

Cirugía derivativa más radioterapia intraoperatoria y externa en el carcinoma de páncreas localizado e irresecable

E. Balén, J.A. Cienfuegos, F. Pardo, J. González, V. de Villa, J.L. Hernández-Lizoáin, J. Torramadé, G. Zornoza, J. Voltas y F.A. Calvo

Departamento de Cirugía General y Servicio de Radioterapia. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Presentamos una serie de 25 casos de carcinomas de páncreas localmente avanzados e irresecables, sin metástasis a distancia, tratados con cirugía derivativa, radioterapia intraoperatoria e irradiación externa: 18 tumores de cabeza (16 con ictericia obstructiva) y 7 de cuerpo. Se realizó derivación biliar en 18 y gastroyeyunostomía en 19. La mortalidad operatoria fue nula, con una morbilidad del 16%. A largo plazo se produjeron 3 hemorragias digestivas, 2 ictericias obstructivas, una colangitis y una obstrucción intestinal. Se obtuvo un 72% de control local de la enfermedad y todos los fallecidos por progresión tumoral desarrollaron metástasis hepáticas y/o peritoneales. Presentaban dolor pancreático 22 pacientes y 20 experimentaron remisión del mismo en una a 2 semanas. La analgesia fue definitiva en 12 y reapareció el dolor tardíamente en ocho. La supervivencia media fue de 9 meses (rango 4-24). La revisión de la literatura pone de manifiesto la indicación de la radioterapia externa tanto en el carcinoma de páncreas irresecable y no metastásico como en los resecaos. La asociación de radioterapia intraoperatoria tiene, así mismo, un papel importante en cuanto a supervivencia, paliación del dolor y de la progresión local. El 5-fluorouracilo asociado al tratamiento radioterápico prolonga significativamente la supervivencia con una morbilidad razonable.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de páncreas localizado e irresecable. Radioterapia intraoperatoria y externa.

SURGICAL BYPASS PLUS INTRAOPERATIVE AND EXTERNAL RADIOTHERAPY IN UNRESECTABLE LOCALIZED CARCINOMA OF THE PANCREAS

ABSTRACT

A series of 25 cases of unresectable locally advanced carcinoma of the pancreas without distant metastases were treated with bypass surgery, intraoperative radiotherapy (IOR) and external radiation. 18 tumors were located in the head of the pancreas (16 with obstructive jaundice) and 7 in the body. Biliary by-pass was carried out in 18 patients and gastrojejunostomy in 19. Operative mortality was nil and morbidity was 16%. At long-term follow-up, there were 3 gastrointestinal hemorrhages, 2 obstructive jaundice, 1 cholangitis and 1 intestinal obstruction. Local control of the disease was obtained in 72% of cases and all the dead patients due to tumoral progression developed liver and/or peritoneal metastases.

Twenty-two patients presented with pancreatic pain and 20 experienced remission of it in 1-2 weeks time. Analgesia was efficient until death in 12 patients, but pain recurred lately in 8. Mean survival was 9 months (4-24). Review of the literature showed that external radiotherapy is efficient, not only in unresectable and on metastatic carcinoma of the pancreas, but also in those which are resectable. Likewise, the association of intraoperative radiotherapy plays an important role with regard to survival, palliation of pain and local progression. 5-fluorouracil associated to radiotherapy significantly prolonged survival with reasonable morbidity.

KEY WORDS

Localized and unresectable carcinoma of the pancreas. Intraoperative and external radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas constituye un tumor de muy mal pronóstico. Tan sólo el 5-20% pueden ser resecados "curativamente", sin dejar evidencia macroscópica de tumor. De los resecados, en la literatura se refieren cifras del 5 al 30% de supervivencia a 5 años. Tras la resección tienen una alta incidencia de recidiva local y, lo mismo que los no resecados, tienen gran capacidad metastásica al hígado y peritoneo y con menor frecuencia a huesos y pulmones. Hasta un 50% son diagnosticados ya con metástasis a distancia, aunque muchas de ellas son subclínicas. Por todo ello el tratamiento es, en casi todos los casos, paliativo. En el presente trabajo exponemos nuestra experiencia clínica con un protocolo de tratamiento paliativo de cirugía derivativa, radioterapia intraoperatoria (RIO) y radioterapia externa en 25 casos de carcinomas de páncreas localmente avanzados e irresecables, pero sin metástasis a distancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la selección de los pacientes de este estudio hemos analizado la casuística de neoplasias digestivas del Departamento de Cirugía General de la Clínica Universitaria de Navarra en un período de 10 años comprendido entre 1982 y 1991. En dicho período las neoplasias de páncreas, con 133 casos, ocuparon, en cuanto a frecuencia, un tercer lugar entre los tumores digestivos, tras los colorrectales y gástricos. De ellos 29 fueron excluidos con diagnósticos histológicos distintos de adenocarcinoma sólido de páncreas (sarcomas, tumores endocrinos, cistadenomas y cistadenocarcinomas, tumores periampulares y carcinomas del tercio distal del colédoco). De entre las 25 duodenopancreatectomías realizadas en el citado período 1982-1991, 21 fueron por tumores malignos, de los cuales nueve eran adenocarcinomas sólidos de páncreas. Tan sólo un adenocarcinoma de páncreas ha sido resecable mediante pancreatectomía corporocaudal. Junto a éstos se han tratado 21 carcinomas en distintos estadios con RIO, sin radioterapia externa, con o sin derivaciones. Seis pacientes han sido tratados con radioterapia externa con o sin cirugía, 27 con derivaciones sin otros tratamientos complementarios y nueve con prótesis biliar percutánea o sin tratamiento. Algunos de estos pacientes no resecados no tuvieron diagnóstico histológico, pero clínica y radiológicamente fueron compatibles con carcinoma de páncreas.

Treinta enfermos con carcinomas de páncreas diagnosticados histológicamente, sin metástasis a distancia pero irresecables por infiltración vascular (estadio T₃) o importante extensión retroperitoneal, han sido tratados con cirugía derivativa, RIO e irradiación externa. De ellos, en 5 casos no se ha podido completar el seguimiento, por lo que han sido excluidos de este estudio. Los 25 casos restantes constituyen la base de nuestro estudio. En la mayoría de los casos, tras la sospecha clínica de cáncer de páncreas, la primera exploración radiológica ha sido la TAC, con la que se valoró el tamaño del tumor y sus relaciones vasculares y con vísceras vecinas. El protocolo diagnóstico, de estadiaje y tratamiento que, fruto de la experiencia de este trabajo, seguimos actualmente, viene recogido en la figura 1. En 2 pacientes se realizó preoperatoriamente drenaje biliar externo.

El día de la intervención el paciente fue sometido a profilaxis antibiótica con cefoxitina (1 g/8 horas) y laparotomía subcostal bilateral en 21 casos y media en cuatro. Tras explorar la cavidad abdominal y descartar la presencia de metástasis se accedió a la

transcavidad de los epiplones previa sección del ligamento gastrocólico, para explorar la tumoración y posteriormente proceder, si se indicaba, a la RIO sobre la lesión tumoral. En los 18 tumores que no tenían biopsia preoperatoria se procedió a confirmarlo histológicamente mediante biopsia intraoperatoria por congelación, transduodenal o directa con True-cut, y en un caso por biopsia en cuña. Tras confirmar la malignidad, se procedió a explorar la tumoración para valorar su resecabilidad en los casos en que la TAC y la angiografía no la habían juzgado definitivamente como irresecable.

Los pacientes, tras ser monitorizados y los campos quirúrgicos cubiertos por sábanas estériles, fueron trasladados al servicio de radioterapia¹ donde se procedió a aplicar la RIO directamente sobre el tumor con cilindros estériles transparentes de 5 a 9 cm de diámetro, protegiendo de esta manera las vísceras extrapancreáticas de la irradiación directa y radiando la masa tumoral con 1-2 cm de tejido sano peritumoral (fig. 2). Sin embargo, por la vecindad del tumor, el duodeno hubo de ser irradiado tangencialmente en 4 casos. No fue preciso realizar ninguna gastrectomía parcial para hacer posible la RIO. La RIO fue aplicada mediante electrones emitidos por un acelerador lineal tipo Betatron. Con una energía de 12 a 20 megaelectronvoltios (meV) la dosis aplicada fue de 15 a 21 Gy, excepto en dos de los primeros casos que recibieron 5 y 10 Gy. Tras volver a "preparar" al paciente se procedió a volver a quirófano para realizar las derivaciones y dar por terminada la intervención. La tendencia fue realizar doble derivación, sobre todo para evitar complicaciones por la irradiación, pero cada caso fue valorado individualmente. Las técnicas de RIO y radioterapia externa han seguido los modelos propuestos por Wood² y Sindelar³.

La radioterapia externa se aplicó mediante fotones emitidos por un acelerador lineal, en 2 pacientes preoperatoriamente. En los 23 restantes se inició a las 4-5 semanas de la intervención y se aplicó en fracciones diarias de 180-200 cGy con una energía de 15 mV hasta completar una dosis total de 40 a 55 Gy (7 casos con dosis inferior a 45 Gy) en 4-5 semanas (fig. 3). A 5 pacientes se les administró 5-fluorouracilo (5-FU), carboplatino y adriamicina en varios ciclos con carácter paliativo cuando fueron diagnosticados de metástasis a distancia y en un caso 5-FU y carboplatino como radiopotenciadores al principio y al final de la radioterapia externa.

Hemos calculado la supervivencia desde el momento de la RIO, o de la radiación externa en los 2 casos en los que se hizo preoperatoriamente. Cinco enfermos que acudieron a nuestro centro por dolor habían sido intervenidos previamente con diagnóstico histológico de carcinoma de páncreas 1, 1, 2, 2 y 15 meses antes, siendo sometidos a biopsia con o sin derivaciones, y en un caso a pancreatectomía distal con residuo tumoral irresecable en cuerpo de páncreas. En esos casos la supervivencia la hemos calculado desde la primera intervención.

Una vez completado el tratamiento los pacientes fueron seguidos en revisión cada 3 meses. Se analizó el control local de la enfermedad radiológicamente mediante TAC (crecimiento, mantenimiento, necrosis o regresión del tumor) y clínicamente (persistencia del dolor si lo había y síndromes por crecimiento y englobamiento de estructuras vecinas: vía biliar, colon, duodeno o estómago).

RESULTADOS

El grupo de 25 pacientes estudiados está constituido por 18 varones y 7 mujeres, de 21 a 81 años de edad, con una media de 60,4 años. Dieciocho de los tumores estaban localizados en la cabeza de páncreas -algunos con crecimiento hacia cuerpo- y siete se hallaron en el cuerpo del páncreas. De los tumores de cabeza, el 89% presentaba ictericia obstructiva (16 casos), mientras que ninguno de los de cuerpo la presentaron (tabla 1). Se realizaron diversas técnicas de derivación biliar en todos los carcinomas de cabeza y en dos de los de cuerpo, tal como se recoge en la tabla 1. Se realizaron, así mismo, 15 gastroyeyunostomías en los tumores de cabeza (sólo uno presentaba estenosis duodenal) y cuatro en los de cuerpo. A 3 pacientes con tumor de cuerpo no fue preciso realizarles ninguna derivación. Ninguno de los pacientes radiados sobre duodeno presentó complicaciones. Tampoco encontramos ningún caso de pancreatitis ni abscesos pancreáticos tras RIO sobre páncreas. La mortalidad operatoria fue nula y las complicaciones habidas durante el ingreso hospitalario fueron un absceso subfrénico que fue drenado percutáneamente con éxito, un gran hematoma intraabdominal que requirió reintervención, una infección de herida y un vaciamiento gástrico retardado por edema de boca anastomótica, que cedió con reposo digestivo. Esas complicaciones suponen una morbilidad del 16%. No tuvimos ningún caso de fístula biliar. La tolerancia a la radioterapia externa fue buena excepto en 2 casos en los que la presencia de náuseas y vómitos obligó a administrarla en 2 fases con 2 semanas de descanso.

Como complicaciones tardías del protocolo de tratamiento hemos encontrado una colangitis en un paciente derivado con una colecistoduodenostomía, dos ictericias obstructivas que requirieron colocación de prótesis biliar transhepática (una por obstrucción del cístico, probablemente inflamatoria, sobre derivación colecistoduodenal; la otra por crecimiento tumoral que englobó una colecistoyeyunostomía), una obstrucción de colon transversal englobado por crecimiento tumoral, que requirió reintervención y derivación intestinal, y 3 hemorragias digestivas altas (HDA) (una por duodenitis rádica, controlada conservadoramente, una masiva y mortal, no filiada, y otra recidivante por ulcus bulbar secundario a tratamiento con diclofenaco para control del dolor, controlada en dos ocasiones conservadoramente y finalmente mortal). Ningún paciente sufrió obstrucción duodenal durante su seguimiento. El control local de la enfermedad fue del 72 (18 pacientes) (tabla 2). El dolor remitió en el 91 % de los enfermos que lo presentaban (20 de 22 casos) en una a 2 semanas desde la RIO, aunque en uno de ellos sólo de forma parcial. A pesar de que el dolor reapareció en el 40% de los controlados (8 de 20), habitualmente fue en los últimos 2 a 3 meses de vida, por lo que la calidad de vida, en general, fue buena.

Tres pacientes fallecieron precozmente, a los 3 y 4 meses de la cirugía a consecuencia de hemorragia digestiva, sepsis por catéter y causa desconocida, por lo que sus patrones de progresión no fueron estudiados. De los 22 restantes, uno permanece vivo con 5 meses de seguimiento y 21 han fallecido a consecuencia de metástasis hepáticas y/o peritoneales y en algunos casos óseas o cutáneas. La supervivencia de los 5 pacientes previamente intervenidos fue de 9, 24, 6, 13 y 18 meses. En todos ellos el dolor fue controlado hasta el fallecimiento. La supervivencia de este grupo de 5 pacientes fue razonablemente buena, excepto en el último caso, que llevaba ya 15 meses de evolución. Globalmente y con un único paciente vivo a los 5 meses del tratamiento, la media de supervivencia de los 24 restantes es de 10,5 meses (rango 4-24) y la supervivencia media de 9 meses (fig. 4).

DISCUSIÓN

La baja tasa de reseccabilidad y casi nula de curación de los adenocarcinomas de páncreas hace que nuestro esfuerzo terapéutico se dirija sobre todo a paliar esta enfermedad, persiguiendo mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pocos pacientes sometidos a resección "curativa" y de los más frecuentes portadores de tumores irresecables (fig. 5).

Dejando aparte el pobre papel que en cuanto a supervivencia y remisiones tumorales tiene aisladamente la poliquimioterapia en el cáncer de páncreas metastásico o no^{3,4}, son sin duda la cirugía derivativa y distintos procedimientos radioterápicos, asociados o no a agentes citostáticos, los que ofrecen una importante mejoría sintomática y alargan la supervivencia de estos pacientes⁵.

Cirugía derivativa

La derivación biliar es imprescindible en los tumores de cabeza de páncreas, que se presentan casi siempre con ictericia obstructiva, y en los grandes procesos expansivos de cuerpo de páncreas. Son menos los casos de tumores de cabeza-cuerpo de páncreas que se presentan con infiltración y estenosis de primera y segunda porción duodenal, pero si la expectativa de vida es buena o se realiza R10 la gastroyeyunostomía se considera necesaria.

La supervivencia media de los carcinomas de páncreas no tratados es de 2 a 3 meses, mientras que si son sometidos a cirugía derivativa viene a ser de 5 a 6 meses, siendo muy raros los pacientes que sobreviven más de un año. Estos enfermos suelen presentar cuadros clínicos que combinan síntomas generales (astenia, anorexia y pérdida de peso), ictericia obstructiva, dolor pancreático y clínica de obstrucción duodenal. Hacia su paliación y a prolongar la supervivencia va dirigido el tratamiento. La cirugía derivativa clásica puede solucionar los cuadros obstructivos biliares y digestivos, pero no mejoran, puesto que no actúan contra el tumor sino contra sus complicaciones, los síntomas generales ni el dolor.

Respecto a las derivaciones biliares nosotros hemos encontrado problemas con las derivaciones utilizando la vesícula, puesto que de ocho realizadas una ha dado un episodio de colangitis y dos han requerido prótesis biliar percutánea por reaparición de la ictericia. Por ello nos parece que las colecistoenterostomías constituyen una deficiente derivación. En cambio, las coledocoduodenostomías y las hepaticoyeyunostomías no han provocado ninguna morbilidad. En conjunto, hemos de destacar en nuestra serie una mortalidad nula y una morbilidad postoperatoria baja comparativamente con los resultados que se publican habitualmente tras cirugía derivativa en el cáncer de páncreas.

Control local del tumor

Sin duda la resección completa del tumor constituye la mejor paliación. Como en la mayoría de los casos esto no es posible, se ha acudido a diversas técnicas, como la radiación externa de alto voltaje con campos cruzados para concentrar una dosis alta

sobre el tumor (cobalto-60 y aceleradores lineales)^{2,6,7}. También se ha empleado la irradiación con neutrones⁸. La implantación quirúrgica de isótopos radiactivos, aun a costa de cierta morbilidad derivada de la técnica (pancreatitis, hemorragia, fístulas pancreáticas), logra un buen control local de la enfermedad⁹ y, aunque no hay estudios aleatorizados, aumenta la supervivencia¹⁰. Sin embargo, parece incrementar de forma importante la incidencia de metástasis peritoneales¹⁰.

Con el objeto de lograr la remisión de los carcinomas de páncreas irresecables, mejorando así la sintomatología y aumentando la supervivencia, se aplicó al páncreas y a otros tumores la vieja idea de la irradiación directa durante el acto operatorio" a grandes dosis (2.000-5.500 cGy)^{12,13} o más bajas (1.500-3.000 cGy)¹⁴ con electrones emitidos por aparatos de alto voltaje. La RIO supone la aplicación directa durante el acto quirúrgico de una dosis única y alta de radiación sobre un tumor o lecho tumoral protegiendo los tejidos sanos circundantes de la radiación.

El análisis desde el punto de vista clínico y anatomopatológico de las series publicadas de RIO en carcinomas de páncreas irresecables muestran un buen control local con importante necrosis del tejido tumoral y fibrosis secundaria con lagos de tejido tumoral viable en las autopsias^{13,15-17} estabilización del crecimiento tumoral bajo TAC, desaparición del dolor en 1-2 semanas en el 50-85% de los pacientes^{13,18} y disminución transitoria del marcador tumoral CA 19.9¹⁹. Sin embargo, no parece aumentar la supervivencia^{15,16} y se han descrito en un 10-20% de casos hemorragia digestiva alta' en relación con duodenitis actínica, así como otras complicaciones aisladas (pancreatitis con abscesos y necrosis pancreática, diarrea por insuficiencia pancreática). La mayoría de estas complicaciones, junto a estenosis rárnicas duodenal y de la vía biliar, se pueden soslayar realizando una doble derivación biliar y gástrica. La necesidad de transportar al paciente fuera del quirófano para proceder a la RIO no parece aumentar la morbilidad en los estudios publicados²⁰. En nuestra experiencia con tumores de páncreas la RIO no ha tenido mortalidad ni complicaciones locales, ni tampoco aumenta la incidencia de infecciones.

Cirugía derivativa y radioterapia externa con o sin RIO

El diseño de aparatos de irradiación de alto voltaje ha hecho que el cáncer de páncreas que, por su profunda localización y proximidad a estructuras muy radiosensibles, hasta entonces no había sido tratado con radioterapia, pueda ser irradiado con mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia^{6,7,21}, hasta alcanzar cifras similares a tumores resecados^{22,23}, aunque a dosis mayores de 45 Gy²⁴.

La tendencia actual en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado e irresecable es a tratarlo con cirugía derivativa, RIO e irradiación externa. De esa manera se pueden alcanzar los 70 Gy que se considera la dosis necesaria para asegurar un buen control local de la enfermedad²¹. A los 40 o 50 Gy de radiación externa hay que sumar los 10 a 20 Gy de RIO, que biológicamente son equivalentes a 25 a 60 Gy de irradiación externa fraccionada²⁵. La RIO, aunque a dosis más bajas (1.500-2.500 cGy) que en enfermos tratados sólo con RIO (2.000-5.500 cGy), obtiene en estos protocolos un buen control local de la enfermedad²⁶ en más de dos tercios de los pacientes. La combinación de RIO con radiación externa parece aumentar significativamente la supervivencia media de estos pacientes²⁶⁻³², que oscila entre 9 y 16,5 meses (tabla 3). Aunque se han

descrito supervivientes de más de 3 años, la supervivencia a 2 años es inferior al 10% y no hay ningún caso descrito de curación. Trabajos más recientes confirman estos resultados³¹. La disparidad entre estos trabajos sobre la supervivencia media parece que puede deberse al importante papel que el estado general del enfermo desempeña en cuanto a la supervivencia³² y probablemente también la localización y tamaño del tumor³², más agresivos y avanzados los de cuerpo y cola de páncreas²⁶, que suelen ser los de mayor tamaño. Influye también enormemente la selección de los pacientes tratados³². Nuestros resultados son buenos en cuanto a control local de la enfermedad, pero pueden considerarse discretos en supervivencia en el conjunto de las series publicadas (tabla 3). Sin embargo, hay que decir que se trata de casos con mal pronóstico en cuanto a supervivencia, pues aunque la incidencia de tumores mayores de 6 cm es baja (28%), el porcentaje de tumores de cuerpo es mucho mayor que en la mayoría de las series publicadas (tabla 3) y la incidencia de infiltración retropancreática, significada por el dolor, muy alta (88%). En cuanto a las complicaciones tardías halladas en siete de nuestros pacientes, ninguna es atribuible a la RIO. Sin embargo, no se puede descartar que la ictericia por obstrucción del cólico no fuera debida a estenosis posradioterapia externa. De las 3 HDA, en una se pudo comprobar su origen actínico, otra estuvo en relación con fármacos y en el tercer caso el paciente no pudo ser estudiado por mortalidad aguda. Ninguno de los 3 pacientes con HDA recibió RIO sobre el duodeno. Estas complicaciones han sido descritas previamente³².

Se ha llegado a poner en duda la eficacia de los protocolos de radioterapia postoperatoria y RIO en el tratamiento de estos tumores³¹, puesto que en algunas series de radioterapia externa aislada con o sin 5-fluorouracilo (5-FU), la supervivencia media es similar³³, y en algunos casos mayor²⁴, a otros grupos de enfermos tratados con RIO e irradiación externa con o sin 5-FU³¹. Se ha propuesto, por ello, realizar la radioterapia externa preoperatoriamente³¹, y en algunos casos esta terapéutica ha tenido una buena respuesta tumoral haciendo resecables tumores previamente irresecables^{34,35}. Hay que puntualizar, desde luego, que sin la RIO la tasa de progresión local es muy alta^{24,33} y ello conlleva una peor calidad de vida y más complicaciones locales. Además, en el conjunto de trabajos publicados, la supervivencia con radioterapia externa con megavoltaje oscila entre 5 y 13 meses^{7,24,26,33,36,37}, frente a 9 a 16,5 meses en los que asocian RIO²⁶⁻³².

Quimioterapia complementaria

Respecto al tratamiento quimioterápico se han propuesto diversas asociaciones a la radioterapia. El misonidazol no ha demostrado ningún beneficio²⁸. Sin embargo, el 5-FU tiene una eficacia como radiopotenciador históricamente demostrada desde los años sesenta para aumentar significativamente la supervivencia del carcinoma de páncreas irresecable⁶. Posteriormente ha sido empleado en tratamiento continuado a una dosis semanal de 500 mg/m², asociado a radioterapia externa en cáncer de páncreas irresecable, con mejoría significativa de la supervivencia frente a los que sólo fueron radiados^{27,36,37}. Se ha visto también que la quimioterapia con estreptozocina, mitomicina-C y 5-FU (SMF) aisladamente en el cáncer de páncreas localmente irresecable no aporta apenas beneficio en cuanto a supervivencia, siendo la supervivencia significativamente mejor cuando se asocia a 5-FU y radioterapia externa³⁸.

Tratamientos adyuvantes tras resección curativa

Desde el primer trabajo aleatorizado del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) sobre tratamiento adyuvante tras la resección del carcinoma de páncreas³⁹, que demostró una diferencia significativa en supervivencia media en los tratados con radioterapia postoperatoria + 5-FU (500 mg/m²) en dosis única semanal frente a los no tratados postoperatoriamente, se han publicado varios trabajos que muestran el papel que el tratamiento adyuvante tiene tras la resección⁴⁰⁻⁴². El propio GITSG amplió su estudio en 1987⁴⁰ y siguió mostrando que casi se doblaba la supervivencia media (de 11 a 18-21 meses) y que la supervivencia actuarial a 2 años aumentaba del 18% al 43-46% en el grupo tratado⁴⁰.

Más recientemente, Whittington ha publicado un estudio retrospectivo⁴¹ de carcinomas de páncreas resecaos sin más tratamiento (grupo I; n = 33), resecaos con radioterapia postoperatoria (grupo II; n = 19) y resecaos con radioterapia postoperatoria + 5-FU (1 g/m² x 4 días x 2 ciclos) y mitomicina C (10 mg/m² x 1 día x 1 ciclo) sin quimioterapia de mantenimiento (grupo III; n = 20). A pesar de que el estadio era más avanzado en el grupo III (70% de metástasis ganglionares, frente al 45% en el grupo I y 60% en el grupo II) y de que la supervivencia media fue similar en los tres grupos (15-16 meses), la supervivencia a 3 años en los resecaos sin residuo tumoral (56 casos) fue del 50% en el grupo III, del 22% en el grupo I y del 10% en el grupo II.

Es bien conocida la alta tasa de recidiva local de los carcinomas de páncreas tras la resección completa, sin que la cirugía clásica haya podido controlarla. Aunque no es un trabajo aleatorizado y son pocos casos, Whittington refiere un control local de la recidiva muy superior en el grupo III (75% frente al 15% y 45% de los grupos I y II, respectivamente)⁴¹. Sindelar en un estudio aleatorizado de radioterapia externa tras pancreatectomía por carcinoma, frente a otro grupo al que añadía RIO obtenía como resultado de control local un 100% de recidiva local en el grupo sin RIO frente a más de un 80 % de control local con RIO⁴². Sin embargo, la supervivencia media fue similar en ambos grupos (12 meses).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz de Urbina D, Tangco E, Arroyo JL, Carrascosa F. Anesthesia and hospital coordination. En: Calvo FA, Santos M, Brady LW, eds. Intraoperative radiotherapy. Clinical experiences and results. Berlín, Springer-Verlag Co., 1992; 57-64.
2. Wood WC, Shipley WU, Gunderson LL, Cohen AM, Nardi GL. Intraoperative irradiation for unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1982; 49:1.272-1.275,
3. Sindelar WF, Kinsella TJ, Hoeksra ZA. Surgical approaches and techniques in intraoperative radiotherapy for intra-abdominal, retroperitoneal and pelvic neoplasms. *Surgery* 1988; 103:247-256.
4. Smith FP, Hoth DF, Levin B et al. 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C (FAM) chemotherapy for advanced carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46:2.014-2.018.

5. Wiggans RG, Woolley PV, Macdonald JC, Smythe T, Uneno W, Schein PS. Phase II trial of streptozotocin, mitomycin-C and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1978; 41:387-391.
6. Moertel CC, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1960; 2:865-867.
7. Ripol S. Indicaciones de la radioterapia en el cáncer de páncreas. *Rev Esp Oncol* 1985; 32:315-322.
8. Cohen L, Woodruff KH, Hendrichson FR et al. Response of pancreatic cancer to local irradiation with high-energy neutrons. *Cancer* 1985; 56:1.235-1.241
9. Dobelbower RR, Merrick IIV, Ahuja RK, Skeel RT. ¹²⁵I interstitial implant, precision high-dose external beam therapy and 5-FU for unresectable adenocarcinoma of pancreas and extrahepatic biliary tree. *Cancer* 1988; 58:2.185-2.195.
10. Whittington R, Solin L, Mohuiddin M et al. Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1984; 54:1.991-1.998.
11. Calvo FA, Santos M, Brady LW. Intraoperative radiotherapy: rationale and program development. En: Calvo FA, Santos M, Brady LW, eds. *Intraoperative radiotherapy. Clinical experiences and results*. Berlín, Springer-Verlag Co., 1992; 1-10.
12. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Adachi H, Yoshii M, Mosi K. Clinical experiences with intraoperative radiotherapy for locally advanced cancers. *Cancer* 1980; 45:40-48.
13. Nishimura A, Nakano M, Otsu H et al. Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1984; 54:2.3752.384.
14. Tuckson WB, Goldson AL, Ashayeri E, Halyard-Richardson M, DeWitty RL, Lefall LSD. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1988; 207:648-654.
15. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:863-868. ,
16. Goldson AL, Ashayeri E, Espinoza MC et al. Single high dose intraoperative electrons for advanced stage pancreatic cancer: Phase I pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:869-874.
17. Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ, Sindelar WF. Histopathological effects of intraoperative radiotherapy on pancreas and adjacent tissues: A postmortem analysis. *J Surg Oncol* 1988; 37:104-108.
18. Willich N, Denecke H, Krimmel K, Grab J. The Munich experience in intraoperative irradiation therapy of pancreatic cancer. *Ann Radiol* 1989; 32:484-486.
19. Yamane H, Tanimura H, Aoki Y et al. Clinical and immunological evaluation of intraoperative radiation therapy for patients with unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 1992; 49:10-15.
20. Cromack DT, Maber MM, Hoekstra HJ, Kinsella TJ, Sindelar WF. Are complications in intraoperative radiation therapy more frequent than in conventional treatment. *Arch Surg* 1988; 124:229234.
21. Haslam JB, Cavanaugh PJ, Stroup SL. Radiation therapy in the treatment of irresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1973; 32:1.341-1.345.
22. Dobelbower RR, Borghelt BB, Suntharalingam N. Pancreatic carcinoma treated with high-dose, small-volume irradiation. *Cancer* 1978; 41:1.087-1.092.

23. Dobelbower RR, Strubler KA, Kutcher G, Borgelt BB, Suntharanlingam N. Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: Techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1.127-1.133.
24. Komaki R, Wilson JF, Cox JD, Kline RW. Carcinoma of the pancreas: results of irradiation for unresectable lesions. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1980; 6:209-212.
25. Suit HD. Radiation biology. En: Fletcher GH, ed. *A basis for radiotherapy. Textbook of radiotherapy.* Filadelfia, Lea and Febiger, 1973; 75-121.
26. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM et al. External beam vs. intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1986; 12 (supl. 1):1149 (abstract).
27. Gunderson LL, Kirk Martin J, Kvols LK et al. Intraoperative and external beam irradiation \pm 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:319-329.
28. Tepper JE, Shipley WU, Warshaw AL, Nardi GL, Wood WC, Orlow EL. The role of misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:579-584.
29. Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M, Manabe T, Tobe T, Inamoto T. Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. *World J Surg* 1987; 11:459-464.
30. Sindelar WF, Kinsella TJ. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12 (supl. 1):148-149 (abstract).
31. Tepper JE, Noyes D, Krall JM et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1991; 21:1.145-1.149.
32. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200:289-296.
33. Whittington R, Dobelbower RR, Mohiuddin M, Rosato FE, Weiss SM. Radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma: A six year experience with 104 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:1.639-1.644.
34. Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46:1.945-1.949.
35. Kopelson G. Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater: The role of adjuvant pre- or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:911-915.
36. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Comparative therapeutic trial of radiation with or without chemotherapy in pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1.643-1.647.
37. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al. (The Gastrointestinal Tumor Study Group). Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads 5-Fluorouracil) and high dose radiation + 5-Fluorouracil. *Cancer* 1981; 48:1.705-1.710.
38. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80:751-755.

39. Kaiser MH, Ellenberg SS (The Gastrointestinal Tumor Study Group). Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
40. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59:2.0062.010.
41. Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LJ, Roseta EF. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1.137-1.143.
42. Sindelar WF, Kinsella TJ. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:148 (abstract).

Tabla 1. Cirugía derivativa			
Localización	Ictericia	Técnica	Número
Cabeza			
(n = 18)	5	Coledocoduodenostomía	6
	3	Hepaticoyeyunostomía	4
	4	Colecistoduodenostomía	4
	4	Colecistoyeyunostomía	4
		Gastroyeyunostomía	15
Cuerpo			
(n = 7)		Gastroyeyunostomía	4
		Hepaticoyeyunostomía	2

Tabla 2. Paliación del dolor, control local y supervivencia según localización y tamaño							
Localización	Tamaño	Número	Dolor	Remisión del dolor	Analgesia definitiva	Supervivencia (meses)	Control (%)
Cabeza							
(n = 18)	> 6 cm	5	Sí: 5	5 (1 parcial)	4	9,2 (4-14)	60
	< 6 cm	13	Sí: 11	10	5	9,5 (5-18)	63
			No: 2		1	15 (10-20)	100
Cuerpo							
(n = 7)	> 6 cm	2	Sí: 2	1	1	5 (uno vivo a 5 meses)	50
	< 6 cm	5	Sí: 4	4	2	14,5 (9-24)	100
			No: 1		1	8	100

Tabla 3. Resultados de las principales series de radiación complementaria a la cirugía derivativa.

Autor	Año	N.º	Localización (Cabeza/Cuerpo)	Tamaño (% > 6 cm)	Vivos (%)	RIO (Gy)	Rad. externa (Gy)	Quimioterapia	Control local (%)	Supervivencia media (meses)
<i>Radioterapia externa</i>										
GITSG ³⁶	1979	25	17/8	(?)	8		60	No	(?)	5
Whittington ³³	1981	48	(?)	(?)	(?)		65	No	(?)	10
Komaki ²⁴	1980	20	15/5	(?)	18		30-57	5-FU 50 %	20	13
Moertel ³⁷	1981	83	62/21	(?)	(?)		40	5-FU 100 %	(?)	11
Moertel ³⁷	1981	86	69/17	(?)	(?)		60	5-FU 100 %	(?)	8
Roldan ²⁶	1988	122	98/24	30	13		40-60	5-FU 88 %	28	12,6
<i>RIO + Radioterapia externa</i>										
Tepper ²⁸	1987	22	(?)	(?)	27	15-20	50 (10-20 preop.)	No	31	16,5
Abe ²⁹	1987	20	(?)	(?)	(?)	10-25	35-45	No	(?)	12
Balén	1992	25	18/7	28	4	5-20	40-55	No	72	9
Wood ²	1982	12	11/1	(?)	33	15-18	46 (10-27 preop.)	FAM 50 %	(?)	15
Shiple ³²	1984	29	26/3	38	50	15-20	50 (10-20 preop.)	Misonidazol o FAM 79 %	65	16,5
Tepper ²⁸	1987	41	(?)	(?)	29	15-20	50 (10 preop.)	Misonidazol 100 %	45	12
Gunderson ²⁷	1987	46	(?)	(?)	(?)	20	45-50	5-FU	(?)	11
Roldan ²⁶	1988	37	30/7	35	24	20	45-55	5-FU 65 %	84	13,4
Tepper ³¹	1991	51	33/18	(?)	(?)	16-22	50	5-FU 80 %	(?)	9

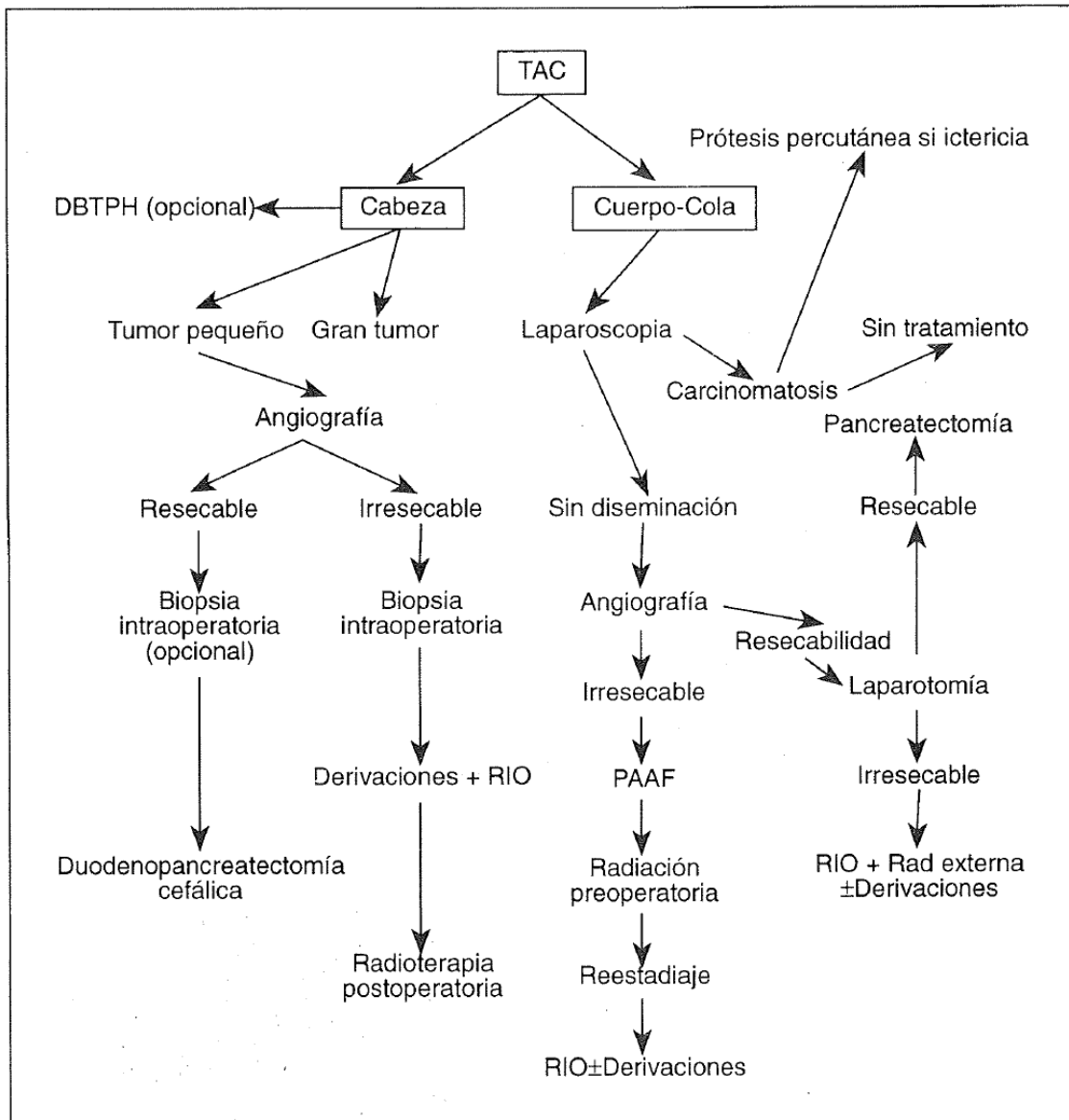


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico, estadiaje y tratamiento en los tumores de páncreas; DBTPH: drenaje biliar percutáneo transparietohepático; PAAF: citología por punción-aspiración con aguja fina.

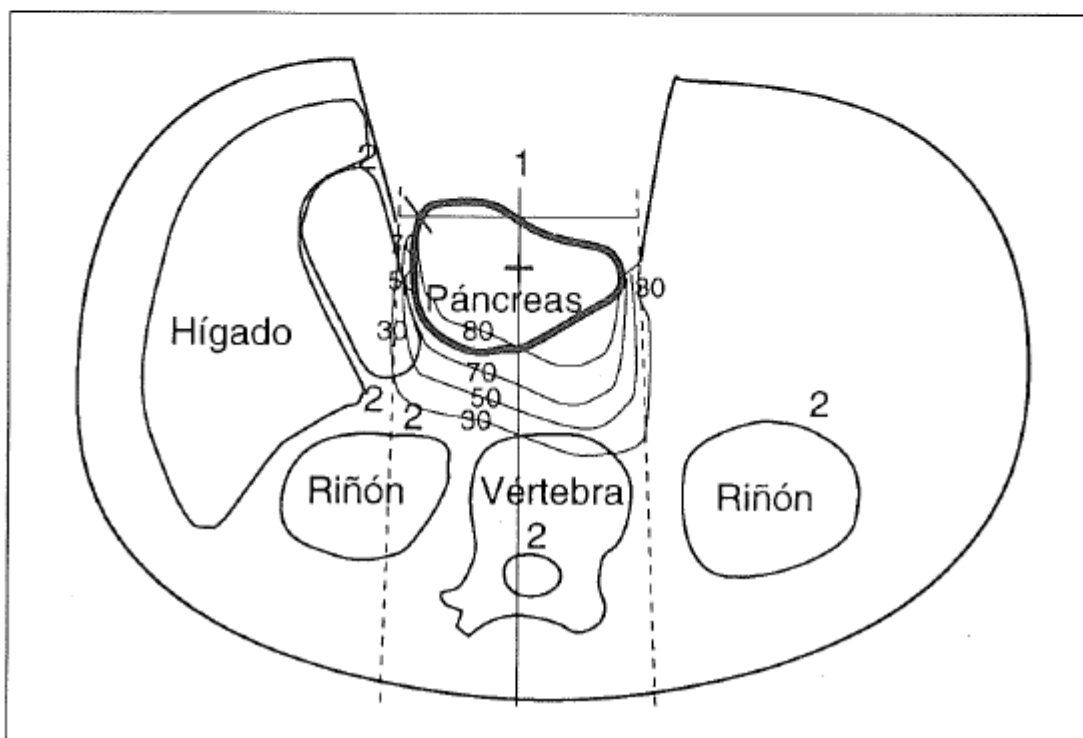


Figura 2. a) imagen que muestra la aplicación directa de la radiación sobre el tumor durante el acto quirúrgico mediante un cilindro de metacrilato que sigue el haz de electrones y separa las vísceras sanas, y b) diagrama que muestra el porcentaje de la dosis de irradiación intraoperatoria del páncreas a distintos niveles de profundidad.

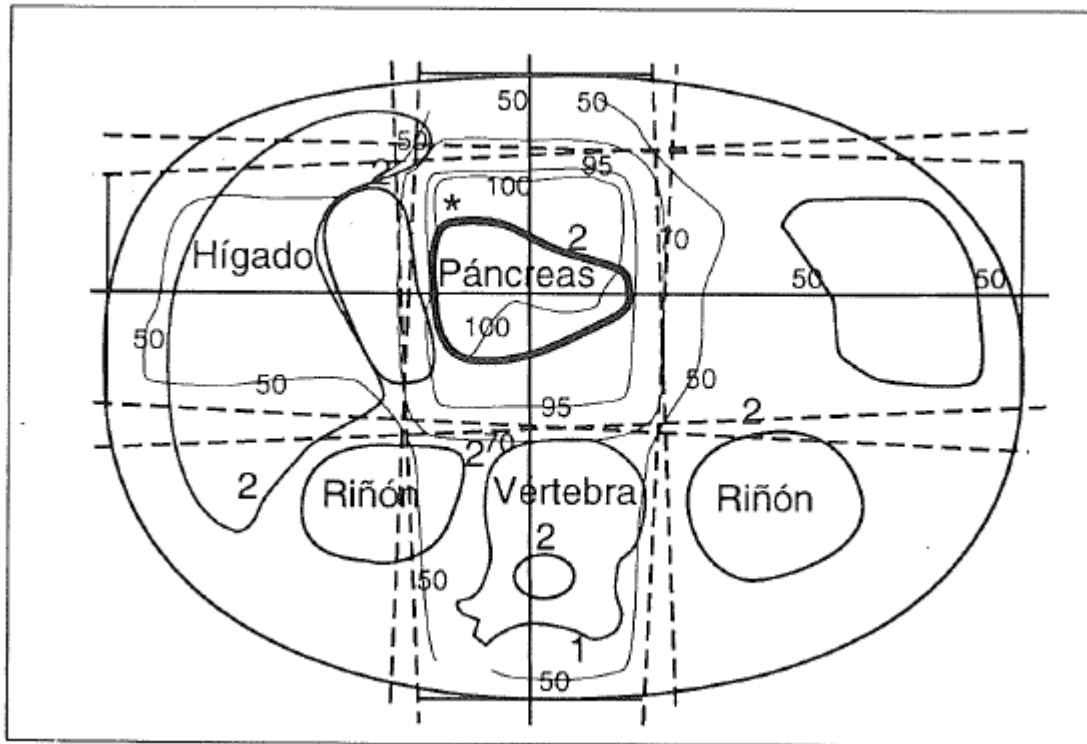


Figura 3. Diagrama que muestra la técnica de administración de la radiación externa en cuatro campos cruzados, anterior y posterior y dos laterales, con el fin de concentrar la máxima dosis sobre el tumor y 2 cm de tejido alrededor, y tratar también las áreas de drenaje linfático.

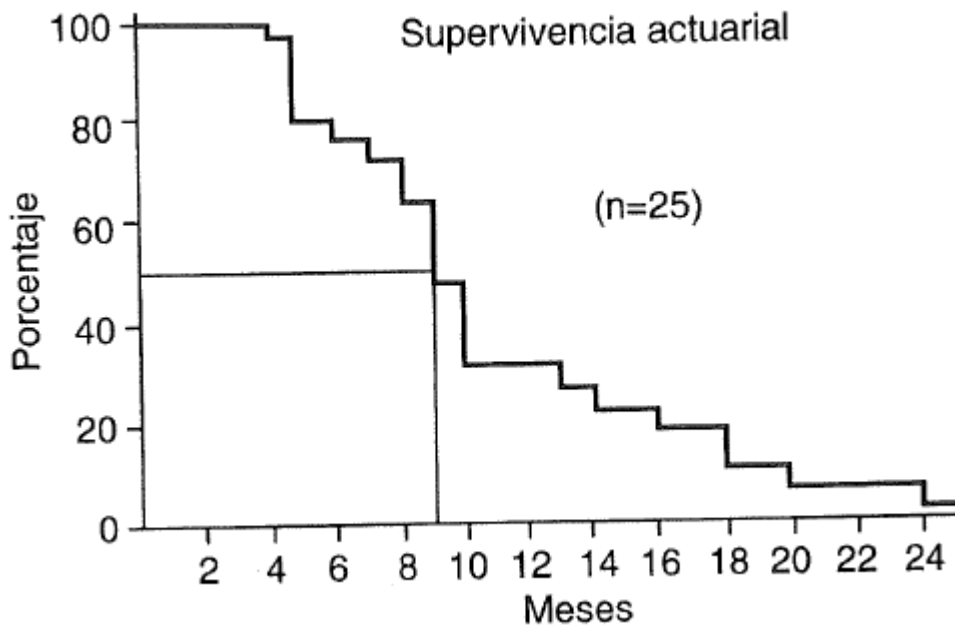


Figura 4. Curva de supervivencia actuarial de los 25 pacientes estudiados.

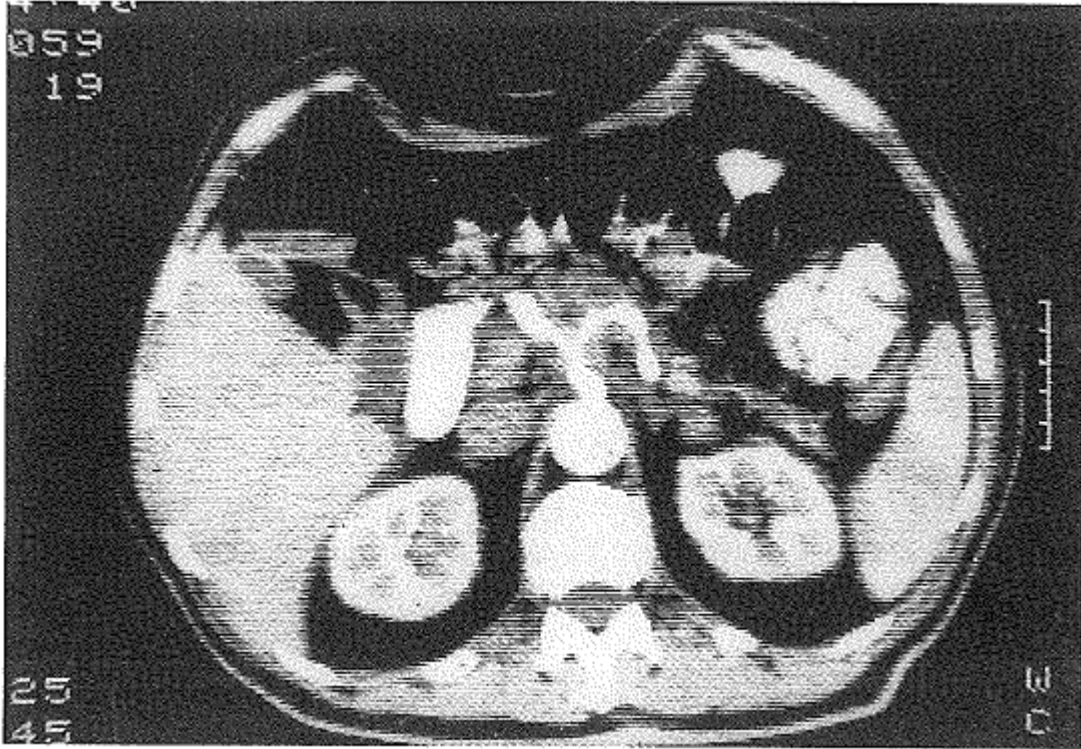


Figura 5. TAC de un adenocarcinoma de cuerpo de páncreas tras administración de drenaje i.v. que muestra englobamiento del tronco celíaco y arterias hepática y esplénica.