972.
146. ROSENBAUM H, CONOLLY PJ and CLINIE ARW. Pancreatic Cystoadenoma with intestinal hemorrhage. *Am J Roentgenol*, 90: 735, 1963.
147. ROSEN RG, CARRET M and AKA F. Cytologic diagnosis of pancreatic cancer by ductal aspiration. *Ann Surg*, 167: 427, 1968.
148. ROSS D. Cancer of the pancreas. A plea for total pancreatectomy. *Am J Surg*, 87: 20, 1954.
149. SATO T, SAITOH Y, KOYAMA K, WATANABE K. Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and the perempullary region. *Ann Surg*, 168: 876, 1968.
150. SATO T, SAITOH Y, NOTO N and MATSUNO S. Follow-up studies of radical resection for pancreaticoduodenal cancer. *Ann Surg*, 186: 581, 1977.
151. SAWYER KC, SPENCER JR and LUBCHENCO AE. Proliferative Cysts of the Pancreas. *Ann Surg*, 135: 549, 1952.
152. SAZBON L, REISSENWEBER N, PRIARIO J y GRINO E. Hiperplasia insular funcionante. *Rev Cir Uruguay*, 36: 312, 1966.
153. SCOTT BEALL M, DYER GA and STEPLENSON Jr E. Disappointments in the management of patients with malignancy of pancreas, duodenum and common bile duct. *Arch Surg*, 101: 461, 1970.
154. SHAPIRO TM. Adenocarcinoma of the pancreas: statistical analysis of biliary by-pass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg*, 182: 715, 1975.
155. SMITH R. Pancreatectomy for cancer of the pancreas. The results. *Conarès de la Societe Internationale de Chirurgie*, 219, Bruxelles. Imprimerie Medicale et Scientifique, 1965.
156. SMITH PE, KREMENTZ ET, REED RJ and BUFKIN WJ. An analysis of 600 patients with carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 124: 1288, 1967.
157. SMITH R. Progress in the surgical treatment of the pancreatic disease. *Am J Surg*, 125: 143, 1973.
158. SMITH EH, BARTRUM RJ, CHANG LC, D'ORSI CJ, LOKICH J, ABBRUZZESE A and DANTONO J. Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance. *N Engl J Med*, 292: 825, 1975.
159. SOGA J and TAZAWA K. Pathologic analysis of carcinoid. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer*, 28: 990, 1971.
160. SOMMERS S, MURPHY S and WARREN S. Pancreatic duct hyperplasia and cancer. *Gastroenterology*, 27: 629, 1954.
161. SPJUT HJ and RAMOS AJ. An evaluation of biopsyfrozen section of the ampullary region and pancreas: a report of 68 consecutive patients. *Ann Surg*, 146: 923, 1957.
162. STEFANINI P, CARBONI M and PATRIASSI N. Surgical treatment and prognosis of insulinoma. *Clin Gastroenterol*, 3: 697, 1974.
163. STOJANOVIC VK et VUJADINOVIC BV. A propos du traitement chirurgical des cancers du pancreas. *Congrès de la Societe Internationale de Chirurgie*, 219, Bruxelles. Imprimerie Medicale et Scientifique, 1965.
164. SWANSON GE. A case of Cystoadenoma of the Pancreas studied by selective Angiography. *Radiology*, 81: 592, 1963.
165. TAXY JB. Adenocarcinoma of the pancreas in childhood. Report of a case and review of the English language literature. *Cancer*, 37: 1508, 1976.
166. TEPPER J, NARDI G and SUIT H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer*, 37: 1519, 1976.
167. TRAPNELL DH. Cystadenoma of the Pancreas. *Br J Surg*, 41: 574, 1954.
168. TRINCA S. Cistoadenoma Pancreático. *Jrensa Méd Argent*, 58: 1339, 1971.
169. TYLEN V. Accuracy of angiography in the diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Acta Radiol Diag*, 14: 449, 1973.
- 169a. TYLEN U, AENESJÖ B, LINDBERG LG, LUNDERQUIST A and AKERMAN M. Percutaneous biopsy of carcinoma of the pancreas guided by angiography. *Surg Gynecol Obstet*, 146: 737, 1976.
170. VIOLA ALLES A. Cáncer de páncreas. Experiencia de los últimos 10 años. *Cir Uruguay*, 49: 3, 1979.
171. VISSER P and FRIESEN SR. Uncommon tumors of the APUD system. *Surg Clin North Am*, 59: 143, 1979.
172. WARREN KW and BAKER AL. Procedimientos quirúrgicos de elección en el Tratamiento de los Quistes Pancreáticos. Práctica Quirúrgica Clínica Lahey. Buenos Aires. Benades, 1966.
173. WARREN KW, ATHANASSIADES S, FREDERICK P and KUNG G. Surgical treatment of Pancreatic Cysts. Review of 183 cases. *Ann Surg*, 163: 886, 1966.
174. WARREN KW. Tumors of the pancreas. II Surgical aspects of exocrine tumors. En: Bockus, H. ed. *Gastroenterology*. Philadelphia. Saunders, 1976, v. 3, p. 1122.
175. WARREN KW. Tumors of the Pancreas. IV Surgical aspects of endocrine tumors. En: Bockus, H. ed. *Gastroenterology*. Philadelphia. Saunders, 1976, v. 3, p. 1150.
176. WARREN KW, BRAASCH JW and THUM CW. Carcinoma of the pancreas. *Surg Clin North Am*, 48: 601, 1968.
177. WARREN KW and HARDY K. Cystadenocarcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 127: 734, 1968.
187. WARREN KW and KAMER SJ. The periampullary region, body and tail of the pancreas, external biliary system, gallbladder and liver. En: Nealon, T. F. ed. *Management of the patient with cancer*. Philadelphia. Saunder, 1976, p. 454.
179. WARREN KW, MCDONALD WM and VEIDENHEIMER MC. Trends in pancreatic surgery. *Surg Clin North Am*, 44: 743, 1964.
180. WEINGARTEN L, GELB A and FISCHER M. Dilemma of pancreatic ductal carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 71: 473, 1979.
181. WARREN KW, CATTELL RB, BLACBURN JP, NORA PF. A long-term appraisal of pancreatic duodenal resection for periampullary carcinoma. *Ann Surg*, 155: 653, 1962.
182. WEBSTER DJT. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: A clinical study in a district general hospital. *Br J Surg*, 62: 130, 1975.
183. WEIDENHILLER S, FLUEGEL H and ROSCH W. Abrasive cytology of the pancreatic and biliary duct in man. *Endoscopy*, 7: 72, 1975.
184. WELBOURN RB. Current status of the Apudomas. *Ann Suro*, 185: 1, 1977.
185. WILLIS RA. *Pathology of Tumours*. London. Butterworths, 1967, p. 445.