

Papel de la ultrasonografía endoscópica en las estrategias diagnóstico-terapéuticas en oncología digestiva

J.I. Elizalde, V. Piñol, X. Bessa, J. Saló, A. Soriano, F. Feu y A. Castells

Servei de Gastroenterologia, Institut de Malalties Digestives. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La oncología digestiva ha sido una de las áreas en las que el desarrollo de la ultrasonografía endoscópica ha ejercido un mayor impacto durante los últimos años ya que, al permitir identificar con claridad diversas capas en el grosor de la pared del tubo digestivo e identificar estructuras localizadas en su vecindad, esta exploración ha permitido mejorar de manera ostensible la precisión de la estadificación preoperatoria de diversas neoplasias del tracto digestivo. Este avance, además, ha coincidido con el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas mínimamente invasivas (resecciones endoscópicas, tratamientos basados en láser, cirugía laparoscópica) y con la aplicación de estrategias terapéuticas combinadas (tratamientos neoadyuvantes y multimodales) derivados de un mejor conocimiento de la historia natural y los factores pronósticos de los tumores digestivos, cuya aplicación exige efectuar un diagnóstico de extensión preoperatorio con un elevado grado de precisión. En las neoplasias de esófago, estómago, páncreas y vías biliares, y recto, la ultrasonografía endoscópica proporciona, en algunos casos, una información clínica, difícilmente obtenible por otros medios, que condiciona las actitudes terapéuticas subsiguientes, por lo que se ha hecho acreedora de un lugar indiscutible en las estrategias de estadificación y/o seguimiento de estas.

CÁNCER DE ESÓFAGO

El carcinoma esofágico presenta una incidencia muy variable y, a pesar de ser relativamente poco frecuente en nuestro medio, supone una de las neoplasias más frecuentes en la población mundial. En España, la incidencia estimada es de 5-8 casos/10⁵ habitantes/año, con una relación varón: mujer de 5:1, y ocupa el tercer lugar entre los

tumores malignos del tracto gastrointestinal, precedido por los cánceres colorrectal y gástrico^{1,2}. En los últimos años se ha apreciado un notable aumento en la incidencia de adenocarcinoma del esófago distal, lo que hace que esta variante represente ya entre el 25 y el 50% de las neoplasias de esófago atendidas en diversas áreas geográficas³.

Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma escamoso esofágico, entre los que cabe destacar el consumo de alcohol y tabaco⁴, concentraciones bajas de antioxidantes dietéticos⁵, dietas pobres en vegetales y ricas en grasas⁶, antecedentes de neoplasia de cabeza y cuello⁷, acalasia o esofagitis cáustica⁸. Por lo que hace referencia al adenocarcinoma de esófago, su patogenia está estrechamente ligada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico y al esófago de Barrett⁹. Algunos datos recientes también sugieren la existencia de un efecto predisponente de la obesidad independiente de los anteriores¹⁰, mientras que el papel del consumo de tabaco y alcohol parece ser menos relevante que en el carcinoma escamoso.

A pesar de los avances en el conocimiento de la patogenia y el tratamiento de estas neoplasias, su pronóstico continúa viéndose ensombrecido por el hecho de que, en la mayoría de casos, el diagnóstico se efectúa en estadios avanzados. Además, se trata de neoplasias con una elevada capacidad de diseminación, incluso en estadios macroscópicamente poco avanzados¹¹, lo que hace necesario contemplar, en los casos en los que sea posible, un abordaje terapéutico multidisciplinario, combinando la cirugía con la radioterapia y la quimioterapia. A pesar de algunas importantes limitaciones metodológicas, diversos estudios han demostrado que la radioquimioterapia neoadyuvante permite mejorar la resecabilidad y la supervivencia en pacientes con neoplasia de esófago localmente avanzada^{12,13}. Por otro lado, no existen en la actualidad evidencias fehacientes que demuestren que las actitudes terapéuticas agresivas comporten ningún beneficio clínico a los pacientes con enfermedad avanzada (diseminación a distancia). Por todo ello, las estrategias diagnósticas aplicadas en la actualidad a este tipo de pacientes consisten en

Correspondencia: Dr. A. Castells.
Servei de Gastroenterologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

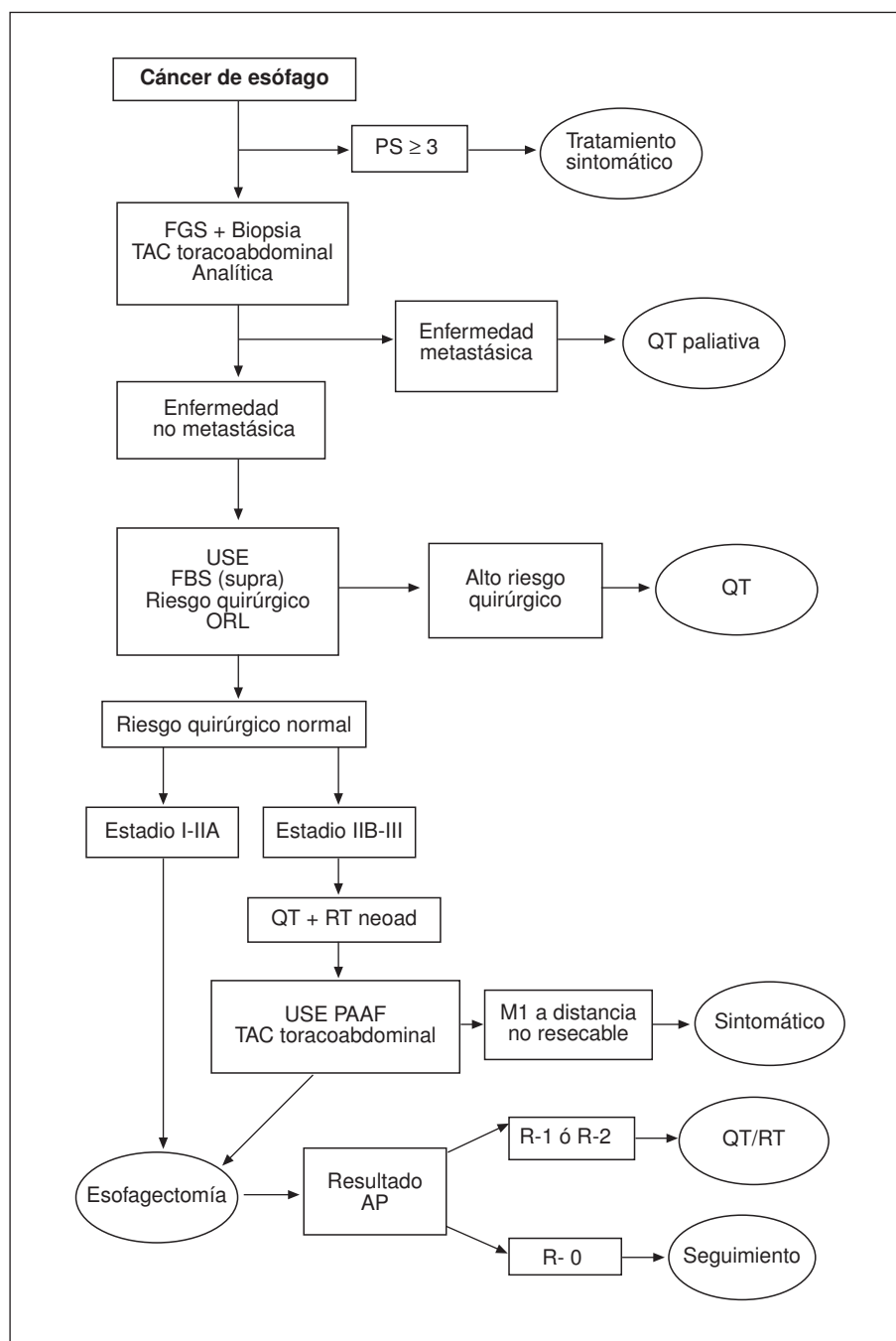


Fig. 1. Diagnóstico de extensión del cáncer de esófago. PS: performance status; FGS: fibrogastroscofia; TC: tomografía computarizada; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica; M1: metástasis a distancia; R2: enfermedad residual macroscópica; R1: enfermedad residual microscópica; R0: no enfermedad residual.

procesos secuenciales encaminados a clasificar a los pacientes en función del estadio evolutivo de su enfermedad, y cuya intensidad depende de las posibilidades terapéuticas, como se expresa en la figura 1¹⁴.

Tras la confirmación de la estirpe histológica y la localización topográfica de las neoplasias esofágicas mediante técnicas endoscópicas convencionales, es esencial evaluar la profundidad de infiltración tumoral en la pared esofágica (T), así como la existencia de afectación ganglionar (N) o de metástasis a distancia (M), antes de planificar las opciones terapéuticas.

Con independencia de la extensión neoplásica, en los pacientes que presentan una grave afectación del estado general (*performance status* de 3 o superior) no es necesario proceder a un estudio de extensión muy exhaustivo, ya que no se consideran candidatos a otras medidas terapéuticas distintas de las encaminadas a aliviar su sintomatología (tratamiento analgésico y de la disfagia). En caso contrario, las estrategias iniciales van dirigidas a descartar la existencia de diseminación a distancia, puesto que esta eventualidad hace, hoy por hoy, imposible la eliminación completa de la enfermedad neoplásica (resección

R0), que constituye el principal factor pronóstico en esta entidad¹⁵. La técnica de elección para la estadificación de la enfermedad a distancia (M) es la tomografía computarizada (TC) toracoabdominal¹⁶, que permite descartar, con una especificidad y sensibilidad elevadas, la existencia de metástasis hepáticas, suprarrenales y pulmonares o afectación ganglionar a distancia. Además, también puede proporcionar información acerca de una posible afectación local de estructuras mediastínicas (adenopatías locorregionales, invasión vascular). A pesar de que todavía existen pocos datos disponibles, la tomografía por emisión de positrones (PET) podría relegar a la TC a un papel más secundario en esta indicación, puesto que proporciona un mayor grado de precisión diagnóstica en cuanto a la valoración de una posible afectación ganglionar a distancia¹⁷.

La ultrasonografía endoscópica (USE) se ha convertido en la técnica de elección para la estadificación T (invasión parietal) y N (adenopatías locorregionales) en la neoplasia de esófago, ya que proporciona grados de precisión global muy superiores a los obtenidos con otras técnicas, como la TC o la PET, y, sobre todo, porque permite evaluar con elevada precisión la resecabilidad o irresecabilidad de la lesión primaria que, como ya se ha comentado con anterioridad, constituye el parámetro aislado que posee un mayor poder pronóstico. Las mayores limitaciones de la USE en este contexto, además de las derivadas de la inaccesibilidad por lesiones estenosantes que, en la mayoría de casos, pueden solventarse usando un ecoendoscopio fino sin sistema óptico, minisondas o realizando dilataciones previas, provienen del hecho de que la diferenciación entre adenopatías inflamatorias o tumorales se basa únicamente en criterios morfológicos (tamaño, regularidad de los bordes, ecogenicidad) que han demostrado poseer una baja correlación con los hallazgos histológicos, en especial en estructuras ganglionares de pequeño tamaño. Este inconveniente, sin embargo, puede obviarse mediante la utilización de técnicas de punción aspirativa bajo control ecoendoscópico (USE-PAAF) en aquellos casos en los que esta información pueda condicionar las actitudes terapéuticas subsiguientes¹⁸. De hecho, la relevancia de una adecuada estadificación TN radica en que esta información permite seleccionar aquellos casos en los que la cirugía aislada puede permitir obtener resecciones completas (estadios I y IIA), diferenciándolos de aquellos otros en los que las opciones de resecabilidad, *a priori*, son más escasas (estadios IIB y III). En estos pacientes, la adición de tratamiento neoadyuvante (quimiorradioterapia preoperatoria) mejora los resultados de la esofagectomía aislada^{12,13}, según indican los resultados de diversos estudios recientes, que han demostrado que una proporción variable de pacientes con neoplasias localmente avanzadas presentan una respuesta patológica parcial o completa tras la administración de un régimen de quimioterapia (habitualmente mediante la combinación de cisplatino, 90 mg/m²/i.v. el primer día, y 5-FU, 600 mg/m²/i.v. los días 1 a 5; 2 ciclos) asociada a radioterapia externa (40 Gy en 15 fracciones, con fotones de 6-18 Mv, administradas de forma simultánea al primer ciclo de

quimioterapia). Tras este tratamiento, debe reevaluarse la extensión neoplásica (mediante USE y TC toracoabdominal) y el estatus fisiológico del paciente y, si se considera que es posible realizar una resección radical (R0), se indicará el tratamiento quirúrgico. Se acepta que esta estrategia permite «rescatar» a alrededor de un 30% de pacientes que, de otro modo, únicamente recibirían medidas terapéuticas con intención paliativa. A pesar de que la precisión de la USE tras el tratamiento con quimiorradioterapia es muy inferior a la obtenida en pacientes no tratados¹⁹, la respuesta tumoral al tratamiento evaluada mediante USE se ha identificado como un buen predictor de supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de esófago²⁰. Si tras recibir quimiorradioterapia neoadyuvante se observa progresión o ausencia de respuesta, las opciones terapéuticas deben limitarse a controlar la sintomatología del paciente.

La adición de tratamiento adyuvante o complementario en los pacientes en los que se ha efectuado una resección radical no está indicada cuando del estudio de la pieza operatoria se deriva un estadio pT1-T2 pN0 pR0. Sin embargo, cuando a pesar de haberse efectuado una resección radical, el estudio anatomopatológico demuestra un estadio pT3-T4 y/o pN1, o bien cuando existe infiltración tumoral microscópica (R1) o macroscópica (R2) de los márgenes de resección, podría plantearse la administración de quimioterapia o quimiorradioterapia de forma individualizada. Tras el tratamiento quirúrgico es aconsejable instaurar un protocolo de seguimiento sistemático que incluya anamnesis, exploración física y análisis cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses hasta completar 5 años, así como un estudio radiológico cada 6-12 meses durante el mismo período. No está bien establecida la rutina ideal de seguimiento en cuanto a exploraciones avanzadas como la TC, la endoscopia o la USE que, en general, únicamente se indican ante la sospecha de recidiva en función de otros hallazgos clínicos. Algunos estudios preconizan, sin embargo, añadir la USE a las técnicas de seguimiento habituales para detectar recidivas submucosas precoces. Es probable que su utilización periódica sistemática permitiera una detección más precoz de esas recidivas, aunque es también muy probable que su naturaleza habitualmente multifocal impida que esta anticipación comporte un claro beneficio clínico en términos de resecabilidad o supervivencia²¹.

Finalmente, en los últimos años se han desarrollado técnicas terapéuticas endoscópicas (mucosectomía, ablación mediante láser o tratamiento fotodinámico) que pueden aplicarse con intencionalidad curativa en casos de neoplasia de esófago superficial, siempre y cuando se tenga la certeza de esa escasa penetración en la pared. En esta situación, la USE tiene también un papel fundamental, puesto que la utilización de sondas de alta frecuencia permite distinguir neoplasias con afectación limitada a la mucosa o afectación mínima de la submucosa (sm0, sm1) de aquellas otras en que existe invasión evidente de la submucosa (sm2, sm3), en las que la aplicación de medidas terapéuticas locales se asocia a una baja tasa de éxito terapéutico, por lo que en esos casos deben aplicarse medidas terapéuticas convencionales (cirugía)²².

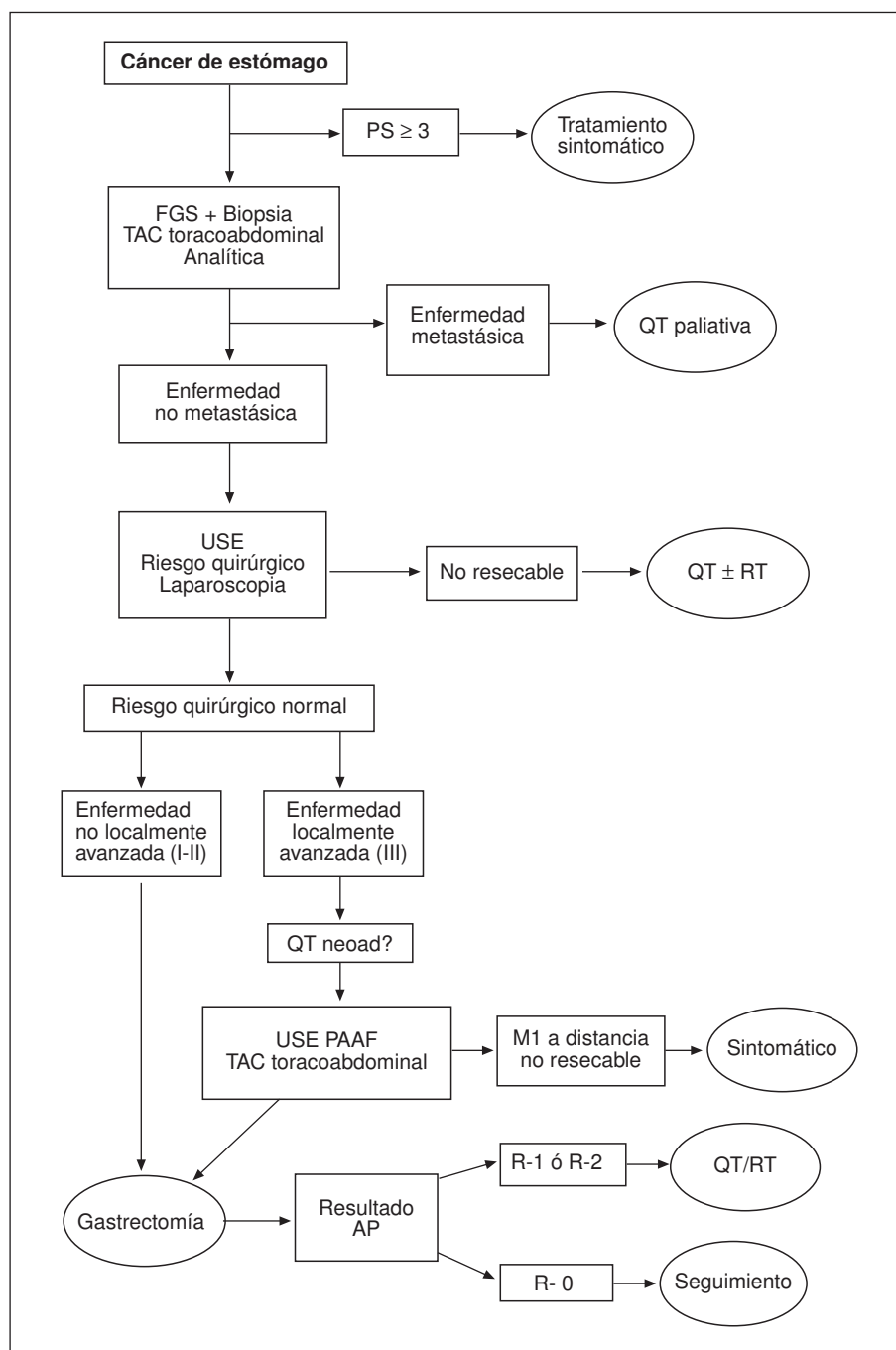


Fig. 2. Diagnóstico de extensión del cáncer gástrico. PS: performance status; FGS: fibrogastroscoopia; TC: tomografía computarizada; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica; R2: enfermedad residual macroscópica; R1: enfermedad residual microscópica; R0: no enfermedad residual.

CÁNCER GÁSTRICO

Aunque la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en las últimas décadas, todavía constituye la sexta localización en importancia en los varones (6% del total de neoplasias) y la cuarta en las mujeres (5% del total)¹. Se trata de neoplasias que suelen diagnosticarse en una fase avanzada, con afectación metastásica locorregional o a distancia, lo que condiciona fuertemente el pronóstico. Así, los pacientes con lesiones distales localizadas presentan supervivencias mayores del 50% a los 5 años, mientras que

en los pacientes con enfermedad locorregional o metastásica a distancia estos valores descienden al 20-40% y a menos del 5%, respectivamente.

Como ocurre con el cáncer de esófago, el objetivo ideal del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico debería ser la obtención de una resección radical, con márgenes de seguridad de entre 3 y 5 cm ya que, de lo contrario, la cirugía no comporta ningún beneficio en cuanto a la supervivencia²³. Por todo ello, es mandatorio, en los pacientes posiblemente candidatos a cirugía con intencionalidad curativa, efectuar un estudio de extensión preoperatorio pre-

ciso (fig. 2) que, en ocasiones, puede incluso precisar la realización de una laparoscopia para descartar diseminación peritoneal o hepática²⁴. La utilidad de la USE en este contexto es máxima para confirmar los casos de neoplasias en estadio IA (afectación únicamente mucosa), en las que la resección local puede ser suficiente, y en la diferenciación entre estadios II y III, ya que mientras que en los primeros es posible obtener resecciones completas (R0), en el segundo caso este objetivo difícilmente se consigue mediante la cirugía aislada. Este último subgrupo de pacientes puede beneficiarse de una aproximación terapéutica consistente en quimioterapia neoadyuvante seguida de la resección tumoral, después de una adecuada valoración de la respuesta terapéutica conseguida^{25,26}. Por último, a diferencia de lo observado en otras neoplasias digestivas, como el cáncer colorrectal, el efecto de la quimioterapia adyuvante sobre la supervivencia es discutible y, probablemente, marginal, por lo que sólo se aconseja, fuera del contexto de estudios clínicos, en pacientes en los que se demuestra afectación del margen de resección en el estudio de la pieza operatoria²⁷.

LINFOMA GÁSTRICO

Los linfomas gástricos son tumores poco frecuentes que representan el 10% de todos los linfomas y el 3% del total de neoplasias gástricas. No obstante, el tracto gastrointestinal es la localización más frecuente de los linfomas no hodgkinianos extranodales, siendo a su vez el estómago el órgano más afectado²⁸. En 1983, Isaacson y Wright definieron las características de los linfomas gástricos MALT de bajo grado²⁹. Este tipo de linfomas, constituidos por una proliferación monoclonal de linfocitos B, representan el 20-30% de los linfomas gástricos, y disponen de unos rasgos clínicos y evolutivos característicos³⁰. En los últimos años se han acumulado numerosas evidencias que demuestran una clara relación etiopatogénica entre la infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo del linfoma gástrico tipo MALT. Los resultados de estos estudios constituyen la base para el enfoque diagnóstico y terapéutico que se propone actualmente para los linfomas tipo MALT de bajo grado gástricos, en los que la erradicación de *H. pylori* debe considerarse el tratamiento de primera elección³¹⁻³⁵. No obstante, todavía existen aspectos que deben ser clarificados, como el tiempo de respuesta, la incidencia de recidiva en el seguimiento, el valor de la técnica de PCR para detectar monoclonalidad celular en el seguimiento, o cuáles son los factores relacionados con la ausencia de respuesta o la recidiva. Respecto a este último punto, estudios recientes demuestran que la ecoendoscopia es una exploración de gran utilidad para la definición de la extensión de la infiltración linfomatoso de la pared gástrica, y que este parámetro tendría valor predictivo para la regresión del linfoma.

El diagnóstico del linfoma gástrico MALT de bajo grado se efectúa mediante endoscopia y biopsias múltiples, pudiéndose identificar mediante PCR el carácter monoclonal de la proliferación linfocítica. Además, deben recogerse muestras adicionales de mucosa gástrica para

investigar la presencia de infección por *H. pylori*. Tras ello, debe efectuarse un estudio de extensión mediante analítica general (hemograma, bioquímica), LDH, β_2 -microglobulina, radiografía de tórax, exploración ORL (para descartar afectación del anillo de Waldeyer), biopsia de médula ósea, TC toracoabdominal y ecoendoscopia gástrica.

En este contexto, la USE proporciona una información muy precisa acerca del grado de penetración del linfoma en la pared gástrica y sobre la existencia de adenopatías locorregionales³⁶, parámetros que permiten predecir la respuesta al tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*³⁷. La erradicación de *H. pylori* constituye la opción terapéutica de primera elección en los casos de linfoma gástrico MALT de bajo grado de malignidad localizado exclusivamente en el estómago, debiéndose evaluar la respuesta un mes más tarde mediante endoscopia con biopsias, USE y test de aliento con urea marcada. En caso de respuesta parcial del linfoma o ausencia de cambios se aconseja mantener controles periódicos (endoscopia y USE cada 2 meses), indicándose tratamiento alternativo (poliquimioterapia de tipo CHOP o gastrectomía) en caso de ausencia de respuesta o progresión a los 6 meses de la erradicación, o cuando la respuesta es parcial a los 9 meses del tratamiento³⁸.

Cuando el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* se acompañe de la regresión del linfoma, se aconseja mantener un esquema de seguimiento periódico que incluya endoscopia y USE a intervalos regulares (cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses el segundo, cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente un control anual).

CÁNCER DE RECTO

El cáncer colorrectal representa una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales³⁹. A pesar del avance alcanzado en su diagnóstico, tratamiento y prevención, continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer³⁹. Los tumores de recto suponen un 20-25% del total y presentan características clínicas y pronósticas propias que los distinguen de aquellos originados en el colon. Estas diferencias se deben fundamentalmente a peculiaridades anatómicas que facilitan la progresión del tumor hacia estructuras vecinas, lo cual condiciona las estrategias diagnósticas y terapéuticas⁴⁰.

El diagnóstico del cáncer de recto se basa fundamentalmente en las exploraciones endoscópicas. Éstas permiten, no sólo visualizar el tumor, sino también obtener muestras de tejido para el diagnóstico histológico. Sin embargo, estas técnicas son insuficientes para la estadificación de la lesión⁴⁰. Este aspecto es especialmente importante en el cáncer de recto, ya que existen diversas evidencias que sugieren un efecto beneficioso de la radioterapia preoperatoria en el pronóstico de estos pacientes.

La USE es la exploración de elección en el diagnóstico de extensión del cáncer de recto^{41,42}. En comparación con la TC abdominopélvica, la segunda exploración más útil en

la estadificación de esta neoplasia, diversos estudios indican que la USE posee un mayor rendimiento, tanto en el establecimiento del grado de afectación tras mural como en la detección de adenopatías locorregionales^{41,42}. Además, la incorporación de la punción aspirativa con aguja fina bajo control por USE (PAAF-USE) permite confirmar la invasión linfática con mínima morbilidad⁴³. Sin embargo, dado que la TC abdominal supera a la USE en la detección de metástasis hepáticas, la estrategia idónea para el diagnóstico de extensión del cáncer de recto debe contemplar la realización simultánea de estas 2 exploraciones, las cuales aportan información complementaria. Recientemente, se ha sugerido que la RM puede superar a la USE en la evaluación de la afectación de la fascia mesorrectal⁴⁴, un factor determinante de la recurrencia locorregional⁴⁵. En este estudio, la RM demostró poseer una elevada precisión para predecir la afectación del margen de resección circunferencial, lo que se tradujo en una mejor identificación preoperatoria de los pacientes con un mayor riesgo de recidiva y, por tanto, candidatos a una resección quirúrgica más extensa y/o a tratamiento complementario⁴⁴.

Tras la resección quirúrgica del cáncer de recto con finalidad radical, el índice de recidiva local es muy elevado (5-40%, según las series). En la actualidad, se acepta que la causa fundamental de ello es la eliminación incompleta del tumor⁴⁵. Para solventar esta importante limitación se han propuesto dos aproximaciones. En primer lugar, la realización de una cirugía más extensa que incluya un margen de resección circunferencial libre de tumor de más de 1 mm. Según esto, la cirugía sola debería ser suficiente para el tratamiento de los tumores en estadio T1 y T2, y muchos de los T3. En segundo lugar, cuando la lesión supera estos estadios, la resección del recto y la grasa perirrectal a lo largo de la fascia mesorrectal, una técnica denominada escisión mesorrectal total, consigue una tasa de recidiva local inferior al 10% sin tratamiento complementario⁴⁶. Ambas aproximaciones demuestran la importancia de una correcta estadificación del tumor antes de la cirugía.

Por otra parte, diversos estudios sugieren que la radioterapia perioperatoria disminuye el índice de recidivas locorregionales en los pacientes con cáncer de recto avanzado. En Europa, la radioterapia preoperatoria se ha convertido en el tratamiento estándar sobre la base de los resultados de diversos ensayos clínicos⁴⁷⁻⁵⁰. Entre ellos destaca el realizado por el Swedish Rectal Cancer Trial, el cual demostró un índice de recidiva local del 11% en el grupo de tratamiento con radioterapia preoperatoria, frente al 27% en el grupo control, lo que se tradujo en una mejoría en la supervivencia de los pacientes⁵⁰. Por otra parte, el estudio de Upsala, el cual comparó la radioterapia postoperatoria (60 Gy) con la preoperatoria (25 Gy), demostró una mejor tolerancia gastrointestinal y una disminución en el índice de recidivas locales (22 frente a 13%) a favor de esta última opción. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años fue similar en ambos grupos (38 frente a 42%)⁴⁷.

En los EE.UU., no obstante, el tratamiento habitual de los tumores en estadios T3 y/o N1 consiste en quimiorradio-

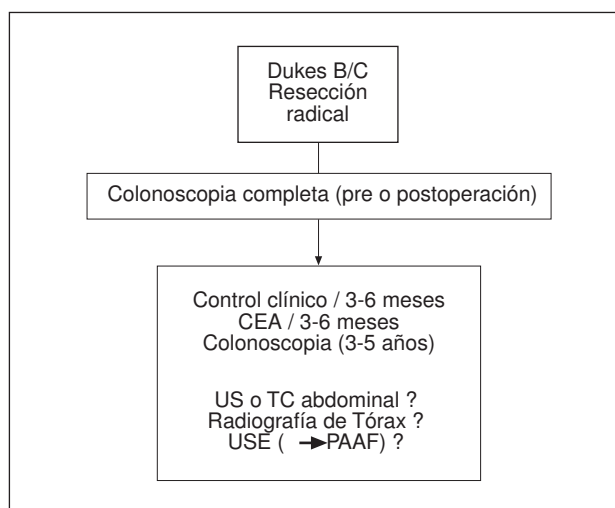


Fig. 3. Estrategia de vigilancia propuesta en pacientes con cáncer de recto intervenido con finalidad radical. CEA: antígeno carcinoembrionario; US: ultrasonografía; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

terapia postoperatoria. En este sentido, existen 2 estudios aleatorios en los que se compara la eficacia de la radioterapia adyuvante sola frente a la combinada con 5-fluorouracilo que demuestran una mejoría en relación con la recurrencia local y la supervivencia global en los pacientes tratados con esta última opción^{51,52}. Por último, estudios en fase II de quimiorradioterapia preoperatoria sugieren un beneficio aún mayor de esta aproximación terapéutica, con tasas de remisión completa del 20-30% y supervivencia a 5 años superiores al 80%^{53,54}.

Es importante señalar que la radioterapia preoperatoria a menudo comporta una infravaloración del estadio de la lesión (*downstaging*)⁵⁵. Así, el estudio histológico de la pieza de resección puede verse dificultado por la presencia de un importante componente inflamatorio que dificulta la correcta valoración de la extensión del tumor. Dado que la realización de tratamiento quimioterápico tras la resección depende del estadio TNM del tumor, esta decisión terapéutica debería basarse en los hallazgos de la USE basal realizada antes de la radioterapia.

Tras el tratamiento, el seguimiento de los pacientes persigue la detección precoz de eventuales recidivas. En la actualidad, existen pocas dudas de que la vigilancia sistemática mediante controles clínicos y determinación de las concentraciones séricas del antígeno carcinoembrionario se asocia a una mayor detección de recidivas potencialmente resecables y a una mejora del pronóstico asociado a esta enfermedad⁵⁶ (fig. 3). Sin embargo, se desconoce si la realización de un seguimiento más intensivo o la incorporación de determinadas técnicas radiológicas o endoscópicas puede aumentar el rendimiento de estas estrategias de vigilancia⁵⁷. En el cáncer de recto, este aspecto es especialmente controvertido, ya que tras la resección quirúrgica y, en especial, cuando se ha efectuado tratamiento radioterápico, es habitual hallar una desestructuración no-

table en la cavidad pélvica, lo que dificulta enormemente la identificación de posibles recidivas en esta localización. Ante esta situación, la USE, combinada con la PAAF-USE ante la sospecha de afectación adenopática, aparece como una aproximación sumamente atractiva⁵⁸. No obstante, la confirmación de esta nueva indicación requiere la realización de estudios prospectivos en los que se establezca, no tan sólo la precisión diagnóstica de esta técnica para el diagnóstico de recidivas locorregionales, sino su influencia en el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto.

CÁNCER DE PÁNCREAS

La incidencia del carcinoma de páncreas ha experimentado un notable aumento en los últimos 50 años, situándose entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes y año⁵⁹⁻⁶¹, sin que se haya observado una mejora franca en su pronóstico. Así, las tasas de mortalidad se superponen a las de incidencia, siendo la probabilidad de supervivencia a los 3 y 5 años inferiores al 10 y 3%, respectivamente⁶². Los motivos que justifican este mal pronóstico son la ausencia de poblaciones de riesgo a las que dirigir programas de cribado y la elevada capacidad de progresión tumoral y diseminación metastásica que posee esta neoplasia, lo que dificulta o impide su diagnóstico precoz.

Ante la existencia de síntomas que sugieran la presencia de un cáncer de páncreas, el diagnóstico se fundamenta en la realización de diversas exploraciones. Dado que la ictericia es la manifestación inicial más frecuente, la ultrasonografía abdominal acostumbra a ser la primera. Esta técnica posee una sensibilidad y especificidad del 70-75% y del 85-90%, respectivamente, para el diagnóstico del cáncer de páncreas⁶³. La TC abdominal posee también una gran precisión diagnóstica en esta situación, con una sensibilidad y especificidad del 83 y 93%, respectivamente, y presenta evidentes ventajas en la estadificación de la lesión^{63,64}. La USE es una exploración de reciente incorporación con un rendimiento diagnóstico probablemente superior al de las demás técnicas, con unos índices de sensibilidad y especificidad del 94 y 100%, respectivamente⁶⁵.

El diagnóstico del cáncer de páncreas requiere su confirmación citohistológica. Para ello es necesario obtener una muestra de tejido tumoral, lo que puede efectuarse mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) por vía percutánea o endoscópica, o biopsia quirúrgica. En los pacientes con metástasis hepáticas, la PAAF percutánea bajo control ultrasonográfico o por TC de uno de estos nódulos es la aproximación que proporciona un mayor rendimiento. Con esta técnica también es posible efectuar punción del tumor primario y/o adenopatías locorregionales, aunque resultados recientes sugieren que la PAAF-USE presenta un mayor rendimiento para la confirmación citológica^{66,67}. Esta técnica está especialmente indicada en las lesiones irresecables para confirmar su naturaleza neoplásica antes de aplicar quimioterapia y/o radioterapia o cuando se sospechan determinadas etiologías, como linfo-

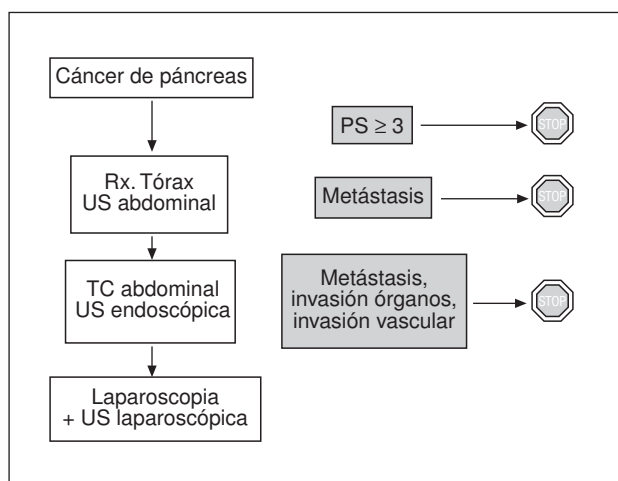


Fig. 4. Diagnóstico de extensión del cáncer de páncreas. PS: performance status; US: ultrasonografía; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

ma o tuberculosis. Chang et al⁶⁸, en un estudio multicéntrico llevado a cabo en 164 pacientes con sospecha de neoplasia de páncreas, demostraron unos índices de sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, y valor predictivo positivo y negativo para la USE-PAAF del 83, 90, 85, 80 y 100%, respectivamente.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de páncreas es imprescindible efectuar una correcta estadificación de la lesión, con el fin de establecer la opción terapéutica más adecuada. Para ello se pueden utilizar las exploraciones mencionadas para el diagnóstico inicial de la lesión, así como la arteriografía o la ultrasonografía abdominal con registro Doppler para la evaluación de la afectación vascular. El objetivo fundamental de la estadificación es establecer la resecabilidad del tumor. En este sentido, se consideran resecables aquellas lesiones que no afectan a estructuras vecinas, como grandes vasos (tronco celíaco, origen de la arteria hepática, arteria o vena mesentérica superior, o vena porta), colon y estómago, y que no presenten diseminación metastásica^{64,69}. Es importante señalar que no existe ninguna exploración que, por sí sola, sea capaz de predecir la resecabilidad del tumor con absoluta certeza^{70,71}. Así, la mayoría de autores coinciden en la necesidad de combinar diferentes técnicas que proporcionen información complementaria o que confirmen los datos en caso de discrepancia. Con el fin minimizar el número de procedimientos a que son sometidos los pacientes, es preferible establecer una aproximación secuencial (fig. 4). Así, en los pacientes con afectación del estado general (*performance status* superior a 3) y, por tanto, no tributarios de ningún tratamiento oncológico, no sería necesario efectuar una estadificación muy precisa. En los restantes pacientes, las primeras exploraciones (radiografía de tórax y ultrasonografía abdominal) irán dirigidas a descartar la existencia de metástasis a distancia. En aquellos pacientes en los que éstas se hayan descartado es

donde la estadificación cobra una máxima relevancia. Un estudio prospectivo reciente de nuestro grupo, en el que se ha comparado el rendimiento de las diferentes técnicas de imagen en la estadificación del cáncer de páncreas, ha permitido concluir que la combinación de la TC abdominal con la USE es la aproximación más útil para predecir la resecabilidad del tumor⁷¹. Cuando ambas exploraciones coinciden en la irresecabilidad de la lesión, la especificidad es del 100%. En este esquema, la utilidad de la arteriografía quedaría limitada a los casos en los que existiese discrepancia entre las 2 pruebas mencionadas. Además, la TC y la USE son las exploraciones con mayor rentabilidad para la valoración del tamaño del tumor y la afectación adenopática, locorregional, vascular y metastásica en este grupo de pacientes^{65,71}.

El tratamiento del cáncer de páncreas viene condicionado por el estadio del tumor^{64,69}. En tumores localizados (estadio I), la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Por desgracia, esta opción terapéutica sólo puede aplicarse en un 15-25% de los tumores localizados en la cabeza y raramente en los localizados en el cuerpo y cola⁶². Por otra parte, en la actualidad no está bien establecido el beneficio del tratamiento complementario con quimioterapia y/o radioterapia en los pacientes intervenidos con finalidad radical. Existen evidencias que sugieren una mejora de la supervivencia en los pacientes tratados con radioquimioterapia postoperatoria⁷², supuesto que no se ha confirmado en un estudio multicéntrico reciente, que apunta un beneficio discreto en favor de la quimioterapia. Asimismo, algunos grupos apoyan la realización de radioquimioterapia preoperatoria con la finalidad de disminuir el tamaño de la lesión y, potencialmente, aumentar el índice de resección⁷³. En esta situación, la USE es de gran utilidad para la valoración de la respuesta al tratamiento y para el establecimiento de la resecabilidad.

En tumores localmente avanzados (estadios II y III) no existe ningún tratamiento que haya demostrado un efecto beneficioso en relación con la supervivencia. A pesar de ello, algunos pacientes con tumores no resecables presentan una reducción del tamaño tumoral después de tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, con una tasa de rescate para la cirugía valorable⁷⁴. En esta situación, la TC y la USE permiten establecer la respuesta al tratamiento. En tumores metastásicos (estadio IV), únicamente la administración de gemcitabina ha conseguido mejorar discretamente el pronóstico de los pacientes⁷⁵.

Por otra parte, es bien conocido que los pacientes con carcinoma de páncreas presentan a menudo dolor abdominal de moderada o gran intensidad, ya sea como manifestación inicial o a lo largo de su curso evolutivo⁷⁶. Por ello, la paliación del dolor adquiere una especial relevancia con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Entre las diferentes opciones puede plantearse la administración de analgésicos menores (paracetamol, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroides) u opiáceos (metadona, sulfato de morfina, meperidina). No obstante, en una proporción no despreciable de casos, estas medidas no logran un control adecuado del dolor, por lo que deben plantearse otras alternativas terapéuticas. Entre

éstas destacan por su gran efectividad la esplenicectomía por vía toracoscópica y la neurólisis mediante punción guiada por USE⁷⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth JA, Lichter AS, Putnam JB, Forastiere AA. Cancer of the esophagus. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993;776-817.
2. Borràs J, Galcerán J, Anglada L, Moreno V, Creus J, Bosch FX, et al. El cáncer en Tarragona 1980-1985. Estudio epidemiológico descriptivo. *Registre de càncer Tarragona (RCT)*. Asociación Española contra el Cáncer. Junta Provincial de Tarragona, 1988; monografía 2:32-3.
3. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res* 2000;155:1-14.
4. Sautereau D. Screening for early esophageal cancer: whom and how? *Endoscopy* 1999;31:325-8.
5. Worth Boyce H. Tumors of the esophagus. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993;401-8.
6. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Silverman DT, Greenberg RS, et al. Dietary factors and the risk of squamous cell esophageal cancer among black and white men in the United States. *Cancer Causes Control* 1998; 9:467-74.
7. Leon X, Quer M, Díez S, Orús C, López-Pousa A, Burges J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:204-10.
8. Isolauri J, Makkula H. Lye ingestion and carcinoma of the esophagus. *Acta Chir Scand* 1989;155:269-71.
9. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
10. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-90.
11. O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A, Stuart R, Kelly J, Kiely MD, et al. Micrometastases in esophagogastric cancer: high detection rate in resected rib segments. *Gastroenterology* 1999;116:543-8.
12. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
13. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiet E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7.
14. Ruol A, and Panel of Experts. Multimodality treatment for non-metastatic cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus Conference. *Dis Esophagus* 1995;9:501-8.
15. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Hofler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* 1995; 118: 845-55.
16. Vilgrain V, Mompoin D, Palazzo L, Menu Y, Gayet B, Ollier P, et al. Staging of esophageal carcinoma: comparison of results with endoscopic sonography and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:277-81.
17. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202-10.
18. Vázquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, et al. Impact of EUS-guided-fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:751-7.
19. Zuccaro G, Rice TW, Goldblum J, Menderdorp SV, Becker M, Pimentel R, et al. Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 906-12.

20. Chak A, Canto MI, Cooper GS, Isenberg G, Willis J, Levitan N, et al. Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1788-95.
21. Ajani JA, and Panel of Experts. NCCN Practice Guidelines for Upper Gastrointestinal Carcinomas. NCCN Proceedings 1998;12:179-201.
22. Gawa N, Niwa Y, Arisawa T, Hase S, Goto H, Hayakawa T. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996;44:388-93.
23. Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K, Bottcher K, Feldmann HJ, et al. Gastric cancer. *Curr Probl Surg* 1997;34:835-942.
24. Pratt BL, Greene FL. Role of laparoscopy in the staging of malignant disease. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1111-26.
25. Fink U, Stein HJ, Schuhmacher C, Wilke HJ. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Update. *World J Surg* 1995;19:509-16.
26. Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler HJ, Mueller J, et al. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001;91:918-27.
27. Earle CC, Maronn JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:263.
28. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
29. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
30. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, De Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
31. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
32. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Sario A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-9.
33. Cammarota G, Tursi A, Montalto M, Papa A, Branca G, Vecchi FM, et al. Prevention and treatment of low-grade B-cell primary gastric lymphoma by anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:118-22.
34. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-4.
35. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Thiede C, Lehn N, Seifert E, et al. Remission of primary gastric low-grade MALT lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997;112:A618.
36. Caletti GC, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993;113:14-27.
37. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thied C, Lehn N, Eidt E, et al. Regression of lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-4.
38. Sans M, Feu F, Bosch F, Campo E, Ginès A, Montserrat E, et al. Regresión del linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado después de la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:93.
39. Castells A, Kroser J, Rustgi AK. Gastrointestinal neoplasms. En: Beers MH, Berkow R, editores. *The Merck Manual of Geriatrics*. 3rd ed. West Point: Merck & Co., 2000;1134-53.
40. Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Farreras V, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. 14.ª ed. Madrid: Harcourt, 2000;261-72.
41. Beynon J, McMortensen NJ, Foy DMA, Channer JL, Rigby H, Virjee J. Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 1989;76:276-9.
42. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of the invasion of rectal tumors and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990;77:883-7.
43. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112:1087-95.
44. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AG, Van Boven H, De Bruijs A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
45. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-11.
46. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
47. Frykholm GJ, Grimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
48. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygne J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-14.
49. Horn A, Halvorsen JF, Dhal O. Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33:823-8.
50. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-87.
51. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1645-72.
52. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
53. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative irradiation therapy and surgery on downstaging and the rate of sphincter-sparing for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2396-402.
54. Rich TA, Skipper JM, Ajani JA, Skipper JM, Cleary KR, Ota DM. Preoperative infusional chemoradiation for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.
55. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by 5-FU and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
56. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García-Valdecasas JC, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer. Results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:714-24.
57. Bessa X, Saló J, Arcusa A, Elizalde JI, Boadas J, Batiste-Alentorn E, et al. Effectiveness of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer. Preliminary results of a multicenter, randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A601.
58. Masascagni D, Cobellini L, Urciuoli P, Di Matteo G. Endoluminal ultrasound for early detection of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 1989;76:1176-80.
59. Borrás J, Galcerán J, Anglada LI. El càncer a Tarragona 1980-1985. Estudi epidemiològic descriptiu. Tarragona: Associació Espanyola contra el Càncer, 1988.
60. Hoey J. Cancer of the pancreas: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:765-6.
61. Cello JP. Carcinoma of the pancreas. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993;1682-4.
62. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995;221:133-48.
63. Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT and MR imaging. *Radiology* 1994;190:745-51.
64. Warshaw AL, Fernández-del-Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.
65. Rösch T, Braig C, Gain T, Fenerbach S, Siewert JR, Schusdzia V, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992;102:188-99.

66. Chang KY, Nguyen P, Erikson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387-93.
67. Suits J, Frazee R, Erikson RS. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999;134:639-43.
68. Chang K, Nguyen P, Erikson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387-93.
69. Brennan MF, Kinsella TJ, Casper ES. Cancer of the pancreas. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: principles and practice oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993;849-82.
70. Fondevila C, Cubiella J, Sans M, Sabater L, Ayuso C, Castells A, et al. Utilidad de la ultrasonografía y la tomografía computarizada en la predicción de la resecabilidad del carcinoma de páncreas. *Med Clin (Barc)* 1998;111:604-47.
71. Soriano A, Ayuso MC, Ayuso JR, De Caralt MT, Gilabert R, Ginès MA, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment in pancreatic cancer. Prospective study comparing endoscopic ultrasonography, compute tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Gastroenterology* 2001; 120:A760.
72. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, Van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periaampullary region. *Ann Surg* 1999;230:776-84.
73. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Beson AB. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1998;16:317-23.
74. Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, Korubo M, Kanamori S, Sasai K, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:39-49.
75. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA 3rd, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.
76. Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Sem Oncol* 1996;23:229-40.
77. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonographically-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:656-62.