

## Tumores pancreáticos

Julio Iglesias-García

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

### RESUMEN

Sobre el cáncer de páncreas se han mostrado nuevos factores de riesgo, como los quistes pancreáticos, o factores protectores, como los IECA. Se comprobó la importancia de involucrar a pacientes de riesgo en programas de seguimiento. El TAC helicoidal y la ultrasonografía endoscópica (USE) continúan siendo técnicas básicas en el diagnóstico y estadiaje, desarrollándose un sistema de puntuación mixto para valoración de reseccabilidad. Se han mostrado mejoras en las imágenes por USE mediante el empleo de contrastes o la elastografía, así como mejoras en la PAAF, permitiendo realizar análisis inmunohistoquímicos, moleculares y/o genéticos. Factores relacionados con el pronóstico, como la caquexia, la citología peritoneal positiva, los márgenes quirúrgicos, los niveles de M2PK o algunas características genéticas, han mostrado su importancia. Se trata de mejorar la técnica quirúrgica, así como desarrollar tratamientos intratumorales, fundamentalmente mediante la USE invasiva. Se avanza en el manejo paliativo de la obstrucción biliar mediante el desarrollo de prótesis biliares. Sobre los tumores quísticos de páncreas, la PAAF guiada por USE se sitúa como la técnica diagnóstica de elección, permitiendo analizar distintos parámetros del contenido de los quistes, fundamentalmente el CEA, y realizar estudios de DNA, que ayude en el diagnóstico diferencial de procesos malignos y premalignos.

**Palabras clave:** *Cáncer de páncreas. Tumores quísticos. Ecografía endoscópica.*

### PANCREATIC TUMORS

New risk factors, such as pancreatic cysts, and protective factors, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, have been demonstrated in cancer of the pancreas. The importance of including at-risk patients in surveillance programs has been confirmed. Helical computed tomography

and endoscopic ultrasonography (EUS) continue to be basic techniques in diagnosis and staging and a mixed scoring system has been developed to evaluate resectability. Improvements have been made in EUS images through the use of contrast media or elastography, as well as in fine-needle aspiration biopsy (FNAB), allowing immunohistochemical, molecular and/or genetic analyses to be performed. The role of factors related to prognosis, such as cachexia, positive peritoneal cytology, surgical margins, M2PK levels, and certain genetic characteristics has been revealed. Current aims are to improve surgical technique and develop antitumoral treatments, mainly through invasive EUS. Progress has been made in the palliative treatment of biliary obstruction through the development of biliary prostheses. In cystic tumors of the pancreas, EUS-guided FNAB is the diagnostic technique of choice, allowing analysis of distinct parameters of cystic content, mainly carcinoembryonic antigen (CEA), and DNA studies to be performed, aiding the differential diagnosis of malignant and premalignant lesions.

**Key words:** *Pancreatic cancer. Pancreatic cystic tumors. Endoscopic ultrasound.*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es, en la actualidad, la cuarta causa de muerte por cáncer, con supervivencias que escasamente alcanzan el 5% a los 5 años<sup>1</sup>. En este contexto, uno de los puntos importantes en la investigación de las enfermedades del aparato digestivo es la evaluación diagnóstica y terapéutica de ésta enfermedad. Otra área de interés dentro en la enfermedad tumoral pancreática es la formada por los tumores quísticos de páncreas, que si bien previamente se podían considerar como una entidad poco frecuente, su incidencia se encuentra en ascenso, probablemente relacionada con una mayor capacidad diagnóstica, así como por un aumento real de su incidencia<sup>2</sup>.

Durante la pasada reunión de la Asociación Americana de Gastroenterología se presentaron diversos estudios en los avances para el mejor conocimiento y manejo tanto del cáncer de páncreas como de los tumores quísticos de páncreas. En esta revisión, en primer lugar, nos centraremos

Correspondencia: Dr. J. Iglesias-García.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.  
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Correo electrónico: jiglesiasg@fiendad.com

en el cáncer de páncreas, y haremos referencia a los orientados a la investigación clínica. Dentro de ellos haremos una división en función de 4 puntos principales a los que se hace referencia: la epidemiología y etiopatogenia; la evaluación diagnóstica y la estadificación; la valoración pronóstica, y finalmente los dirigidos al estudio de diferentes opciones terapéuticas. En segundo lugar, destacaremos los mejores trabajos relacionados con los tumores quísticos de páncreas.

## CÁNCER DE PÁNCREAS

### Epidemiología y etiopatogenia

Se han presentado varios estudios que evalúan factores epidemiológicos y etiopatogénicos relacionados con el cáncer de páncreas. Entre ellos destaca un estudio que hace referencia a la evolución en cifras de supervivencia, así como a datos relacionados con la proporción de pacientes sometidos a resección quirúrgica entre finales de los años ochenta y finales de los noventa. En la comparación realizada se evalúan 3 trienios diferentes (1988-1991, 1992-1995 y 1996-1999). En el estudio se incluyó a un total de 24.016 pacientes, sin encontrar diferencias en cifras de supervivencia a los 2 años, aunque sí en el porcentaje de pacientes sometidos a resección quirúrgica (18,8 frente al 20,2 frente al 25,5%;  $p = 0,003$ ). Cuando se estudiaron los casos de enfermedad localizada, la tasa de supervivencia no mostró diferencias y osciló entre el 43 y el 46,5% ( $p = 0,93$ ). Las diferencias importantes se detectaron en los casos de enfermedad regional y mostraron una mejoría en la supervivencia a los 2 años del 9,5 al 13,5% ( $p < 0,0001$ ), así como una mayor proporción de cirugía resectiva (23,05 frente al 28,6 frente al 32,5%;  $p < 0,0001$ ), lo que se asoció a una mayor supervivencia (del 21,5 al 28,9%;  $p = 0,002$ ). Igualmente, se hace referencia a una mejoría de la supervivencia incluso en pacientes con enfermedad metastásica (del 1,4% en el período 1988-1991 al 2,3% en el período 1996-1999;  $p < 0,0001$ ). Con todos estos datos se concluye que existe una tendencia a un incremento de la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas<sup>3</sup>.

Entre los trabajos encaminados a evaluar diferentes factores de riesgo, destacan principalmente 3. Rebours et al<sup>4</sup> confirman un dato conocido: que los pacientes con una pancreatitis hereditaria tienen un mayor riesgo para desarrollar un cáncer de páncreas (SIR: 87), y relacionan este hecho con un mayor tiempo de evolución de pancreatitis crónica. Los autores no encuentran mayor riesgo en función de la mutación del PRSS1, pero sí del consumo de tabaco. En el estudio se establece que el cáncer de páncreas es la principal causa de muerte de este grupo de pacientes. Khurana et al<sup>5</sup>, en un estudio retrospectivo, en que analizan un grupo poblacional de más de 1,4 millones de pacientes, encontraron que el consumo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se asocian a una disminución del 48% en la incidencia del cáncer de páncreas; si bien, pese a controlar factores como la

edad, la raza, el sexo, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y alcohol, la presencia de diabetes y el consumo de estatinas, no controlaron la dosificación, la duración o el tipo concreto de fármaco empleado, por lo que estos resultados deberían confirmarse en posteriores estudios.

En otro estudio, Matsubara et al<sup>6</sup> asocian la presencia de quistes pancreáticos (excluyendo los menores de 5 mm) con un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas, con una *odds ratio* de 11,1 ( $p < 0,01$ ).

Lin et al<sup>7</sup> han desarrollado un chip basado en 116.204 SNP, y valoran de forma conjunta un gran número de alteraciones genéticas que pueden ayudar tanto a un mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad como a realizar un diagnóstico temprano y una optimización terapéutica.

Se han comunicado 2 estudios que tratan del papel de los pacientes en relación con la enfermedad. Uno de ellos determina que los individuos con alto riesgo para el desarrollo del cáncer de páncreas suelen ser obesos o presentar sobrepeso y tienen un mayor consumo de alcohol, sin presentar diferencias en otros factores, como el contacto con el tabaco, el consumo de aspirina o estatinas; pero, quizá, lo más relevante es que este grupo de pacientes es el que se encuentra más preocupado por el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas. Se concluye que debería utilizarse este miedo con el fin de mejorar el estilo de vida<sup>8</sup>. Otro trabajo ve cómo la adherencia a programas de seguimiento de los pacientes de alto riesgo se encuentra limitada por problemas económicos, y se objetiva una mejoría significativa en la adherencia a dichos programas cuando éstos son gratuitos (la tasa global de rechazo descendió del 86 al 23%)<sup>9</sup>.

### Evaluación diagnóstica y estadificación

Hoy día, el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas se basan, fundamentalmente, en 2 técnicas: la tomografía computarizada (TC) helicoidal y la ultrasonografía endoscópica (USE), y el debate actual se centra en cuál de ellas puede aportar más en esta enfermedad. En este sentido, existen múltiples estudios publicados en la literatura médica, y parece que entre ambas técnicas quizá la USE aporte algo más, teniendo en cuenta que permite la realización de punción guiada de lesiones pancreáticas, así como tener opciones terapéuticas asociadas, como se verá posteriormente<sup>10</sup>. Se han mostrado estudios en que se evalúan las diferentes alternativas diagnósticas para el cáncer de páncreas, en su mayoría relacionadas con la USE y la punción guiada por USE (fig. 1).

Se han presentado varios trabajos y un metaanálisis que estudian la utilidad de la USE y la TC para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas. Stephen et al<sup>11</sup>, en su trabajo, concluyen que la TC debe ser la primera técnica en la evaluación del cáncer de páncreas, y no está indicada la realización de la USE en los casos en que la TC sea concluyente. Sin embargo, sí le dan un papel importante a la USE para la valoración de pacientes con ha-

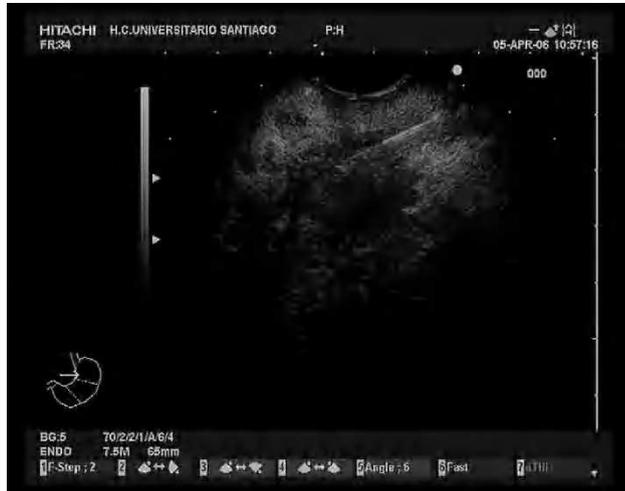


Fig. 1. Punción-aspiración guiada por ultrasonografía endoscópica de cáncer de páncreas.

llazgos dudosos en la TC. Los autores, en su análisis, no demuestran, sin embargo, diferencias significativas entre ambas pruebas, en términos de valoración de malignidad, invasión vascular ni evaluación de resecabilidad. El otro estudio evalúa la utilidad de realizar una puntuación en que se sumen los hallazgos de TC abdominal y USE, de forma que describe 5 criterios o parámetros como predictores de irreseabilidad: a) sospecha de lesiones hepáticas de pequeño tamaño imposible de biopsias o caracterizar; b) adenopatías > 1 cm objetivadas en la TC; c) adenopatías > 1 cm objetivadas en USE; d) sospecha de invasión vascular por USE, y e) sospecha de invasión vascular por TC). En los pacientes con una puntuación de 0, la tasa de resecabilidad es del 83%, y ésta baja al 36,7% en aquéllos con una puntuación de 1, y a un 11,1% en los que tengan más de 2 puntos. Los autores concluyen que este sistema de puntuación puede ser de gran utilidad en la valoración de resecabilidad en pacientes con cáncer de páncreas<sup>12</sup>. El metaanálisis presentado por Puli et al<sup>13</sup>, centrado en la utilidad de la USE en la infiltración vascular, muestra unos resultados discretamente inferiores a los publicados en otras series, con unas cifras de sensibilidad y especificidad del 73 y el 90%, respectivamente, y concluye que sigue siendo necesario mejorar la tecnología para optimizar la estadificación de la enfermedad.

Se presentaron 2 trabajos en que se evaluó la utilidad de la USE para la exclusión de la enfermedad. Seewald et al<sup>14</sup> estudiaron a 593 pacientes con sospecha de cáncer de páncreas, de los cuales 412 que no mostraron alteraciones o su punción era negativa, que incluyeron en un seguimiento medio de 14 meses; finalmente mostraron una sensibilidad, una especificidad, un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo para la exclusión de cáncer de páncreas del 90,5, el 100, el 100 y el 95,4%, respectivamente. Los autores concluyen que el cáncer de páncreas puede excluirse en pacientes con una USE normal, pero en el grupo de pacientes con hallazgos anormales, como una pancreatitis crónica o lesiones sólidas con aspecto de

benignidad, debe realizarse un seguimiento exhaustivo. El otro estudio evalúa el significado del valor predictivo negativo de la punción guiada por USE en pacientes con lesiones pancreáticas sólidas<sup>15</sup>. Se incluyó a 547 pacientes, y la punción guiada por USE mostró una sensibilidad del 94%, una especificidad del 89%, una eficacia global del 94%, con un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 82%. Se concluye que, a pesar de ser una prueba con una elevada eficacia, hay hasta un 18% de falsos negativos, y que en los casos de punción negativa y alta sospecha de enfermedad neoplásica se recomienda la realización de más estudios, desde la repetición de la punción (el mismo grupo demuestra que mediante la repetición de la punción guiada por USE se consigue determinar el diagnóstico real en 20 de 24 pacientes<sup>16</sup>) hasta la necesidad de una exploración quirúrgica. Algunos trabajos intentan mejorar las imágenes obtenidas mediante la USE, con el fin de optimizar el diagnóstico diferencial de las lesiones pancreáticas. En 2 de ellos se evaluó el papel de la utilización de contrastes. En uno de ellos se empleó SonoVue®; con el uso de este agente se observó una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 93,8% en la evaluación de lesiones pancreáticas, con lo que se concluye que su uso aumenta la eficacia de la USE en el diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas<sup>17</sup>. En el otro trabajo, en el que se emplea Definity® (microesferas lipídicas de perfluten), la administración del contraste se asoció con una mejor visualización de la microvasculatura parenquimatosa y una mejor evaluación de la alteración de la perfusión vascular<sup>18</sup>. Finalmente, el grupo de Giovannini, mediante el empleo de la elastografía, obtuvo una sensibilidad diagnóstica del 100%, con una especificidad del 67% en el estudio de lesiones pancreáticas, y pudo diferenciar tejido fibroso y benigno de lesiones tumorales<sup>19</sup>.

Otro punto de interés fue la punción guiada por USE, mediante la evaluación de su seguridad, su eficacia diagnóstica y sus implicaciones clínicas (como parcialmente se ha comentado previamente). Un primer estudio confirma la seguridad de la punción guiada por USE, con una tasa de complicaciones del 1%, sin mortalidad asociada a la técnica<sup>20</sup>. Un trabajo de Eloubeidi et al<sup>21</sup> evalúa el interés de incorporar a la rutina la realización de la punción guiada por USE en todos los pacientes con masas pancreáticas, dado que ante su alta seguridad y eficacia permitiría aconsejar mejor a los pacientes preoperatoriamente, disminuir el tiempo quirúrgico, evitar biopsia intraoperatorias y permitiría realizar un abordaje conservador de enfermos con enfermedad benigna. Varios trabajos han tratado de optimizar los resultados de la punción guiada por USE mediante la utilización de diversos marcadores citohistológicos o mejoras en la preparación/procesamiento de las muestras. En este sentido, destaca un trabajo de Moeller et al<sup>22</sup>, en el que se evaluó la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE, comparando el análisis citológico e histológico de la muestra obtenida mediante la aguja estándar de 22G; la obtención de muestra adecuada para estudio fue del 96,1% en el caso de citología y del 74,5% en el caso de histología, con una sen-

sibilidad y una especificidad de la citología del 74,6 y el 94,7%, respectivamente, y de la histología del 58,2 y el 89,2%, respectivamente. Cuando se empleó la combinación de ambos resultados, la sensibilidad se incrementó a un 85,2% y la especificidad a un 97,2%; se concluye que siempre debe procesarse la muestra para realizar estudio tanto histológico como citológico.

Otro estudio evalúa la utilidad del método estandarizado ThinPrep®, que permite la concentración celular para la realización de estudios inmunohistoquímicos, mostrando una eficacia diagnóstica global del 89% en el estudio de masas pancreáticas sólidas<sup>23</sup>. El grupo de Levy presentó un interesante estudio en que se comparaba la eficacia diagnóstica de la citología con el análisis digital de la imagen y la hibridación por fluorescencia in situ (FISH), y mostró una mejoría tanto en la sensibilidad como en la especificidad y la eficacia diagnóstica global<sup>24</sup>.

Dentro del diagnóstico del cáncer de páncreas se continúa intentando encontrar marcadores serológicos que ayuden a conseguir el diagnóstico de la enfermedad. Al menos se han presentado 2 estudios con el fin de evaluar nuevas alternativas. Bluth et al<sup>25</sup> estudiaron la determinación de valores de IgE y de CD23 en sangre periférica, y observaron que en pacientes con cáncer de páncreas los valores séricos de IgE eran de 148 U/ml, significativamente superiores a los de los controles (30 U/ml;  $p = 0,022$ ), mientras que las concentraciones séricas de CD23 en sujetos con cáncer de páncreas eran de 2,82 U/ml, significativamente mayores que las de los controles (1,42 U/ml;  $p = 0,006$ ). En este estudio se concluye que la determinación de estos valores puede ser útil tanto en el diagnóstico como en la valoración de la respuesta inmunológica.

Por otra parte, Wachowiack et al<sup>26</sup> estudiaron otra opción: la detección de alteraciones en los microsátélites en el ADN sérico, y encontraron una alta incidencia de pérdida de heterocigosidad en pacientes con cáncer de páncreas, lo que puede ayudar a diferenciar la enfermedad maligna y benigna.

### Evaluación pronóstica

Diversos autores han tratado de evaluar distintas pautas y/o características que puedan orientar a establecer el grado de supervivencia de los pacientes con un cáncer de páncreas.

Peláez-Luna et al<sup>27</sup> refieren, en su estudio, que la resecabilidad de la neoplasia pancreática podría mejorarse si se pudiese detectar la lesión al menos 6 meses antes de que se presenten las manifestaciones clínicas; destaca la importancia del estudio de la diabetes mellitus de reciente comienzo y su relación con el desarrollo del cáncer de páncreas (los autores refieren que puede detectarse hasta 12 meses antes del diagnóstico clínico de la neoplasia pancreática), ya que la detección de cáncer de páncreas asintomático en este grupo de pacientes puede mejorar de forma significativa el pronóstico y la supervivencia de la enfermedad.

Por su parte, Bachmann et al<sup>28</sup> estudian la caquexia como factor pronóstico, y en su estudio muestran que su presen-

cia se asocia de forma significativa a un peor pronóstico, con diferencias en los distintos parámetros evaluados, como la estadificación tumoral, la tasa de resecabilidad (el 50 frente al 72,6%;  $p = 0,001$ ), y la mortalidad perioperatoria ( $p = 0,34$ ). En tasa global de supervivencia, en pacientes en tratamiento paliativo, ésta fue de 91 días en pacientes caquéticos frente a 181 días en el otro grupo. Destaca el hecho de que la caquexia es un factor independiente del tamaño tumoral y la presencia de enfermedad ganglionar, que se correlaciona con la agresividad del tumor y su potencial metastásico. Ferrone et al<sup>29</sup> evaluaron la influencia de una citología peritoneal positiva en el pronóstico de los pacientes, incluyeron a un total de 463 pacientes sometidos a laparoscopia para la estadificación del cáncer de páncreas y encontraron una citología positiva en el 5% de los pacientes con tumores resecables, lo que implica una significativa peor supervivencia a los 2 años (10 frente a 36;  $p < 0,001$ ), mientras que en tumores localmente avanzados este porcentaje asciende al 14% y en los casos con enfermedad metastásica llega al 38%, sin presentar en estos últimos 2 casos diferencias en cuanto a supervivencia. Los autores concluyen que la supervivencia en este grupo de pacientes, con citología peritoneal positiva, es baja y similar en los 3 grupos de pacientes (resecados, con enfermedad localmente avanzada y con enfermedad metastásica). Logan-Collins et al<sup>30</sup>, en su estudio, concluyen que a pesar del tratamiento con quimio y radioterapia, la presencia de márgenes microscópicos positivos se asocia a una mayor tasa de recurrencia (el 42 frente al 4%;  $p = 0,01$ ).

Otro grupo de trabajos evaluó el papel de distintos marcadores pronósticos. Siriwardana et al<sup>31</sup> estudiaron los valores plasmáticos de M2-piruvato cinasa (M2-PK) y objetivaron que sus valores en pacientes con enfermedad maligna eran de 40,5 U/ml, significativamente superiores que en el grupo control (29,9 U/ml), lo que se correlaciona con la presencia de tumores indiferenciados y enfermedad metastásica; se concluye que valores superiores a 27 U/ml confieren, como factor independiente, un peor pronóstico y una peor supervivencia.

Otro estudio, presentado por Christein et al<sup>32</sup>, evaluó el valor pronóstico de la presencia de mutaciones del p16, p53 o MUC4 en pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica, y encontró únicamente que la supervivencia en pacientes con una expresión de MUC4  $< 20\%$  es menor (12 frente a 18 meses;  $p < 0,03$ ). Sin embargo, la presencia de mutaciones del p16 o p53 no se asoció a una menor supervivencia.

En otra vertiente de la valoración pronóstica, algunos trabajos buscan datos que ayuden a valorar la posible respuesta al tratamiento. Hirao et al<sup>33</sup> concluyen que el estado clínico basal del enfermo (índice de Karnofsky del 90-100%), la disminución de los valores de los marcadores tumorales (CEA y Ca 19.9) en el primer mes, tras el inicio del tratamiento quimioterápico, se asocian a un mejor pronóstico. Por su parte, el grupo de Itoi<sup>34</sup> evaluó la expresión en ARNm de la subunidad M2 de la ribonucleótido reductasa (RRM2) y su relación con la respuesta a la gemcitabina, y comprobó que los pacientes con valores

elevados de RRM2 presentaron una mejor respuesta global al tratamiento (el 50 frente al 7,7%;  $p = 0,013$ ), lo que se correlacionó con un mayor tiempo medio de supervivencia (8,8 frente al 5 meses;  $p < 0,05$ ).

## Tratamiento

Hasta la actualidad, el tratamiento del cáncer de páncreas tiene claramente 2 vertientes: una parte de intención curativa, cuyo pilar básico y fundamental es la cirugía, con o sin tratamiento adyuvante (lo que se encuentra en continuo debate), y otra con intención paliativa, hasta el momento basada en la quimioterapia con gemcitabina, teniendo siempre en cuenta la opción endoscópica y quirúrgica, en caso de cuadros obstructivos (bien por obstrucción intestinal, bien por obstrucción de la vía biliar principal). En este sentido, continuamente surgen nuevas alternativas terapéuticas con gran cantidad de estudios. Sin embargo, hasta el momento no se ha determinado el estándar de actuación en los pacientes con cáncer de páncreas<sup>35-37</sup>.

Se ha presentado un trabajo con un perfil claramente quirúrgico, haciendo referencia al concepto *fast-track*, ya aplicado a otra enfermedad tumoral, como el cáncer de colon. El grupo de Heilderberg evaluó la utilidad de este sistema en pacientes sometidos a cirugía pancreática. Estudiaron a 255 pacientes, y consiguieron la extubación en las primeras 4 h en el 89% de los casos y la extracción de la sonda nasogástrica al mismo tiempo en el 80% de los casos, lo que permitió al paciente ingerir líquidos en el primer día de postoperatorio y remitirlo a la planta en 48 h, con movilidad completa en el tercer día. La primera deposición se logra de media en el cuarto día, con alimentación normal en el quinto día. La estancia hospitalaria final es de 10 días, con una tasa de reingreso al mes de sólo el 4%. Con este programa, la mortalidad fue del 2%, con una morbilidad de alrededor del 20%. Los autores concluyen que este sistema *fast-track* puede emplearse con seguridad en la cirugía pancreática, con una menor estancia hospitalaria sin afectar a las cifras de morbimortalidad<sup>38</sup>.

Entre los estudios que aplican nuevas alternativas del tratamiento intratumoral, guiado por USE, destaca el de Farrell et al<sup>39</sup>, que evalúa el efecto de la inyección intratumoral de TNFerade, replicador deficiente de un adenovector que expresa el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) bajo el control del promotor radioinducible Egr-1, asociado a quimioradioterapia en pacientes con cáncer de páncreas en fases avanzadas (estadio IV), buscando optimizar la dosificación, su perfil de seguridad y su eficacia. En el estudio se incluyó a 50 pacientes, con dosis semanales que oscilaban entre  $4 \times 10^9$  y  $1 \times 10^{12}$  pu, asociadas a tratamiento con 5-fluorouracilo y 50,4 Gy. La mayor dosis tolerada fue la de  $4 \times 10^{11}$  pu, y se consideró la dosificación óptima. Mediante el tratamiento descrito se apreció un mejor control de la enfermedad locoregional y una mayor supervivencia libre de enfermedad, con unos valores bajos o al menos estables de Ca 19.9. La supervivencia mejoró entre 6,6 meses con la dosis mínima y

los 11,2 meses con dosis descrita como óptima. De hecho, en 5 pacientes los tumores se convirtieron en reseca- bles, y en 3 de ellos se mostró una supervivencia  $> 24$  meses. Con todo ello, este tratamiento parece prometedor: es una alternativa segura y eficaz, y no interfiere en una hipotética intervención quirúrgica posterior. Se han presentado otros 2 estudios sobre el tratamiento local del cáncer de páncreas, si bien se han desarrollado en modelos animales; sin embargo, merece la pena comentarlos. Ambos estudios los presentaron Matthes et al. En uno de ellos se estudió la inyección local de etanol a concentraciones entre el 40 y el 100%, empleando cerdos como modelo animal, y se llegó a la conclusión que puede ser una opción, al producir una necrosis focal del tejido, sin evidencia de complicaciones relacionadas con la técnica<sup>40</sup>. En el otro trabajo se evalúa el uso paclitaxel (Oncogel), igualmente en modelo de cerdos, y se muestra como una técnica sencilla y bien tolerada, consiguiendo alcanzar concentraciones óptimas del agente; por ello, puede ser otra alternativa de futuro<sup>41</sup>.

Existe un estudio interesante sobre el tratamiento analgésico en pacientes con tumores irresecable, basado en la técnica ya reconocida de la neurólisis del plexo celíaco guiado por USE, en este caso asociando la administración intratumoral de cisplatino. Se estudió a 23 pacientes, a los que se les realiza la neurólisis estándar y durante la misma exploración se inyectan 15 mg de cisplatino en tumores menores de 4 cm, y 20 mg en los mayores. No se describieron complicaciones mayores relacionadas con la técnica, y se objetivó una disminución significativa en las puntuaciones de dolor<sup>42</sup>. Sin embargo, los resultados de este estudio deben tomarse con cautela, ya que es difícil determinar el papel exacto de la inyección del quimioterápico, cuando ya es bien conocida la eficacia del tratamiento del dolor mediante la neurólisis del plexo celíaco. Un apartado relevante en el tratamiento del cáncer de páncreas es el tratamiento de la ictericia obstructiva, que bien puede realizarse por vía endoscópica (más raramente percutáneo) o bien por vía quirúrgica. En uno de los estudios presentados se compara el tratamiento endoscópico mediante la colocación de prótesis biliares con la derivación quirúrgica, y destaca que la tasa de complicaciones fue mayor en el grupo quirúrgico (el 38,4 frente al 22,5%;  $p < 0,05$ ), pero con una mayor tasa de obstrucción posterior en el grupo de tratamiento endoscópico (el 33,3 frente al 2,3%;  $p > 0,05$ ). Sin embargo, destaca una menor estancia hospitalaria en el grupo de tratamiento endoscópico. Se concluye, finalmente, que la opción de tratamiento endoscópico, mediante la colocación de prótesis biliares, es más segura y requiere una menor estancia hospitalaria; por ello, es probablemente la más rentable de forma global<sup>43</sup>. Otros estudios evaluaron la eficacia de diferentes tipos de prótesis biliares. En 2 trabajos se confirma un hecho ya conocido: la mayor durabilidad de las prótesis metálicas sobre las prótesis plásticas. En uno de ellos la tasa de obstrucción a los 3 meses fue del 2,5% en el caso de las prótesis metálicas por el 27,9% en el caso de las de plástico ( $p = 0,002$ )<sup>44</sup>. En el otro estudio, la durabilidad de la prótesis metálica fue significativamente

mayor, con una persistencia a los 6 meses del 50,1 frente al 12% ( $p < 0,05$ )<sup>45</sup>.

## TUMORES QUÍSTICOS DE PÁNCREAS

La mayoría de los estudios presentados se centraron en la optimización diagnóstica de los tumores quísticos pancreáticos, basándose principalmente la punción guiada por ecografía endoscópica (fig. 2), y otra parte hace referencia, de forma concreta, al tumor mucinoso papilar intraductal (TPMI).

Tres estudios trataron de valorar la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE con el análisis del contenido de los quistes. Reddy et al<sup>46</sup> evaluaron la eficacia diagnóstica en función del punto de corte de los valores de CEA en el contenido del quiste, y encontraron datos contradictorios. Hasta 11 pacientes con valores de CEA  $< 5$  ng/ml tenían un tumor mucinoso (6 casos) o incluso un tumor quístico sólido (5 casos), mientras que de los 19 pacientes con valores  $> 1.000$  ng/ml, sólo 2 eran malignos. El valor de CEA de 192 ng/ml tuvo una sensibilidad del 57% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de tumores mucinosos. Únicamente el 37% de los cistoadenomas mucinosos y de los TPMI presentaron niveles de CEA  $> 800$  ng/ml, sin poder realizar el diagnóstico diferencial entre ambos. Estos hallazgos ponen en duda la fiabilidad diagnóstica de los valores de CEA en el estudio de los tumores quísticos. Un estudio similar, en el que se incluyeron 51 pacientes, encontraron que la sensibilidad, la especificidad y la eficacia global del estudio citológico del contenido de los tumores era del 13, 94 y el 67%, respectivamente, y que, si bien existían diferencias significativas en los valores de CEA entre tumores mucinosos y no mucinosos (276,7 frente a 1,5 ng/ml;  $p = 0,001$ ), la presencia de un CEA  $> 800$  ng/ml sólo consigue una sensibilidad del 43%, con una especificidad del 95%<sup>47</sup>.

Tres estudios trataron de encontrar alternativas para optimizar el diagnóstico. Farrell et al<sup>48</sup> incluyen la determina-

ción de biomarcadores proteómicos, se detectan diferencias en el espectro de proteínas detectadas en el contenido de los quistes entre los tumores serosos y los mucinosos, y que la identificación de distintos patrones proteicos, bien en suero o en el contenido del quiste, puede mejorar la eficacia diagnóstica. Por su parte, Storch et al<sup>49</sup> trabajaron sobre la determinación de ADN por citometría de flujo del contenido del quiste obtenido mediante USE. El estudio incluyó a 28 pacientes y encontró que los tumores serosos tienden a tener una menor fracción de fase S que los tumores mucinosos, así como que la detección de células diploides/aneuploides puede ayudar, en combinación con la citología, a detectar malignidad. El estudio PANDA<sup>50</sup> analiza el ADN del contenido de los tumores quísticos, evaluando la cuantificación (densidad óptica, OD) y calidad del ADN (CT), la pérdida alélica y las mutaciones del *k-ras*, y encuentra que los tumores malignos pueden diferenciarse de los premalignos en función de OD (170 frente a 5,6;  $p < 0,001$ ) y CT (26,5 frente a 29,9;  $p < 0001$ ), así como por la mutación de la secuencia de *k-ras* seguida por la pérdida alélica (9/20 frente a 1/21;  $p = 0,004$ ). Existe un estudio que evalúa la PET en la valoración de malignidad de los tumores quísticos, con una sensibilidad del 57% y una especificidad del 86%, y concluye que, probablemente, sea necesaria la realización de estudios focalizados sobre el páncreas, así como el uso de agentes específicos para mejorar la eficacia diagnóstica de esta técnica<sup>51</sup>.

El otro apartado importante dentro de los tumores quísticos de páncreas ha sido el estudio del TPMI. Pais et al presentaron 2 estudios: en uno de ellos se evalúa la eficacia de la punción guiada por USE en un grupo de 74 pacientes, y se ha mostrado una sensibilidad, una especificidad y una eficacia global del 75, el 91 y el 86%, respectivamente; destaca que los marcadores (Ca 19.9 y CEA) muestran una menor eficacia en el diagnóstico de malignidad<sup>52</sup>. Por su parte, Peláez-Luna et al<sup>53</sup>, analizando a 62 pacientes, encuentran que en todos los procesos malignos se demostró la presencia de síntomas relacionados con el quiste, la presencia de masa sólida en la TC, un estudio citológico sospechoso de malignidad y/o la presencia de nódulos intramurales en la USE; sin embargo, hasta un 71% de los procesos benignos también presentaba alguna de estas características, de manera que cualquiera de ellas puede ayudar a identificar la malignidad, pero con una baja especificidad. Otra conclusión interesante de este estudio fue una prevalencia de lesiones malignas  $< 15\%$ , menor de lo referido en la literatura médica. Otro apartado en el abordaje del TPMI es el estudio de su evolución natural, mediante el análisis de la posibilidad de realizar un manejo conservador. En general, los estudios muestran conclusiones similares, como que el tratamiento conservador es posible en los casos que no presenten características sugestivas de malignidad (referidas previamente), y probablemente la USE es la mejor técnica diagnóstica para el seguimiento de estos pacientes<sup>54,55</sup>. Finalmente, cabe destacar 2 estudios que hacen referencia a la asociación del TPMI con la presencia de otros tumores, en los que encuentran enfermedad maligna asociada hasta



Fig. 2. Punción-aspiración guiada por ultrasonografía endoscópica de un tumor quístico de páncreas.

en el 25-35% de los casos, con casos de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de pulmón e incluso cáncer de páncreas independiente<sup>56,57</sup>.

## CONCLUSIONES

En la actualidad, el cáncer de páncreas continúa siendo una entidad de difícil tratamiento, con una incidencia que se mantiene prácticamente estable en el tiempo, manteniendo una elevada morbimortalidad. Continúan surgiendo nuevos estudios epidemiológicos que aportan nuevos factores asociados con el desarrollo del cáncer de páncreas, factores de riesgo, como la presencia de quistes pancreáticos, o factores protectores, como el consumo de IECA. Se ha visto también la importancia de involucrar a los pacientes de riesgo en programas de seguimiento. Las 2 herramientas básicas en el tratamiento de la enfermedad son la TC helicoidal y la USE, hecho confirmado en varios estudios, y ha llegado a desarrollarse un sistema de puntuación mixto que ayuda a valorar mejor la reseccabilidad. Pero, probablemente, la técnica con mayor evolución ha sido la USE, tanto en cuanto al desarrollo de la imagen, como al uso de contrastes y elastografía, como con la mejoría de la punción guiada, obteniendo y procesando mejor las muestras, y permitiendo realizar análisis inmunohistoquímicos, moleculares y/o genéticos. Diferentes factores relacionados con la enfermedad tienen relación con el pronóstico (p. ej., la caquexia, la citología peritoneal positiva, la presencia de márgenes quirúrgicos se asocian a un peor pronóstico, así como la determinación de valores elevados de M2PK o algunas características genéticas). Se ha visto la importancia de estudiar los pacientes con diabetes de reciente comienzo, que podría ayudar al diagnóstico temprano. Igualmente, se están produciendo constantemente avances desde el punto de vista terapéutico, no sólo por la mejoría de las técnicas quirúrgicas, sino por el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento intratumoral, gracias al avance de la ultrasonografía endoscópica invasiva. También se avanza en el tratamiento paliativo de la obstrucción biliar mediante el desarrollo de nuevas prótesis biliares. A pesar de todo es imprescindible proseguir con el desarrollo y evolución de más estudios encaminados a mejorar el pronóstico del cáncer de páncreas.

En los tumores quísticos de páncreas, cada vez se presenta un mayor número de estudios, y es destacable la incidencia creciente de este tipo de lesiones. La USE, con la punción asociada, se ha situado como la técnica de elección en la evaluación diagnóstica de la enfermedad, estando encaminados la mayoría de los estudios a la optimización diagnóstica mediante el análisis de distintos parámetros del contenido de los quistes, fundamentalmente la determinación de valores de CEA y de estudios sobre el ADN, así como identificar criterios que sugieran la presencia de procesos malignos y premalignos, básicamente el diagnóstico diferencial entre tumores mucinosos (cistaadenoma/cistaadenocarcinoma mucinoso y TPMI) y tumores serosos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Konner J, O'Reilly E. Pancreatic cancer: epidemiology, genetics, and approaches to screening. *Oncology*. 2002;16:1615-22.
2. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasm of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasm. *Surg Clin North Am*. 2001; 81:497-509.
3. Riall TS, Freeman JL, Townsend CM, Goodwin JS, Kuo Y, Dong Z, et al. Pancreatic cancer in the general population: improvements in survival over the last decade. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-853.
4. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Ferec C, O'Toole D, Schnee M, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma and hereditary pancreatitis: the first national cohort in France. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-58.
5. Khurana V, Sheth A, Caldito G, Barkin JS. Angiotensin converting enzyme inhibitors reduce the incidence of pancreatic cancer: a study of half a million US veterans. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-425.
6. Matsubara S, Tada M, Isayama H, Akahane M, Otomo K, Sasaki T, et al. Pancreatic cyst: depiction on magnetic resonance cholangiopancreatography and relationship to pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-747.
7. Lin LJ, Kanai F, Tada M, Tanaka Y, Tateishi K, Sanada M, et al. High-resolution genomic profiling in human pancreatic carcinoma by genechip mapping 100K array. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-277.
8. Dumber KB, Canto MI. Prevalence of pancreatic cancer risk factors and perceptions of cancer risk among individuals with an inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-150.
9. Simon J, Olson S, Ludwig E, Kurtz RC. Cost as a barrier to acceptance of a pancreatic cancer surveillance program in familial high-risk individuals. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-423.
10. Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:561-7.
11. Stephen M, Scott J, Oppong KW, Richardson D, Sen G, Jaques BC, et al. Comparison between multislice CT and endoscopic ultrasound (EUS) in the diagnosis and staging of pancreatic and periampullary malignancy. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-642.
12. Yovino S, Darwin P, Daly B, Garofalo M, Moesinger R. Predicting unresectability in pancreatic cancer patients: the additive effects of CT scanning and endoscopic ultrasound. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-885.
13. Puli SR, Hagedorn C, Singh S, Olyae M. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:A-94.
14. Seewald S, Omar S, Imazu H, Ang TL, Holzmann T, Groth S, et al. Reliability of EUS in exclusion of pancreatic cancer: results of the Hamburg-Eppendorf Study. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB260.
15. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Wilcox CM. The negative predictive value of EUS-guided FNA in patients with suspected pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB279.
16. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Wilcox CM. Value of repeat EUS-guided FNA for suspected pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-265.
17. Hocke M, Dietrich CF. The use of contrast enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-255.
18. Giday SA, Canto MI, Magno P, Buscaglia J, Clarke J, Ko C, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography (CE-EUS) improves visualization of pancreatic vasculature. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-266.
19. Giovannini M, Bories E, Monges G, Pesenti C, Caillol F, Delperro JR. Sonoelastography guided by endoscopic ultrasound: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-255.
20. Al-Haddad M, Hodgins CM, Toton RD, Gross SA, Noh KW, Pungpapong S, et al. Safety of fine needle aspiration (FNA) during endoscopic ultrasound (EUS): a prospective study. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-640.
21. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Shirley R, Heslin M, Mehra M, et al. A Prospective evaluation of an algorithm incor-

- porating routine pre-operative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer patients. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-858.
22. Moller K, Toerner T, Sarbia M, Martin H, Schenck U, Schulz HJ, et al. Endosonographically guided fine needle aspiration of solid pancreatic mass lesions: comparison of histological and cytological analysis. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-267.
  23. Couvelard A, Felche-Dachez M, Deschamps L, Conot N, Aubert A, Dancour A, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNAB) in the diagnosis of solid pancreatic masses: prospective analysis using a standardized ThinPrep® method. *Gastrointest Endosc*. 2006;63: AB-273.
  24. Levy M, Clain JE, Clayton AC, Halling KC, Harewood GC, Kipp BR, et al. Prospective comparison of routine cytology, digital image analysis, and fluorescence in situ hybridization in patients undergoing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-102.
  25. Bluth MH, Pierre J, Hagler M, Mueller CM, Smith-Norowitz TA, Zenilman ME. Increased serum levels of IgE and soluble CD23 in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-881.
  26. Wachowiack R, Kaifi JT, Link BC, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Reichelt U, et al. Detection of microsatellite alteration in serum DNA as a tool for differentiation between benign and malignant diseases of the pancreas. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-858.
  27. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of pre-symptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-149.
  28. Bachmann J, Frohlich BE, Dimitriu C, Buchler M, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens the prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-881.
  29. Ferrone CR, Allen PJ, Jaques DP, Coit DG, Has B, Fong Y, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-883.
  30. Logan-Collins JM, Lowy AM, Nair R, Lyons J, James LE, Wray CJ, et al. The Impact of a microscopic positive margin in the era of chemoradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-884.
  31. Siriwardana P, Mason JM, Goonetilleke K, King NK, France MW, Sirwardana AK. Tumour-M2-pyruvate kinase: a novel biomarker of adverse prognosis in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-149.
  32. Christein JD, Leeth RR, Murthy RK, Heslin M, Jhala NC, Arnoletti JP, et al. Do p16, p53, or MUC4 mutations affect outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-882.
  33. Hirao K, Kawamoto H, Kato H, Kurihara N, Oamoto Y, Fukatsu H, et al. Evaluation of prognostic factors in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-468.
  34. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Kawai T, et al. Effect of ribonucleotide subunit 2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from pancreatic carcinomas. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-252.
  35. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association*. *Gastroenterology*. 1999;117:1464-84.
  36. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, Bassi C, Stocken DD, Tait DM, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol*. 2003;14:675-92.
  37. Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment for pancreatic cancer: current therapy and continued progress. *Gastroenterology*. 2005;128:1642-54.
  38. Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, Kleeff J, Mueller MW, Gutt C, et al. Fast-Track concept in pancreatic surgery is safe and decreases hospital stay. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-881.
  39. Farrell JJ, Senzer N, Hecht JR, Hanna N, Chung T, Neumaitis J, et al. Long-term data for endoscopic ultrasound (EUS) and percutaneous (PTA) guided intratumoral TNFerade gene delivery combined with chemoradiation in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006;63: AB93.
  40. Matthes K, Mino-Kenudson M, Sahani D, Holalkere NS, Brugge WR. Concentration-dependent efficacy of endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of pancreatic tissue in the pig. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63:AB-266.
  41. Matthes K, Mino-Kenudson M, Sahani D, Holalkere NS, Fowers K, Rathi R, et al. EUS-guided injection of paclitaxel (OncoGel) provides therapeutic concentrations in the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-257.
  42. Li Y, Zhong N, Li W, Ren H, Zhao Y. A prospective study of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis combined with local chemotherapy for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-267.
  43. Pavlovic A, Gschossmann JM, Wagner M, Netzer P. Comparison of endoscopic stenting versus by-pass surgery for palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-304.
  44. Moses PL, Alan BN, Gordon SR, Mitty RD, Branch MS, Kowalski TE. A randomized multicenter trial comparing plastic covered metal stents for the palliation of lower malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-289.
  45. Gómez C, Guarner C, Villanueva C, Cusso X, Farre A, Balanzo J. Endoscopic biliary stenting for pancreatic cancer and biliary obstruction: predictive factors of stent patency and patient survival. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-746.
  46. Reddy RP, Chari ST, Smyrk TC, Calin JE, Peláez M, Levy MJ, et al. Sensitivity and specificity of suggested diagnostic cutoffs for pancreatic cyst fluid CEA to diagnose cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-268.
  47. Attasaranya S, Pais SA, LeBlanc JK, Sherman S, Mchenry L, DeWitt JM. Utility of EUS-FNA cyst fluid analysis in the diagnosis of pancreatic cysts: correlation with histopathology in 51 patients. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-278.
  48. Farrell JJ, Souda P, Hasanzadeh B, Whiteegee J, Faull K. Identification of novel differential proteomic biomarkers in pancreatic cystic neoplasm fluid. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2: A-278.
  49. Storch IM, Ruiz P, Sarwar S, Barkin J, Ribeiro A. EUS FNA with DNA flow cytometry for the evaluation of pancreatic cysts: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-271.
  50. Khalid A, Finkelstein S, Kushik N, LeBlanc J, Ahmad N, Brugge W, et al. Pancreatic cyst DNA analysis (PANDA) study: an interim report. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-93.
  51. Mansour JC, Pandit-Taskar N, Larson SM, Fong Y, Allen P. Cystic lesions of the pancreas and F-18 fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography: a review of 68 cases. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-885.
  52. Pais SA, Attasaranya S, LeBlanc J, Sherman S, McHenry L, Schmidt M, et al. Utility of EUS-FNA and cyst fluid analysis in the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors: correlation with histopathology in 74 patients. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-268.
  53. Pelaez-Luna M, Smyrk TC, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, et al. Predictors of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN-Br): A study of 62 resected IPMN-Br. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-747.
  54. Al-Haddad M, Bonatti H, Pungpapong S, Noh KW, Gross SA, Raimondo M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm: is it safe to watch and wait? *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-273.
  55. Tanno S, Nakano Y, Nakamura K, Minoguchi M, Izawa T, Mizukami Y, et al. Role of endoscopic ultrasonography in follow-up of branch duct type intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB-278.
  56. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-746.
  57. Osanai M, Maguchi H, Katanuma A, Takahashi K, Tanno S, Kohgo Y. Incidence of other malignancies and overall prognosis in the patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-747.