

Registro hospitalario de tumoraciones pancreáticas. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona

A. Soriano-Izquierdo^a, A. Castells^a, M. Pellisé^a, C. Ayuso^b, J.R. Ayuso^b, T.M. de Caralt^b, G. Fernández-Esparrach^a, M.A. Ginès^a, A. García-Criado^b, M. Martín^c, J. Maurel^c, R. Miquel^d, J.A. Bombí^d, P. Gascon^c, A. Biete^e, J.M. Pique^a, L. Fernández-Cruz^f y S. Navarro^a

^aServicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona.

^bCentre de Diagnòstic per la Imatge. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

^cServicio de Oncología Médica. Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

^eOncología Radioterápica. Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

^fServicio de Cirugía. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Describir las características de los pacientes incluidos en el registro de tumoraciones pancreáticas del Hospital Clínic de Barcelona.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha incluido a todos los pacientes con tumoraciones pancreáticas atendidos desde julio de 1990 a marzo de 2003. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, fecha de diagnóstico, diagnóstico fundamental, diagnóstico histológico, tamaño, localización y estadio del tumor, y tratamiento efectuado. Por otra parte, se ha evaluado la correlación del estadio tumoral con la edad del paciente, la fecha de diagnóstico y la localización de la tumoración.

RESULTADOS: Durante el período de estudio, se ha incluido a 630 pacientes con tumoraciones pancreáticas, lo que supone una incidencia de 60 pacientes/año. La edad media fue de 66 años y la relación varón/mujer, de 1,18:1. Las lesiones malignas de páncreas fueron las más frecuentes (92%), y el adenocarcinoma ductal pancreático fue el tipo histológico más común (73%). La localización más frecuente fue la cabeza pancreática (64%). En el 28% de los pacientes el tumor se diagnosticó en estadios I y II. El 31% de los pacientes fue resecado, mientras que el 48% no recibió ningún tipo de tratamiento. La relación enfermedad localizada (estadio I)/diseminada (estadio IV) fue de 0,34. El cociente estadio I/IV aumentó con la edad, el diagnóstico anterior a 1994 y la localización en la cabeza pancreática.

Este trabajo ha sido financiado por becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 01/0104-02) y de la Agència d'Avaluació de Tecnología Mèdica de la Generalitat de Catalunya (026/16/2000), y por el Instituto de Salud Carlos III (RC03/02, RC03/10, y RG03/156).

Correspondencia: Dr. S. Navarro.
 Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives.
 Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrónico: snavarro@clinic.ub.es

Recibido el 7-10-2003; aceptado para su publicación el 25-11-2003.

CONCLUSIÓN: Los registros hospitalarios de tumores permiten establecer con precisión el perfil de la población atendida, lo que puede contribuir a delinear la mejor estrategia diagnóstico-terapéutica y ser de utilidad en la investigación clínica.

HOSPITAL REGISTRY OF PANCREATIC TUMORS. EXPERIENCE OF THE HOSPITAL CLÍNIC IN BARCELONA (SPAIN)

OBJECTIVE: To describe the characteristics of patients included in the pancreatic tumor registry of the Hospital Clínic of Barcelona.

PATIENTS AND METHOD: All patients with pancreatic tumors attended between July 1990 and March 2003 were registered. Data collection included: age, gender, date of diagnosis, diagnosis, histology, size, location and tumor stage, and treatment. The correlation between tumor stage and age, date of diagnosis, and tumor location was also evaluated.

RESULTS: Six hundred thirty patients with pancreatic tumors were included, representing an incidence of 60 patients/year. The mean age was 66 years and the male-to-female ratio was 1,18:1. The most frequent lesion was malignant tumor of the pancreas (92%), and the most frequent histological type was pancreatic ductal adenocarcinoma (73%). The most frequent location was the head of the pancreas (64%). In 28% of the patients, pancreatic cancer was diagnosed in stage I and II. Resection was performed in 31% of patients, whereas 48% of the patients received no treatment. The ratio between local (stage I)/disseminated (stage IV) disease was 0,34. The ratio between stage I/IV increased with age, diagnosis prior to 1994, and tumor location in the head of the pancreas.

CONCLUSION: Hospital tumor registries can be used to define the profile of the attended population, which can help to delineate the best diagnostic-therapeutic strategy and can be useful in clinical research.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma ductal pancreático es la cuarta y la sexta causa de muerte por cáncer en España en mujeres y varones, respectivamente¹, y presenta la supervivencia más baja cuando se lo compara con cualquier otra neoplasia². La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, aunque menos del 20-30% de los pacientes serán tributarios de cirugía debido a la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

Ante esta desalentadora perspectiva, la mejora del pronóstico de estos pacientes debe pasar de manera ineludible por el desarrollo de estrategias centradas en la prevención y el diagnóstico precoz. Para ello es imprescindible conocer con exactitud la historia natural de esta neoplasia y los factores que condicionan su evolución. Una de las aproximaciones que pueden contribuir a resolver este problema es el registro sistemático de los pacientes atendidos. Los registros de tumores poblacionales u hospitalarios permiten conocer la población atendida, lo que facilita el establecimiento de una adecuada estrategia diagnóstico-terapéutica y favorece la investigación clínica.

En la actualidad, se dispone de escasa información referente a los registros de tumoraciones pancreáticas³⁻⁸. En nuestro centro, la creación en 1995 de la Unidad Funcional de Cáncer Pancreático (UFCP) ha permitido el abordaje multidisciplinario de esta neoplasia, la protocolización de la actuación asistencial y el registro sistemático de los casos. La UFCP está constituida por especialistas de los servicios de cirugía, gastroenterología, oncología médica, oncología radioterápica, radiología y anatomía patológica, con dedicación exclusiva o preferente a la atención de los pacientes afectos de tumoraciones pancreáticas.

El objetivo del presente estudio fue aportar la experiencia del registro hospitalario de tumoraciones pancreáticas (RHTP) del Hospital Clínic de Barcelona y conocer las características de la población atendida.

PACIENTES Y MÉTODO

El RHTP recoge a todos los pacientes con lesiones tumorales pancreáticas atendidos en nuestro hospital desde julio de 1990 a marzo de 2003. Dado que el cáncer de la papila de Vater puede infiltrar el páncreas y viceversa, y que ambas formas de malignidad pueden ser difíciles de diferenciar incluso contando con el examen histopatológico, también se han incluido en el RHTP las neoplasias de la región periampular, entendiendo como tales los tumores de la papila y los que afectan a la región periampular pancreática. En todos los casos se ha intentado la confirmación citológica o histológica del tumor, ya sea mediante estudio del jugo pancreático, punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica o percutánea, o estudio de la pieza de resección. En los pacientes en los que ello no fue posible, el diagnóstico se ha basado en las técnicas de imagen o en criterios evolutivos. Con el fin de solventar estas limitaciones, el registro ha incorporado el campo «diagnóstico fundamental» en el cual los pacientes son clasificados en una de las categorías siguientes: lesión maligna del páncreas exocrino, lesión maligna periampular, lesión benigna pancreática, lesión benigna periampular y lesión del páncreas endocrino. Por último, en los pacientes con cáncer de páncreas se ha establecido el estadio tumoral sobre la base de los hallazgos quirúrgicos o, en su defecto, de los obtenidos con las pruebas de imagen (tomografía computarizada, ultrasonografía endoscópica o resonancia magnética), y se ha empleado la clasificación TNM⁹.

La base de datos informática que contiene los datos del RHTP es compartida por los distintos especialistas implicados en la UFCP. Cada uno de ellos se encarga de completar los datos del paciente correspondientes

a su área de especialización. De los diversos datos recogidos en el RHTP, se han evaluado para este análisis los siguientes: edad, sexo, fecha de diagnóstico, diagnóstico fundamental, diagnóstico histológico, estadio, tamaño y localización del tumor, y tratamiento efectuado.

Con el fin de conocer los parámetros asociados con el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas se ha analizado la relación del estadio tumoral con la edad del paciente, la fecha de diagnóstico y la localización del tumor. Para ello se ha calculado el cociente entre los pacientes con enfermedad localizada (estadio I) y aquellos con enfermedad diseminada (estadio IV).

Las opciones terapéuticas contempladas en el protocolo asistencial de la UFCP son la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia. Los criterios de no resecabilidad del tumor son: presencia de metástasis hepáticas o peritoneales, invasión del tronco celiaco, origen de la arteria hepática o arteria mesentérica superior, invasión de la vena porta o vena mesentérica superior (semicircular o de una longitud mayor de 15 mm) e invasión de órganos o estructuras adyacentes (colon, estómago, mesocolon). Aunque no existe un acuerdo unánime en la comunidad científica, los pacientes resecados en nuestro centro reciben quimioterapia y radioterapia adyuvante por consenso entre los miembros de la unidad. Si no existe contraindicación y no se han incluido en un ensayo clínico, se realiza tratamiento complementario mediante la administración de 5-fluorouracilo (200 mg/m²/día, en infusión continua, durante 5 semanas) y radioterapia (40-50 Gy en 20-25 fracciones [180-200 cGy/día]), de forma concomitante. Si el cáncer se considera localmente avanzado y el paciente mantiene una adecuada condición física (*performance status* inferior o igual a 3), se aplica el tratamiento de quimioterapia y radioterapia descrito anteriormente. En neoplasias diseminadas (estadio IV), el tratamiento quimioterápico consiste en la administración de gencitabina (1.000 mg por vía intravenosa/m²/semana, durante 7 semanas, seguida de una semana de descanso; posteriormente, 2 tandas más de 3 semanas, con una semana de descanso intercalada). Por último, los pacientes con *performance status* superior a 3 se consideran únicamente tributarios de tratamiento sintomático.

Análisis estadístico

La correlación del estadio tumoral y otras variables cualitativas se ha realizado mediante el cálculo de χ^2 . Las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar. El nivel de significación estadística se ha establecido en 5%. Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa SPSS-Win 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Incidencia

Durante el período de estudio se han registrado 630 pacientes. La incidencia media fue de 47 pacientes/año, aunque ésta aumentó hasta 60 pacientes/año en el período posterior a 1994 (fig. 1).

Características de los pacientes

La edad y el sexo de los pacientes, el diagnóstico fundamental y la localización y el tamaño del tumor se describen en la tabla I. La edad media fue de 66 \pm 9 años, (intervalo: 33-93 años). El 10% de los pacientes estudiados tenía menos de 50 años y otro 10% eran mayores de 80. La proporción varón/mujer fue de 1,18:1. El diagnóstico fundamental más común fue el de lesión maligna del páncreas exocrino, presente en 532 (84%) pacientes. La cabeza pancreática fue la localización más frecuente; 402 (64%) pacientes tenían la tumoración en esta zona.

Diagnóstico histológico

En la tabla II se especifica el diagnóstico histológico de

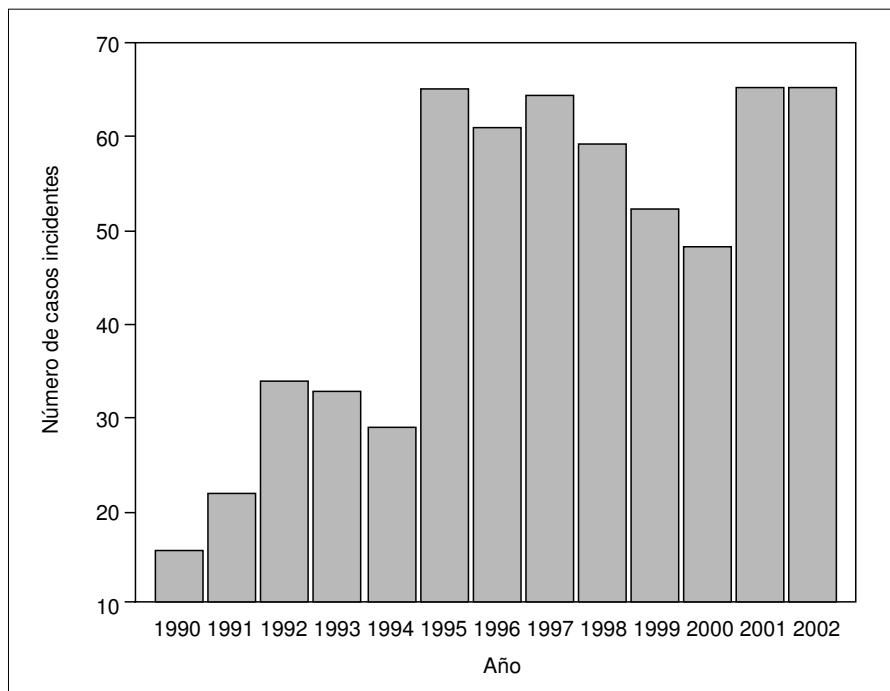


Fig. 1. Incidencia anual de tumoraciones pancreáticas atendidas en el Hospital Clínic en el período comprendido entre los años 1990 y 2002.

TABLA I. Características de los pacientes incluidos en el RHTP (n = 630)

Edad (años) ^a	66 ± 9
Sexo (varón/mujer)	341 (54%)/289 (46%)
Diagnóstico fundamental	
Lesión maligna del páncreas exocrino	532 (84%)
Lesión maligna periamplar	48 (8%)
Lesión del páncreas endocrino	27 (4%)
Lesión benigna pancreática	20 (3%)
Lesión benigna periamplar	3 (1%)
Localización	
Cabeza	402 (64%)
Cuerpo	113 (18%)
Cola	45 (7%)
Región periamplar	51 (8%)
Difuso	19 (3%)
Tamaño (mm) ^a	38 ± 17

RHTP: registro hospitalario de tumoraciones pancreáticas.

^aMedia ± desviación estándar.

los 250 (40%) pacientes en los que se obtuvo la confirmación anatomo-patológica. El tipo histológico más frecuente fue el de adenocarcinoma ductal pancreático, presente en 182 pacientes, que representa el 73% de todas las lesiones tumorales pancreáticas.

Estadio tumoral

En la tabla III se detalla el estadio tumoral de los 274 (43%) pacientes con tumoraciones pancreáticas malignas en los que se disponía de suficiente información. De ellos, 48 (17%) pacientes presentaban un estadio I y 139 (51%) un estadio IV. El cociente entre enfermedad localizada/disenminada fue de 0,34.

En la tabla IV se evalúa la correlación entre el estadio tumoral y la edad del paciente, la fecha de diagnóstico y la localización del tumor. Como se puede observar, el co-

ciente estadio I/IV, cuyo aumento denota el diagnóstico de la enfermedad en fases más iniciales, estaba incrementado en los pacientes de mayor edad, en aquellos en los que el diagnóstico se efectuó antes de 1994 y en los que el tumor se localizaba en la región periamplar o en la cabeza pancreática.

Tratamiento

En el algoritmo de la figura 2 se clasifica a los pacientes según el tipo de tratamiento efectuado. En relación con el tratamiento fundamental, 195 (31%) pacientes pudieron ser resecados; 104 (16%) pacientes recibieron quimioterapia; 26 (4%) pacientes, tratamiento multimodal (quimioterapia y radioterapia), y 5 (1%) pacientes, radioterapia. Finalmente, 300 (48%) pacientes fueron considerados tributarios únicamente de tratamiento sintomático.

En los pacientes en los que la tumoración pudo ser resecada, la intervención más frecuente fue la duodenopancreatetectomía cefálica, realizada en 143 (73%) pacientes. Ciento trece (58%) enfermos cuyo tumor fue resecado recibieron tratamiento complementario, que consistió en una combinación de quimioterapia y radioterapia en 58 (51%) de ellos. Por último, 64 pacientes fueron intervenidos, ya sea para efectuar una derivación biliar o digestiva, una laparotomía/laparoscopia exploradora, o una esplenectomía.

DISCUSIÓN

Desde el inicio del RHTP se ha constatado un aumento en la incidencia de tumoraciones pancreáticas en nuestra área hospitalaria. Este incremento puede explicarse, al

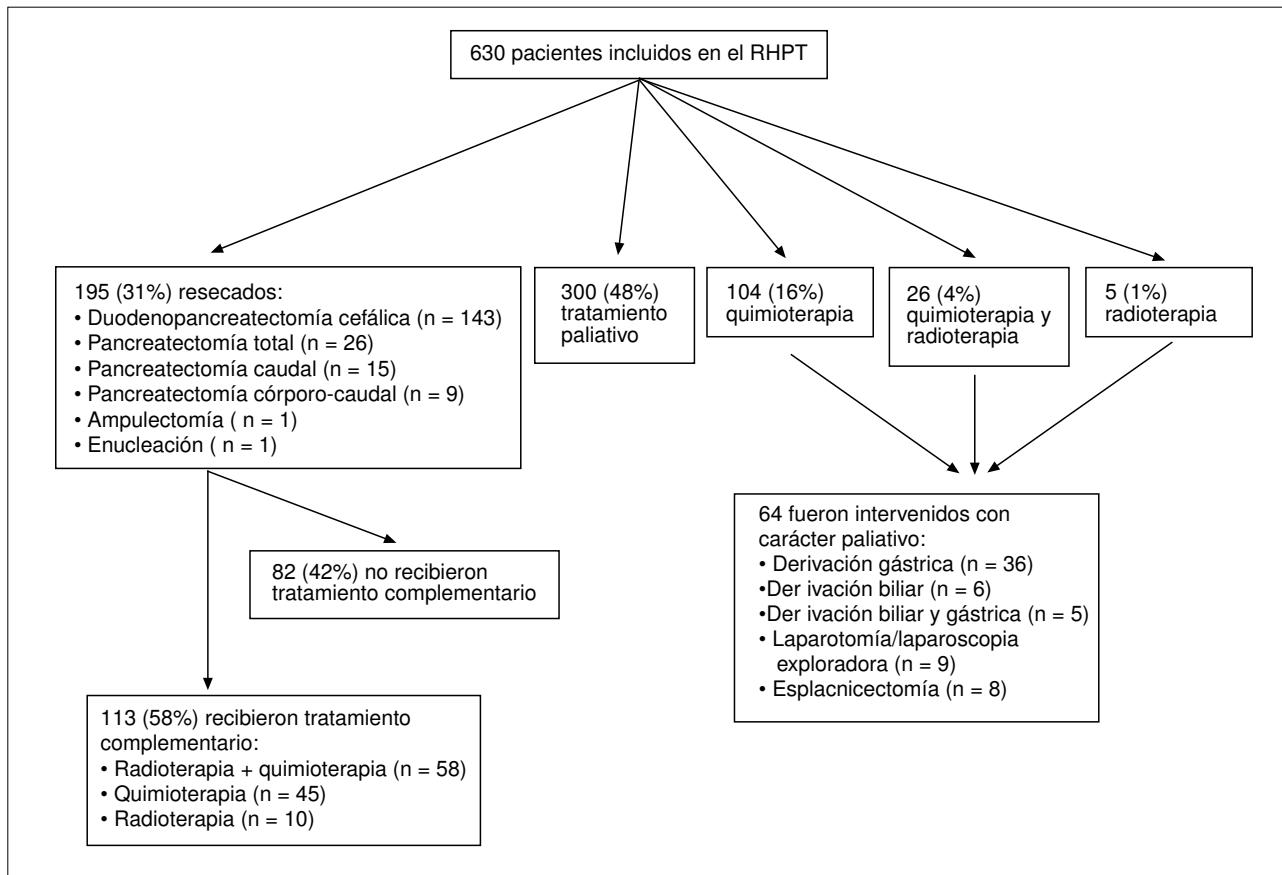


Fig. 2. Tratamiento recibido por los pacientes incluidos en el registro hospitalario de tumoraciones pancreáticas (RHTP).

TABLA II. Diagnóstico anatomoabiológico de las lesiones tumorales pancreáticas (n = 250)

Tipo histológico	Pacientes (%)
Adenocarcinoma ductal pancreático	182 (73%)
Adenocarcinoma ampular	12 (5%)
Carcinoma mucinoso papilar intraductal	12 (5%)
Carcinoma pancreático endocrino	12 (5%)
Colangiocarcinoma	11 (4%)
Adenoma	8 (3%)
Cistoadenoma	6 (2%)
Tumor estromal	2 (1%)
Cistoadenocarcinoma mucinoso	2 (1%)
Carcinoma pleomórfico (variedad sarcomatoide)	1 (0,3%)
Linfoma	1 (0,3%)
Metástasis de tumor gástrico	1 (0,3%)

menos en parte, por la creciente derivación de pacientes a nuestro centro al actuar como hospital de referencia. La creación de una unidad multidisciplinaria para el tratamiento del cáncer de páncreas sin duda ha contribuido a ello. Así, la puesta en funcionamiento de la UFCP ha permitido establecer un protocolo asistencial que abarca todos los aspectos diagnósticos y terapéuticos relacionados con esta enfermedad, optimizar el circuito asistencial con la ayuda de un coordinador de la gestión de pacientes y crear un registro sistemático común de tumoraciones pancreáticas.

En el análisis del RHTP se observan resultados superponibles a los publicados en la literatura con relación a la

TABLA III. Estadio tumoral de los pacientes con tumoraciones malignas pancreáticas (n = 274)

	Pacientes (%)
Estadio T	
Tx	47 (17%)
T1	76 (28%)
T2	58 (21%)
T3	85 (31%)
T4	8 (3%)
Estadio N	
Nx	45 (16%)
N0	126 (46%)
N1	103 (38%)
Estadio M	
M0	146 (53%)
M1	128 (47%)
Estadio TNM	
I	48 (17%)
II	29 (11%)
III	58 (21%)
IV	139 (51%)

Según la clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer, 5.^a edición).

edad de presentación y a la localización de las tumoraciones pancreáticas¹⁰⁻¹³. La distribución por sexos indica que son 1,18 veces más frecuentes en el varón, cifra discretamente inferior a la de la mayoría de las series de cáncer de páncreas, donde la relación varón/mujer es de 1,5:2¹². Diversos motivos pueden explicar que la confirmación histológica sólo se consiguiera en el 40% de los pacientes

TABLA IV. Correlación del estadio tumoral de los pacientes con tumoraciones pancreáticas malignas con la edad, fecha de diagnóstico y localización del tumor

Características	Pacientes (n)	Estadio tumoral de la AJCC				Cociente estadio I/IV	p
		I	II	III	IV		
Edad del paciente (años)							0,001
0-49	19	1 (5%)	3 (16%)	8 (42%)	7 (37%)	0,14	
50-59	44	4 (9%)	8 (18%)	8 (18%)	24 (55%)	0,16	
60-69	96	12 (13%)	9 (9%)	14 (15%)	61 (63%)	0,19	
70-79	78	18 (23%)	3 (4%)	19 (24%)	38 (49%)	0,47	
80+	37	13 (36%)	6 (16%)	9 (24%)	9 (24%)	1,44	
Fecha de diagnóstico							0,001
1990-1994	129	25 (19%)	12 (9%)	28 (22%)	64 (50%)	0,39	
1995-2003	145	23 (16%)	17 (12%)	30 (20%)	75 (52%)	0,30	
Localización del tumor							0,001
Cabeza	172	22 (13%)	29 (17%)	57 (33%)	64 (37%)	0,34	
Cuerpo	74	0 (0%)	8 (11%)	6 (8%)	60 (81%)	0,13 ^a	
Cola	11	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (75%)	0,37	
Periampular	14	6 (40%)	0 (0%)	8 (60%)	0 (0%)	0,75 ^b	
Difuso	3	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	—	

AJCC: American Joint Committee on Cancer. ^aEstadio II/estadio IV. ^bEstadio I/estadio III.

del registro, un porcentaje aparentemente bajo. Como queda reflejado en la figura 2, 300 pacientes (48% del total) recibieron sólo tratamiento sintomático al no ser considerados aptos para ser tratados con cirugía, quimioterapia o radioterapia, debido a su edad avanzada, a sus enfermedades asociadas o a su pésima condición física. En la mayoría de estos enfermos no se obtuvo muestra histológica por razones obvias. Además, en los pacientes no intervenidos pero que se trataron con quimioterapia o radioterapia, hasta hace pocos años no se consideraba indispensable la confirmación citohistológica, planteamiento que choca con los principios actuales de la terapéutica oncológica. Si a lo anterior añadimos que la introducción de la ultrasonografía endoscópica con toma de muestras, un procedimiento con un alto rendimiento diagnóstico y que ha facilitado la confirmación patológica de la neoplasia, es de implantación reciente, se podrá entender el porqué de este porcentaje. El diagnóstico fundamental más frecuente fue el de lesión maligna del páncreas exocrino, seguido por el de lesión maligna del área periampular. Aunque el diagnóstico histológico más común fue el de adenocarcinoma ductal pancreático, destaca la elevada incidencia de tumores mucinosos papilares intraductales, que suponen el 5% del total de tumoraciones analizadas. Se trata de una entidad con potencial premaligno reconocida recientemente, cuya incidencia aumentará con la búsqueda selectiva y la ayuda de métodos diagnósticos más precisos.

Si nos centramos en el estadio tumoral, sólo el 28% de los pacientes fue diagnosticado en estadios I y II, es decir, tenían un cáncer de páncreas potencialmente curable, lo que refleja lo común del diagnóstico tardío. El incremento en el cociente estadio I/IV en los tumores que afectan a la cabeza o a la región periampular pancreática está reflejando un diagnóstico más precoz por la aparición de síntomas de alarma. El aumento de este cociente con la edad resulta más difícil de explicar, aunque con mucha probabilidad haya una infraestadificación de los pacientes mayores, por la supuesta limitación terapéutica en estas edades. Su disminución con relación al diagnóstico en los

años más recientes podría traducir un aumento en la derivación de casos más avanzados y complejos a nuestro centro, posiblemente asociada a una peor estadificación en los primeros años, cuando no se disponía de la tomografía computarizada helicoidal ni de la ultrasonografía endoscópica. En cualquier caso, al interpretar estos resultados no debemos olvidar la limitación que supone no disponer del estadio tumoral de todos los pacientes del registro.

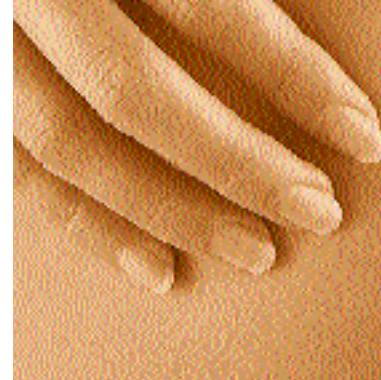
Con relación al tratamiento administrado, destaca el 31% de pacientes sometido a una intervención quirúrgica con carácter resectivo, cifra superponible a la publicada en el Registro de Cáncer Pancreático de Japón, con datos de más de 17.000 pacientes, donde el 36% de los cánceres de páncreas fueron resecados⁴. Sin embargo, esta cifra es muy superior a la comunicada en una serie de más de 100.000 pacientes de la National Cancer Database de Estados Unidos, en la que la tumoración sólo fue extirpada en el 9% de los pacientes³. Esta diferencia podría deberse a la heterogeneidad en el nivel asistencial de los 2.100 hospitales que suministraron pacientes para este último estudio. En nuestro registro, debido a que los pacientes implicados pertenecían a una sola institución (un hospital de tercer nivel con cirujanos especializados en cirugía biliopancreática), los tratamientos administrados pueden haber sido más homogéneos y la cirugía aplicada más extensa y agresiva. De igual manera, el 58% de los pacientes del RHTP recibió tratamiento complementario en comparación al 40% de la serie estadounidense, lo cual puede ser debido a la realización de ensayos clínicos fase II-III en nuestro centro. Como se ha señalado, el 48% de los pacientes fueron considerados tributarios únicamente de tratamiento sintomático. Aunque esta cifra pueda parecer elevada, no debemos olvidar la agresividad del adenocarcinoma pancreático; el 58% de los pacientes del estudio estadounidense no recibió ningún tratamiento antitumoral.

Con el presente trabajo hemos querido aportar nuestra experiencia en el registro de tumoraciones pancreáticas en un ámbito hospitalario. Aunque el progreso en la lucha

por mejorar el pronóstico de los pacientes con tumores pancreáticos es lento y a veces desesperante, una elevada proporción de pacientes puede ser resecada gracias a la detección de los tumores en estadios más precoces. Los registros de tumores son una buena herramienta para conocer mejor la historia natural y los factores pronósticos de las tumores pancreáticos en una determinada población, lo que debe ayudarnos a mejorar el manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes. Asimismo, son una herramienta básica para el desarrollo de la investigación clínica, pilar indispensable de la buena práctica médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. González JR, Sánchez V, Borràs JM. La mortalitat per càncer. En: Institut Municipal de Salut Pública, editors. El càncer a Barcelona 2001. 1.^a ed. Barcelona: Primer Segona Edicions, 2001; p. 7-26.
 2. DiMaggio EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1463-84.
 3. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999;189:1-7.
 4. Yamamoto M, Ohashi O, Saitoh Y. Japan Pancreatic Cancer Registry: current status. *Pancreas* 1998;16:238-42.
 5. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995;82: 111-5.
 6. González-Martínez J, Truan N, Turienzo E, Martínez D, Flor L. Epidemiology of exocrine pancreatic cancer in the Principality of Asturias, 1973-1992. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:653-7.
 7. Cortes C, Sabater A, González JI, Felipe N. Cancer of the pancreas: mortality trend in Spain and descriptive study of the principal risk factors. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1988;74:5-9.
 8. Jorquerá F, Ribas T, Malagón R, Domínguez A, Espinel J, Olcoz JL. Incidencia de los tumores digestivos en el Área de Salud de León en el quinquenio 1993-1997: alta incidencia del carcinoma colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:328-32.
 9. American Joint Committee on Cancer. Exocrine pancreas. AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; p. 121-6.
 10. Navarro S, Castells A. Directrices para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22:486-92.
 11. Castells A, Kroser J, Rustgi AK. Gastrointestinal neoplasms. En: Beers MH, Berkow R, editors. The Merck Manual of Geriatrics. 3rd ed. West Point: Merck & Co., 2000; p. 1134-53.
 12. Cello JP. Pancreatic cancer. En: Sleisenger MH, Fordtran's JS, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1998; p. 863-70.
 13. Soriano A. Tumores inusuales del páncreas exocrino. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J&C Ediciones Médicas SL, 2002; p. 433-40.



**duphalac® solución oral botellas
duphalac® solución oral sobres**

Composición cuantitativa y cualitativa: Botellas: cada 100 ml de solución se encuentran 27 g de azúcar. Sobres: cada sobre monodosis contiene 10 g de azúcar. Bé�탤n y litio.

Indicaciones terapéuticas: Coadjuvante en la higiene bucal. Ayudante de la higiene y de la fluoración en la descalcificación en pacientes con enfermedades periodontales que afectan al diente y a los tejidos blandos (hemorragias, flúos o manchas, fistulas, abscesos orales, úlceras o heridas y posoperatorio ecto-oral). Tratamiento y prevención de la esmalte/encina bacteriana en la dentadura.



500元 500元 500元 500元

Solvay Duphar
Pharma Nezel

