

Incidencia de Cáncer de Páncreas en la provincia de Albacete

María Pilar Torres Moreno^a, Pedro J. Tárraga López^b,
José Antonio Rodríguez Montes^c

^a Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad Docente de Albacete.
^b Médico de Familia. Centro de Salud Zona V-A de Albacete.
^c Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:
María Pilar Torres Moreno.
C/ Rosario, 96, 6º A,
02003 - Albacete. Tfno:
653068691, e-mail:
pilartorres162002@yahoo.es.

Recibido el 7 de enero de 2008.

Aceptado para su publicación el 29 de enero de 2008.

RESUMEN

Objetivos. Determinar la incidencia de cáncer de páncreas en la provincia de Albacete, la presencia de diferentes factores de riesgo, síntomas y estadios más frecuentes en el momento del diagnóstico, pruebas realizadas y tratamientos recibidos.

Diseño. Estudio epidemiológico descriptivo.

Ámbito. Atención especializada.

Participantes. Pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas entre 2003-2006 en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Mediciones Principales. Se recogieron datos sobre sexo, edad, factores de riesgo asociados, síntomas de debut, pruebas complementarias realizadas, estadio diagnóstico, supervivencia y tratamientos recibidos.

Resultados. La incidencia de cáncer de páncreas en Albacete durante los 4 años fue 9 casos/100.000 habitantes. Los factores de riesgo más frecuentes: antecedente de Diabetes Mellitus (32,8%), tabaco (32,1%) y patología biliar (15,3%). Los síntomas de debut más frecuentes: dolor abdominal (59,1%), pérdida de peso (54,7%) e ictericia (50,5%). Las pruebas complementarias realizadas: analítica (96,4%) y TAC (94,2%). El estadio más frecuente al diagnóstico fue el 4 (49%) y el tratamiento el paliativo (73%). La supervivencia media fue de 150 días.

Conclusiones. La incidencia del cáncer de páncreas en Albacete se ha incrementado en los últimos años. Los factores de riesgo más frecuentes fueron la diabetes y el tabaquismo. El síntoma de debut más frecuente fue el dolor abdominal. Los síntomas de colestasis fueron menos frecuentes en los estadios avanzados y la anorexia más frecuente a mayor edad. Los estadios diagnósticos más frecuentes fueron los más avanzados y el tratamiento el paliativo. La supervivencia media fue menor de 6 meses y ésta fue mayor en edades superiores.

Palabras clave. Neoplasias pancreáticas. Supervivencia.

ABSTRACT

Incidence of Pancreatic Cancer in the province of Albacete.

Objectives. To determine the incidence of pancreatic cancer in the province of Albacete, the presence of risk factors, the onset symptoms and most frequent disease stage at the time of diagnosis, tests performed and treatments received.

Design. Descriptive, epidemiological study

Setting. Specialised healthcare

Participants. Patients diagnosed with pancreatic cancer between 2003 and 2006 at the Hospital Complex of the University of Albacete.

Main measurements. Data on gender, age, associated risk factors, onset symptoms, complementary tests performed, disease stage at diagnosis, survival time and treatment received.

Results. The incidence of pancreatic cancer in Albacete during the four year study period was 9 cases/100,000 inhabitants. The most frequent risk factors were: history of Diabetes Mellitus (32.8%), tobacco smoking (32.1%) and biliary disease (15.3%). The most frequent onset symptoms were: abdominal pain (59.1%), weight loss (54.7%) and jaundice (50.5%). Complementary tests performed were: analytical (96.4%) and CAT scan (94.2%). The most frequent disease stage at diagnosis was 4 (49%) and treatment was palliative (73%). The mean survival time was 150 days.

Conclusions. Over the last few years there has been an increase in pancreatic cancer in Albacete. The most frequent risk factors were diabetes and tobacco smoking. The most frequent onset symptom was abdominal pain. Symptoms of cholestasis were less frequent in the advanced stages and weight loss was more frequent with older age. At diagnosis, the advanced stages of the disease were more frequent and the treatment was palliative. The mean survival time was less than 6 months but was longer in older patients.

Key Words. Pancreatic Neoplasms. Survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas tiene en Europa una incidencia de 9 a 12 casos/100.000 habitantes/año¹, y representa la cuarta causa de muerte por cáncer. Solo en Europa es responsable de 50.000 muertes anuales². Su incidencia aumenta con la edad (el 80% de los casos se diagnóstica entre la sexta y la octava década de la vida). Es más frecuente en varones y en países industrializados. En los últimos años se ha detectado un aumento de casos de cáncer de páncreas, debido fundamentalmente al envejecimiento de la población³.

El pronóstico de esta neoplasia es muy pobre: la supervivencia actual a tres años es menor del 5%. A pesar de los avances en técnicas diagnósticas, tan sólo entre el 7% y el 20% de los enfermos en el momento del diagnóstico tienen un tumor que sea resecable, y aún en este caso (tumor resecable, limitado a la glándula pancreática y menor de 2 cm de tamaño) la supervivencia a los cinco años es del 20% - 40%³.

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas se diagnostica en fases tardías de la enfermedad, por lo que sólo se puede intentar un tratamiento curativo en menos del 15% de los casos. En la actualidad el interés se centra en la detección y seguimiento de pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, con la finalidad de intentar detectar esta neoplasia en fases más tempranas⁴.

Dentro de los factores de riesgo asociados se encuentran la edad avanzada, el sexo masculino o los antecedentes familiares de cáncer de páncreas (en un 5-8% de los casos de cáncer de páncreas existe un patrón hereditario de carácter autosómico dominante, de los que se han conocido mutaciones en los genes implicados como el p16, BRCA 2 y STK11/LKB⁵⁻⁹), pero es el tabaco el factor de riesgo asociado de manera más constante, al parecer en relación con los metabolitos de nitrosaminas tabaco-específicas responsables de la activación de oncogenes tipo K-ras¹⁰. Entre otros factores se mencionan la obesidad (relacionada con una dieta rica en grasas y pobre en frutas y verduras, especialmente cítricos que ejercen un efecto protector¹¹), exposición a aminas aromáticas y compuestos organoclorados¹²⁻¹⁴, diabetes tipo 2 en pacientes mayores de 50 años¹⁵, pancreatitis crónica (especialmente la pancreatitis crónica hereditaria, que presenta un riesgo acumulado de cáncer de páncreas a lo largo de la vida de un 60 - 75%¹⁶⁻¹⁷), antecedente quirúrgico de úlcera péptica¹⁸⁻¹⁹, síndromes hereditarios, oncogenes (los más frecuentemente implicados son K-ras, p53, p16 y una familia de genes supresores conocidos con el término de "genes de delección del CP" -DPC) y otros dudosos como el alcohol, enfermedad colélitiasica y colecistectomía o el ácido acetil-salicílico²⁰.

En lo referente a la sintomatología²¹, el más frecuente es el dolor abdominal. La ictericia se manifiesta como síntoma inicial en un 50% de los casos. El síndrome constitucional también suele ser uno de los síntomas iniciales y la pancreatitis aguda es la manifestación inicial en un 3% de los casos. Otros síntomas son el debut de diabetes, depresión, prurito, náuseas y vómitos, dispepsia, síndrome malabsortivo, fiebre, ascitis, hepatomegalia, hemorragia digestiva y tromboflebitis migratorias de las extremidades.

De las pruebas realizadas para su diagnóstico, la de elección es la TAC, que detecta tumores mayores de 2 cm. Una alternativa es la TAC helicoidal, la cual es más sensible²⁴. En la actualidad contamos con la ecoendoscopia como nueva técnica con mejor sensibilidad (99%) y especificidad (100%) que la TAC²², especialmente para las lesiones menores de 3 cm, y en particular para las menores de 1,5 cm²³.

El tratamiento realizado con más frecuencia es el paliativo, debido a que el cáncer de páncreas es una de las neoplasias más agresivas y con un pronóstico extremadamente pobre (menos del 5% de los pacientes sobrevive a los 5 años²¹). Este tumor no responde al tratamiento radioterápico, ni quimioterápico, por lo cual el único tratamiento potencialmente curativo con que contamos es la resección quirúrgica, pero el 88% de los tumores son irresecables cuando se diagnostican³.

Los objetivos de este estudio son conocer la incidencia del cáncer de páncreas en la provincia de Albacete, los factores de riesgos asociados, los síntomas iniciales y dónde consultan por primera vez los pacientes afectados, las pruebas realizadas inicialmente, los estadios más frecuentes en el momento del diagnóstico, los tratamientos realizados y la supervivencia media.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo, donde se han incluido todos los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas en los últimos 4 años en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

La información se ha obtenido de la Base de Datos del Servicio de Documentación del Hospital General Universitario de Albacete. Con el diagnóstico de cáncer de páncreas se recogieron 137 casos.

A partir de la historia clínica se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, origen (rural/urbano), existencia de antecedentes familiares de cáncer, antecedentes personales de factores de riesgo (alcohol, tabaco, obesidad, pancreatitis crónica, patología he-

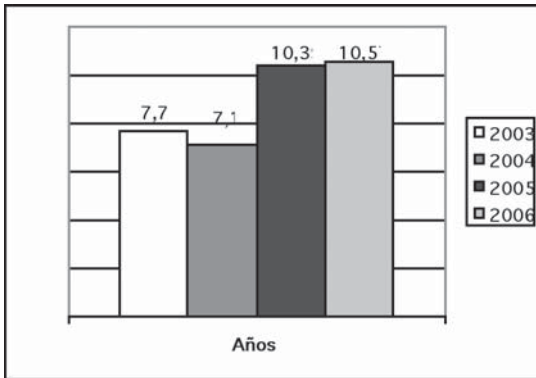


Figura 1. Incidencia de cáncer de páncreas en Albacete.

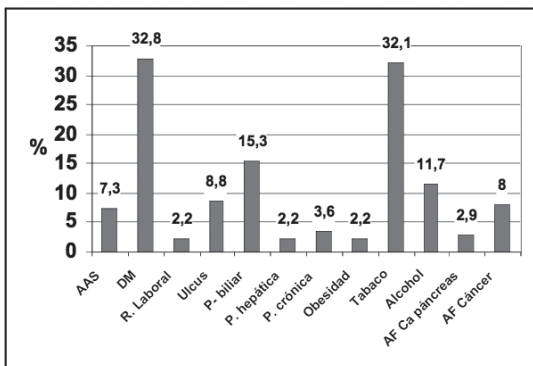


Figura 2. Factores de riesgo de cáncer de páncreas.

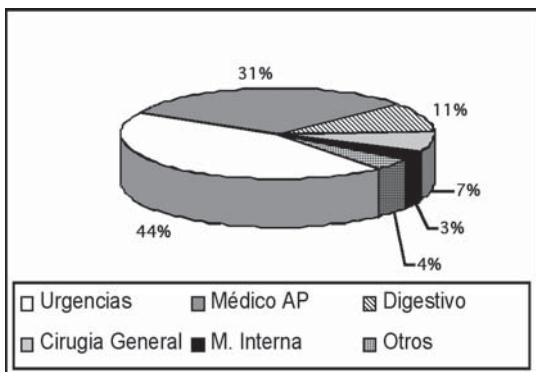


Figura 3. Primera consulta.

pática, patología biliar litiásica, ulcus péptico, riesgo laboral), consumo de AAS y ACO, lugar donde se realizó la primera consulta, síntomas iniciales al diagnóstico (dolor abdominal, signos de colestasis, síndrome constitucional, etc.), pruebas complementarias realizadas, estadio al diagnóstico, tratamiento recibido, fecha de diagnóstico y de defunción. Para el cálculo de la incidencia se usaron datos del Instituto Nacional de Estadística (numero de habitantes durante los años 2003-2006).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V.12, incluyendo el estudio descriptivo de las distintas variables y análisis bivalente con comparación de variables cualitativas por medio de los test Chi-Cuadrado y Exacto de Fisher.

RESULTADOS

En el periodo 2003-2006 se registraron en el Complejo Hospitalario de Albacete 137 casos de cáncer de páncreas. Su incidencia es esos 4 años fue: 7,7 casos/100.000 habitantes en 2003, 7,1 en 2004, 10,39 en 2005 y 10,57 en 2006, con una media de 8,9 casos/100.000 habitantes al año (figura 1).

La edad media de presentación fue de 68,6 años ± 12,9 DE (rango de edad 21 a 93 años). Agrupando a los pacientes por décadas, el porcentaje de casos de cáncer de páncreas es de 0,7% (1 caso) entre 21 y 30 años, 0,7% (1 caso) entre 31 y 40 años, 9,48% (13 casos) entre 41 y 50 años, 13,13% (18 casos) entre 51 y 60 años, 21,16% (29 casos) entre 61 y 70 años, 39,41% (54 casos) entre 71 y 80 años, 14,59% (20 casos) entre 81 y 90 años y 0,7% (1 caso) entre 91 y 100 años. Respecto al sexo, el 49,6% (68 casos) fueron mujeres y el 50,4% (69 casos) varones.

En cuanto a los factores de riesgo, el 8% (11 casos) tenían antecedentes familiares de algún tipo de cáncer y el 2,9% (4 casos) de cáncer de páncreas. El 11,7% (16 casos) consumía o había consumido alcohol. El 32,1% (44 casos) tenía antecedentes de hábito tabáquico. El porcentaje de obesos era del 2,2% (3 casos). Un 3,6% (5 casos) padecía pancreatitis crónica. El 2,2% (3 casos) tenía como antecedente patología hepática. El porcentaje de pacientes con antecedentes de patología biliar litiásica fue del 15,3% (21 casos). Un 8,8% (12 casos) tenía antecedentes de ulcus péptico y un 2,2% (3 casos) positividad del Helicobacter Pilory. El porcentaje de pacientes que por su profesión estaban en contacto con sustancias de riesgo fue del 2,2% (3 casos). El 32,8% (45 casos) tenía como antecedente Diabetes Mellitus. Un 7,3% (10 casos) había consumido AAS. Ninguno de los pacientes había consumido anticonceptivos orales (figura 2).

Respecto al servicio donde había tenido lugar la primera visita, el 43,1% (59 casos) había acudido a urgencias, el 29,9% (41 casos) al médico de atención primaria, el 10,9% (15 casos) a consulta de digestivo, el 6,6% (9 casos) en cirugía general, el 2,9% (4 casos) a medicina interna y el 0,7% (1 caso) a cada uno de los servicios de cardiología, cirugía vascular, medicina paliativa, nefrología, oncología y radiodiagnóstico (figura 3).

En cuanto a los síntomas iniciales que presentaron estos pacientes, el 59,1% (81 casos) refería dolor ab-

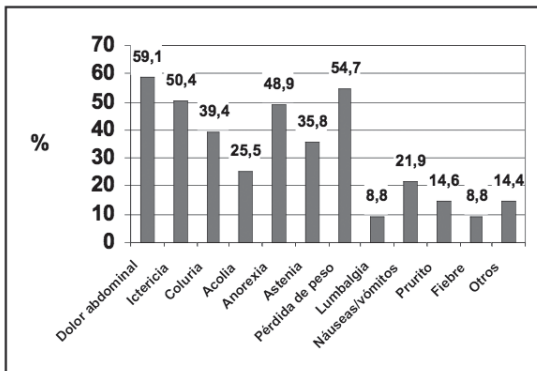


Figura 4. Síntomas iniciales.

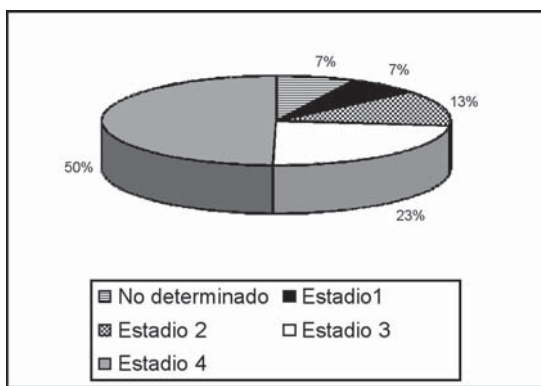


Figura 5. Estadios al diagnóstico.

dominal. La ictericia estaba presente en el 50,5% de los pacientes (69 casos). Se observó que la ictericia era más frecuente en los pacientes más jóvenes, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Un 39,4% (54 casos) presentaba coluria y un 25,5% (35 casos) acolia. Respecto a estos tres últimos síntomas, su presencia fue significativamente menos frecuente en los estadios más avanzados ($p < 0,05$). El 48,9% (67 casos) refería anorexia, con más frecuencia en edades más avanzadas ($p = 0,01$). La astenia fue referida por un 35,8% (49 casos). El porcentaje de pacientes que había perdido peso fue del 54,7% (75 casos) y la presencia de este síntoma fue más frecuente en los pacientes de mayor edad, aunque sin alcanzar significación estadística. No hubo ni un solo caso de pancreatitis aguda. El 3,6% (5 casos) había presentado síndrome malabsortivo. Un 8,8% (12 casos) refería lumbalgia. Acudió inicialmente por presentar una TVP el 0,7% de los pacientes (1 caso). El porcentaje de hemorragia digestiva fue del 2,9% (4 casos). El 2,9% (4 casos) presentó Diabetes Mellitus de debut. Un 3,6% (5 casos) sufría depresión. Ninguno presentó como síntoma inicial ascitis. Refería náuseas/vómitos un 21,9% (30 casos) y prurito un 14,6% (20 casos). Un 8,8% (12 casos) presentaba fiebre. Tan sólo el 0,7% (1 caso) acudió por masa abdominal (figura 4)

Las pruebas diagnósticas realizadas fueron: analítica general en el 96,4% (132 casos), marcadores tumo-

rales en el 68,6% (94 casos), radiografía de tórax en el 35,8% (49 casos), radiografía de abdomen en el 9,5% (13 casos), TAC en el 94,2% (129 casos), RNM en el 10,9% (15 casos), CPRE en el 40,1% (55 casos), PAAF en el 35,8% (49 casos) y laparoscopia/laparotomía exploradora en el 2,2% (3 casos).

En cuanto a los estadios al diagnóstico, el 7,3% (10 casos) se encontraba dentro del estadio 0 o indeterminado, el 6,6% (9 casos) en el estadio 1, el 13,1% (18 casos) en el estadio 2, el 23,4% (32 casos) en el estadio 3 y el 49% (68 casos) en el estadio 4 (figura 5).

Respecto a las distintas modalidades de tratamiento recibido, fue intervenido quirúrgicamente el 20,4% (28 casos) de los pacientes, recibió tratamiento quimioterápico el 31,4% (43 casos), radioterapia el 12,4% (17 casos) y tratamiento paliativo el 73% (100 casos).

La supervivencia media de los pacientes con cáncer de páncreas fue de 150,73 días \pm 162,85 DE. Se observó que la supervivencia fue mayor en edades más avanzadas, estando la diferencia al borde de la significación estadística ($p = 0,05$).

DISCUSIÓN

En el análisis realizado a los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas en la provincia de Albacete en estos cuatro años se ha observado que la incidencia media es de 8 a 9 casos/100.000 habitantes, similar a la media Europea, y que en los últimos 2 años la incidencia ha sido discretamente superior a la de los dos años previos.

La edad media de presentación fue de aproximadamente 68 años y el rango de edad donde hubo mayor número de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas fue de 71 a 80 años, los que se encuentra en concordancia con la bibliografía consultada. La frecuencia fue similar en ambos sexos (mujeres 49,6% y varones 50,4%). La bibliografía consultada apuntaba a un discreto predominio en varones.

Respecto a los factores de riesgo, los que se observaron con mayor frecuencia fueron: diabetes mellitus (32,8%) habito tabáquico (32,1%) existencia previa de patología biliar litiásica (15,3%), consumo de alcohol (11,7%), antecedente un ulcus previo (8,8%), existencia de antecedentes familiares de algún tipo de cáncer (8%) y consumo de AAS (7,3%).

Respecto al lugar donde los pacientes realizaron su primera consulta, los más frecuentes fueron el Servicio de Urgencias (43,1%) y la consulta del médico de atención primaria (29,9%), seguidos con menor porcentaje por los servicios de digestivo (10,9%) y cirugía (6,6%). Estos resultados son interesantes porque los

médicos de atención primaria tienen un papel importante en el diagnóstico precoz, ya que son la puerta de entrada al Sistema Sanitario Público y deben estar alerta en los pacientes con factores de riesgo y clínica compatible.

En cuanto a los síntomas iniciales más frecuentes, lo fueron el dolor abdominal (59,1%), pérdida de peso (54,7%), ictericia (50,4%), anorexia (48,9%), coluria (39,4%), astenia (35,8%), acolia (25,5%) y náuseas y/o vómitos (21,9%). Estos datos son concordantes con los de la bibliografía consultada, si bien la diabetes de reciente aparición, que en la bibliografía consultada aparece alrededor del 20% al menos²⁵, en nuestro caso sólo ocurrió en un 2,9%. Otro aspecto a destacar en estos resultados es la alta frecuencia del síndrome constitucional, lo cual sería explicado por el estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Se comprobó que la presencia de los signos de colestasis (ictericia, coluria y acolia) es menos frecuente en los estadios más avanzados, lo que coincide con la bibliografía consultada. En cuanto a la anorexia, se ha observado que es significativamente más frecuente en los pacientes de mayor edad.

Las pruebas complementarias más frecuentemente utilizadas para su diagnóstico fueron la analítica general (96%), TAC (94,2%), ecografía abdominal (75,2%), marcadores tumorales (68,6%), CPRE (40,1%), PAAF (35,8%) y radiografía de tórax (35,8%). Se echa en falta la ecoendoscopia, que es una técnica novedosa con una alta sensibilidad para los tumores de tamaño más pequeño, aunque seguramente en futuros estudios ocupará un puesto destacado.

Al igual que la mayoría de la bibliografía consultada, los estadios diagnósticos más frecuentes correspondieron a la enfermedad más avanzada, estadios 4 (49,6%) y 3 (23,4%), lo cual se explica por la clínica tan inespecífica de inicio, falta de técnicas de cribado precoz y su rápida progresión.

En lo que respecta al tratamiento, el que se aplica con mayor frecuencia es el paliativo (73%), lo que es congruente con el avanzado estadio en el momento del diagnóstico. La cirugía, único tratamiento considerado potencialmente curativo, sólo se realizó a un 20,4% de los pacientes. La quimioterapia y la radioterapia se usaron también en un pequeño porcentaje de pacientes, la primera en un 31,4% y la segunda en un 12,4%. La supervivencia media de estos pacientes fue de 150 días, lo que concuerda con la bibliografía consultada, siendo superior cuanto mayor es la edad de los pacientes ($p=0,05$).

En el futuro será importante conocer bien cuáles son los factores de riesgo del cáncer de páncreas para prevenirlos si es posible y controlar su posible aparición, así como conseguir pruebas más sensibles para su diagnóstico y mejores tratamientos. La conclusión

del estudio es que el cáncer de páncreas tiene una incidencia en el Área de Salud de la provincia de Albacete de 8-9 casos por cada 100.000 habitantes año, encontrándose un incremento de esta en los últimos años. Los factores de riesgo más frecuentemente observados fueron la diabetes y el tabaquismo. El dolor abdominal en el Servicio de Urgencias fue el síntoma inicial más frecuente de consulta. Los síntomas de colestasis aparecieron con menos frecuencia en los estadios más avanzados. La anorexia fue más frecuente en los pacientes de mayor edad. Los estadios diagnósticos más frecuentes fueron los más avanzados y el tratamiento realizado con mayor frecuencia fue el paliativo. La supervivencia media fue menor de 6 meses, resultando superior en los pacientes de mayor edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1997; 47:5-27.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:N7-N33.
3. Modolell I, Molero X, Guarner L. Cáncer de páncreas, 2004, Estrategias Clínicas en Digestivo. *Protocolos*.
4. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman S N et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221:721-31.
5. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, Hruban RH, Lightdale CJ, Lemon SJ, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996; 23:251-75.
6. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Rana-de K, Zametkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333:970-4.
7. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995; 333:975.
8. Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Peterson GM, et al. Germline BRCA 2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56:5360-64.
9. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Sheker MC, et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancer. *Am J Pathol* 1999; 154:1835-40.
10. Hoffman D, Rivenson A, Chung FL. Nicotine derived N-nitrosamines and their relevance in tobacco carcinogenesis. *Crit Rev Toxicol* 1991; 21:305.
11. Gelb MH, Tamanoi F, Yokoyama K, Ghomashchi F, Esson K, Groold MN. The inhibition of protein prenyltransferases by oxygenated metabolites of limonine and perillyl alcohol. *Cancer Lett* 1995; 91:169.
12. Gress FG, Hawes R H, Savides TJ, Ikenberry SO. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:786-91.
13. Livingston EH, Welton ML, Reber HA. The United States' experience with surgery for pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1991; 9:153-7.
14. Kelsen DP, Portenoy RK, Thaler HT. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:748-55.

15. Prat F, Chapat O, Ducto B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:1-7.
16. Barkin JS, Goldberg RI, Sfakianakis GN, Levi J. Pancreatic carcinoma is associated with delayed gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1986; 31:265-7.
17. Singh SM, Longmire WP, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. *Ann Surg* 1990; 212:132-9.
18. Offerhaus GJ, Tersmette AC, Tersmette KW, Tytgat GN, Hoedemaeker PJ, Vandenbroucke JP. Gastric, pancreatic and colorectal carcinogenesis following remote peptic ulcer surgery. *Mod Pathol* 1988; 1:352-6.
19. Watanapa P, Flaks B, Oztas H, Deprez PH, Calam J, Williamson RC. Duodenogastric reflux enhances growth and carcinogenesis in the rat pancreas. *Br J Surg* 1992; 79:791-4.
20. Schernhammer ES. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96:22-8.
21. de Portugal Fernández del Rivero T, Arroyo Yustos M, Navarro Expósito F, Costero Pastor B, Álvarez-Mon Soto M. Revisión y actualizaciones en oncología. *Cáncer de páncreas. Medicine* 2001; 8(59):3165-71.
22. Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-65.
23. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211:447-58.
24. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic ducts and pancreas. *Cancer* 1995; 75:171-90.
25. Vázquez-Iglesias JL. Cáncer de páncreas: diagnóstico y tratamiento. Disponible en: <http://www.cirugest.com/htm/revisio- nes/cir19-05/19-05-03.htm>.