

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances sobre los tumores pancreáticos

Julio Iglesias-García

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

PALABRAS CLAVE

Cáncer de páncreas;
Tumor quístico de
páncreas;
Tumores pancreáticos;
Ultrasonografía
endoscópica

Resumen

El cáncer de páncreas (CP) es una entidad de difícil manejo, sobre todo por su mal pronóstico. Crece la importancia del cribado en pacientes de riesgo, basado sobre todo en la ultrasonografía endoscópica (USE). Se continúa identificando factores de riesgo, como la sacarosa, el tabaco o las lesiones quísticas y otros protectores, como la vitamina E. Parece también evidenciarse una estrecha relación entre CP y diabetes mellitus, con un subgrupo de pacientes en los que la diabetes puede anticiparse hasta en 2 años al diagnóstico de la enfermedad. Desde el punto de vista diagnóstico se confirma la USE como la prueba en mayor desarrollo, asociada a la elastografía y la punción guiada por USE, que obtiene y procesa mejor las muestras, y permite realizar con frecuencia análisis inmunohistquímicos, que mejoran la rentabilidad diagnóstica. Para el tratamiento destacan los ultrasonidos de alta frecuencia o la crioterapia. Sobre los tumores quísticos de páncreas, destaca su incidencia creciente. La USE se ha situado como la técnica de elección en estos tumores. La mayoría de los estudios se encaminan a la optimización del manejo de estas lesiones (sobre todo los tumores mucinosos papilares intraductales), tratando de determinar aquellos en los que se puede realizar un manejo conservador.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cancer of the
pancreas;
Cystic tumor of the
pancreas;
Pancreatic tumors;
Endoscopic ultrasound

The latest advances in pancreatic tumors

Abstract

Cancer of the pancreas is a disease that is difficult to manage, particularly because of its poor prognosis. The importance of screening in at-risk patients is growing, especially screening based on endoscopic ultrasound (EUS). Risk factors continue to be identified, such as saccharose, smoking, and cystic lesions, while protective factors have also come to light, such as vitamin E. There also seems to be a close relation between pancreatic cancer and diabetes mellitus, with a subgroup of patients at greater risk of developing pancreatic cancer in the two years after diagnosis of diabetes. From the diagnostic point of view, EUS is the most widely developed test, in association with elastography and EUS guided biopsy. This test is the most effective in obtaining and processing the samples and

Correo electrónico: julio.iglesias.garcia@sergas.es

often allows immunohistochemical analyses, which improve diagnostic performance. Notable among treatment options are high-frequency ultrasound and cryotherapy. The incidence of cystic tumors of the pancreas is increasing. In these tumors, EUS has become the technique of choice. Most studies aim to optimize the management of these lesions (especially intraductal papillary mucinous tumors) and attempt to determine those suitable for conservative management.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) es un importante problema de salud. Su incidencia es muy similar a la mortalidad. Se calculó que en 2002 la incidencia mundial fue de 232.306 casos y la mortalidad de 226.023, con un coeficiente muerte/ incidencia cercano al 0,98. En Estados Unidos, en el año 2008, el número aproximado de nuevos casos fue de 37.680 y la mortalidad de 34.290. La incidencia es de 8-10 casos por 100.000 habitantes/ año, con una media de edad entre 63 y 69 años. Se considera que es la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer y la segunda de cáncer digestivo¹.

Esta situación viene condicionada porque el diagnóstico se hace en una fase tardía y las posibilidades de tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico oscilan sólo entre el 10 y el 25%. Por otro lado, las características biológicas del tumor condicionan esta evolución desfavorable.

Durante la pasada reunión de la Asociación Americana de Gastroenterología, se presentaron los últimos avances para el mejor conocimiento y manejo de los tumores pancreáticos. En esta revisión nos centraremos inicialmente en el cáncer de páncreas, centrándonos en los trabajos orientados a la investigación clínica. Haremos una división en 5 puntos principales: programas de cribado, epidemiología y etiopatogenia, diagnóstico y estadificación, y tratamiento y protocolos de seguimiento. Posteriormente destacaremos los trabajos más relevantes sobre los tumores quísticos de páncreas.

Cáncer de páncreas

Estrategias de cribado

En la actualidad hay grupos de riesgo bien identificados que pueden desarrollar CP. Los grupos en los que se aconseja el cribado para identificar un CP en fase precoz son aquellos con riesgo de desarrollo de neoplasia > 10 veces, en los cuales hay una base genética (tabla 1)³. El inicio del cribado debe indicarse a los 45 años o 15 años antes de la edad del caso más joven aparecido en la familia. La técnica más apropiada es la ultrasonografía endoscópica (USE) realizada cada 1-3 años^{3,4}.

En este contexto se presentaron 2 trabajos interesantes. En el primero de ellos, Canto et al⁵ evalúan los hallazgos de la USE, la tomografía computarizada (TC) helicoidal y la resonancia magnética (RM) con secretina en un grupo de 216 pacientes de alto riesgo. Presentaron un páncreas normal con las 3 exploraciones 77 pacientes, mientras que 93 presentaron alguna alteración morfológica pancreática (le-

Tabla 1 Riesgo de cáncer de páncreas (CP) en distintos grupos de individuos⁴

Grupo de riesgo	Riesgo relativo (x veces)	Riesgo a lo largo de la vida (%)
Sin historia	1	0,5
Pancreatitis hereditaria	50-80	25-40
Síndrome de Peutz-Jeghers	132	30-60
Cáncer familiar de mama y ovario		
Mutación BRCA 1	2	1
Mutación BRCA 2	3,5-10	5
Síndrome MMMFA	20-34	10-17
CCHNP	?	< 5
≥ 3 familiares en primer grado con CP	32	16
2 familiares en primer grado con CP	6,4	?
1 familiar en primer grado con CP	4,5	?
Fibrosis quística	2,6-32	?
Pancreatitis crónica	2-19	?
Poliposis adenomatosa familiar	?	?
Ataxia telangiectasia	?	?
Síndrome de Li-Fraumeni	?	?

CCHNP: cáncer de colon hereditario no polipósico (síndrome de Lynch); MMMFA: mola melanoma múltiple familiar atípico.

siones, dilatación del conducto pancreatico, etc.). La mayoría de las lesiones (87,5%) fueron de pequeño tamaño. La TC, la RM y la USE diagnosticaron el 27, el 81 y el 93% de las lesiones, respectivamente, con una buena concordancia entre ellas. La mejor correlación se obtuvo entre la RM y la USE. De forma global, de un total de 289 lesiones, la USE detectó 229, la RM 218 y la TC helicoidal 39. Los hallazgos más frecuentes fueron el tumor mucinoso papilar intraductal (TPMI) y la pancreatitis crónica. La conclusión final de los autores fue que el cribado pudo detectar lesiones en el 47% de los pacientes de alto riesgo asintomáticos y que la USE y la RM son superiores a la TC en este contexto. Otro interesante estudio de Harinck et al⁶ realiza el cribado en pacientes asintomáticos de alto riesgo mediante USE. De entre los 82 pacientes evaluados, en 6 se detectó una zona

hipoecoica, de significado incierto. Tras un seguimiento estricto en 4 pacientes las lesiones desaparecieron al cabo de 1 año. Los autores concluyen que los hallazgos objetivados en las USE de estos pacientes se deben evaluar cuidadosamente para evitar diagnósticos incorrectos.

Estudios epidemiológicos

Se han presentado varios estudios que evalúan factores epidemiológicos y etiopatogénicos relacionados con el CP. El estudio de Midha et al⁷ trató de identificar factores de riesgo con un estudio de casos y controles (analizaron 249 pacientes y 1.000 controles). También incluyeron en el estudio un subgrupo de 400 pacientes con pancreatitis crónica de más de 2 años de evolución. En el estudio multivariante, la presencia de pancreatitis crónica (*odds ratio [OR]*: 123,94; intervalo de confianza [IC] del 95% 15,51-990,09), la diabetes con más de 4 años de evolución (*OR*: 2,99; IC del 95% 1,67-5,36), el tabaco (*OR*: 2,08; IC del 95% 1,45-2,99), la historia familiar (*OR*: 3,35; IC del 95% 1,66-6,78), la dieta no vegetariana (*OR*: 1,54; IC del 95% 1,09-2,19), y el alto consumo de carbohidratos (*OR*: 2,59; IC del 95% 1,67-4,02) y proteínas (*OR*: 1,77; IC del 95% 1,14-2,77), se consideraron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de CP. Destacar que de los 249 casos de cáncer, 24 tenían una pancreatitis crónica, en todos los casos de origen idiopático. Del grupo de pacientes con pancreatitis crónica, 5 pacientes desarrollaron un CP (seguimiento medio de 16 meses tras el diagnóstico), con un riesgo relativo de 124. Otro estudio, de Banim et al⁸, analizó el papel de los antioxidantes en la etiología del CP. Evaluaron la ingesta de vitamina C, vitamina E y selenio en una cohorte de 25.639 personas, reclutadas entre 1993 y 1997, y seguidas durante 16 años. Desarrollaron CP 81 pacientes. No se encontró asociación con el consumo de vitamina C y selenio; sin embargo, sí se apreció un efecto protector con la vitamina E (*OR*: 0,45; IC del 95% 0,24-0,85, comparando los 4 mayores cuartiles de consumo con el menor). El mismo grupo, evaluando la misma cohorte de personas, analizó el efecto de la ingesta de sacarosa, objetivando que las personas con un mayor consumo presentaron un mayor riesgo de desarrollar un CP (*OR*: 1,99; IC del 95% 1,05-3,78)⁹.

Sin embargo, uno de los puntos más importantes ha sido la relación de este tumor con la diabetes mellitus. Destacar el estudio de Park et al¹⁰, que se basa en la hipótesis de que los pacientes con una diabetes mellitus tipo 2 de inicio tienen un mayor riesgo de desarrollar un CP en los 2 años posteriores al diagnóstico, considerando la hiperglucemia como un marcador de la enfermedad. Sin embargo, la diabetes mellitus tipo 2 suele ser más frecuente en la población mayor, y no tanto en el CP. Sobre esta base, los autores trataron de evaluar las características de los pacientes con una diabetes tipo 2 de inicio, con y sin CP. Analizaron 151 casos de CP diagnosticado en los 2 años posteriores al diagnóstico de la diabetes y 302 controles. Los pacientes con cáncer eran mayores ($61,3 \pm 10,2$ frente a $55,8 \pm 10,3$ años; $p = 0,0022$), con mayor pérdida de peso ($4,1 \pm 4,7$ frente a $0,4 \pm 1,5$ kg; $p < 0,0001$), menor índice de masa corporal (IMC) ($24,57 \pm 3,16$ frente a $25,60 \pm 3,01$; $p < 0,0001$) y menor historia familiar de diabetes mellitus (13,9 frente a 37,4%; $p = 0,0019$). Cuando la diabetes no tiene historia familiar, la

edad es ≥ 65 años o se presenta una pérdida de peso > 2 kg o un IMC < 25 kg/m², la asociación de la diabetes con el CP se puede determinar con una sensibilidad del 80,8% y una especificidad del 67,6%. Asumiendo una prevalencia de cáncer del 1%, los valores predictivos positivo y negativo fueron del 2,5 y el 99,7% respectivamente. Detectaron una elevación de la resistencia a la insulina y una disminución de la función de las células β. Los autores concluyen que en el grupo de pacientes descrito previamente se debe sospechar un CP como origen de la diabetes, y que debería realizarse una USE en el momento del diagnóstico de la diabetes para descartar la presencia de un CP. Otro estudio con conclusiones similares fue presentado por Urayama y Madan¹¹. Analizaron 435 pacientes sometidos a una USE por la sospecha de un tumor de páncreas, de los cuales 247 fueron diagnosticados de un adenocarcinoma de páncreas. Noventa y cuatro pacientes fueron diagnosticados de diabetes en los 3 años previos al diagnóstico, siendo la mitad de ellos diagnosticados en estadios precoces de la enfermedad. La conclusión final es que cerca de la mitad de los pacientes con CP presenta alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los años previos al diagnóstico. En relación con estos últimos estudios relacionados con la diabetes, Aggarwal et al¹² evaluaron el papel de la adrenomedulina (péptido de 52 aminoácidos que inhibe la secreción de insulina y promueve el crecimiento del cáncer) como biomarcador de la diabetes asociada al CP. En su estudio realizaron un análisis inmunohistoquímico sobre la muestra histológica de 30 tumores pancreáticos resecados y 4 páncreas normales, y también analizaron los valores de adrenomedulina en el suero de 55 pacientes sin CP y 61 con tumores pancreáticos resecables. En el estudio inmunohistoquímico, la expresión de adrenomedulina fue mayor en los 30 casos. También encontraron que los valores plasmáticos de adrenomedulina eran mayores en pacientes con CP y diabetes ($22,9 \pm 10,7$) que en aquellos con CP sin diabetes ($18,3 \pm 7,0$), pacientes con diabetes sin cáncer ($14,8 \pm 10,7$) y sujetos normales ($12,9 \pm 6,6$) ($p < 0,001$).

Estudios sobre diagnóstico y estadificación

Hoy en día el diagnóstico y la estadificación (tabla 2) del CP se basan fundamentalmente en 2 técnicas, la TC helicoidal y la USE, y el debate actual se encuentra acerca de cuál de ellas puede aportar más en esta enfermedad. En este sentido hay múltiples estudios publicados en la bibliografía, y parece que entre ambas técnicas quizás sea la USE la que aporte algo más, al permitir realizar biopsias dirigidas de lesiones pancreáticas, así como tener opciones terapéuticas asociadas, como veremos más adelante^{4,13}. La mayor parte de los trabajos presentados ha tenido como referencia la USE y los avances relacionados con ella.

En primer lugar, haremos referencia a 2 estudios relacionados con el diagnóstico y el estudio de extensión del tumor. En el primero de ellos, Iglesias-García et al¹⁴ compararon la USE y la TC helicoidal en el diagnóstico y estadificación del CP en 98 pacientes, empleando el patrón de oro óptimo, la pieza quirúrgica. La USE se mostró significativamente superior a la TC helicoidal, tanto para la estadificación T (el 84,8 frente al 61,2%; $p < 0,001$), como en la estadificación ganglionar (el 84,7 frente al 60,2%; $p < 0,001$) y para la

Tabla 2 Estadificación TNM del adenocarcinoma de páncreas

Tumor
T-x: no se puede evaluar tumor primario
T-0: sin evidencia de tumor primario
T-is: carcinoma in situ
T-1: tumor limitado a páncreas < 2 cm
T-2: tumor limitado a páncreas > 2 cm
T-3: extensión a órganos vecinos pero sin afectación de tronco celíaco o arteria mesentérica superior
T-4: infiltración de tronco celíaco o arteria mesentérica superior
Afectación ganglionar
N-x: no se puede evaluar la afectación ganglionar
N-0: sin metástasis ganglionar
N-1: metástasis ganglionar
Metástasis a distancia
M-x: no se pueden evaluar las metástasis a distancia
M-0: no hay metástasis a distancia
M-1: metástasis a distancia
Estadio 0 –Tis, N0, M0
Estadio IA –T1, N0, M0
Estadio IB –T2, N0, M0
Estadio IIA –T3, N0, M0
Estadio IIB –T1, N1, M0 o T2, N1, M0 o T3, N1, M0
Estadio III –T4, cualquier N, M0
Estadio IV –cualquier T, cualquier N, M1

Tomada de AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 209-20.

evaluación de resecabilidad (el 91,8 frente al 63,3% $p < 0,001$). Los autores concluyen que la USE es superior a la TC helicoidal para la estadificación T-N y para la evaluación de resecabilidad. Otro estudio significativo fue presentado por Song et al¹⁵, en el que evaluaron el papel de la tomografía por emisión de positrones (PET/ TC) en el estudio de enfermedad metastásica en el CP. De acuerdo a lo ya conocido en la bibliografía, esta técnica no demostró tener un papel importante en esta enfermedad, ya que sólo detectó enfermedad a distancia en 2 de 73 pacientes teóricamente resecables (de un total de 125 tumores de páncreas), siendo en los demás los hallazgos concordantes con la TC helicoidal. Con ello, concluyen que en la actualidad la PET/ TAC no está indicada en este grupo de pacientes.

El segundo grupo de estudios importantes es el que hace referencia a las nuevas tecnologías o la mejor interpretación de hallazgos habituales, enfocados a la optimización del diagnóstico diferencial de los tumores de páncreas. El primero de ellos fue presentado por Luz et al¹⁶, en el que analizaron la relación entre el calibre del conducto pancreático y la anchura de la glándula pancreática como predictor de CP. Incluyeron a 198 pacientes, 34 con CP, 16 con pancreatitis crónica y 148 normales. El calibre medio del conducto pancreático fue de 8, 5 y 2 mm, respectivamente ($p < 0,001$), y la anchura del parénquima fue de 16, 20 y 17 mm, respectivamente ($p = 0,002$). La razón entre ambos fue significativamente diferente entre los grupos (0,54, 0,25 y

0,12, respectivamente; $p < 0,001$). Los pacientes con CP presentaron una razón $> 0,4$ comparada con los demás (91,2, 12,5 y 1,4% respectivamente; $p < 0,001$). Para determinar malignidad, el valor predictivo positivo fue del 89% (IC del 95% 79-94), el valor predictivo negativo del 98% (IC del 95% 96-99), la sensibilidad del 91% (IC del 95% 81-96), la especificidad del 98% (IC del 95% 96-99) y la eficacia global del 97% (IC del 95% 93-98), con un coeficiente kappa del 88% (IC del 95% 76-94). Concluyen que este sistema puede ser útil en este contexto. Otro grupo de estudios se centró en la elastografía, técnica asociada a la USE que permite estimar la dureza de los tejidos en tiempo real¹⁷. El primero de ellos fue un estudio multicéntrico europeo, presentado por Saftiou¹⁸. Se analizaron 212 pacientes con lesiones focales pancreáticas (diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y CP) a las que se les realizó una elastografía por USE, junto con el análisis de los histogramas mediante un software específico (Image J, NIH, Bethesda, MD, USA). Empleando un punto de corte de 175, la sensibilidad para la detección de malignidad fue del 92% la especificidad del 71,1%, el valor predictivo positivo del 90,9% el valor predictivo negativo del 76% y la eficacia global del 87,4%. El área bajo la curva ROC fue de 0,868 (IC del 95% 0,815-0,919; $p = 0,0001$). Los otros 2 estudios sobre elastografía guiada por USE evalúan la elastografía cuantitativa de segunda generación, que permite obtener un coeficiente de elasticidad. El primero de ellos, presentado por Iglesias-García et al¹⁹, estudió su eficacia en la diferenciación entre lesiones inflamatorias en pancreatitis crónica y CP. Analizaron 90 pacientes (58 con CP y 32 con lesiones inflamatorias), objetivando que los pacientes con lesiones malignas presentaban un coeficiente de elasticidad significativamente superior (18,00; IC del 95% 16,20-19,80, frente a 3,51; IC del 95% 2,90-4,12; $p < 0,001$) (fig. 1). La sensibilidad diagnóstica para detectar malignidad fue del 100% con una especificidad del 96,9% (área bajo la curva de 0,997; IC del 95% 0,991-1). El segundo estudio fue presentado por Badoui et al²⁰. Los autores analizaron 29 adenocarcinomas de páncreas, 7 tumores neuroendocrinos y 18 pancreatitis crónicas. El coeficiente de elasticidad de los adenocarcinomas pancreáticos fue significativamente superior al de los tumores neuroendocrinos y las lesiones inflamatorias ($23,8 \pm 11,8$ frente a $10,1 \pm 4,3$ frente a $7,1 \pm 0,8$, respectivamente), con una sensibilidad diagnóstica para la detección de malignidad del 80%, una especificidad del 67% un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 50%. Mediante el uso de contraste (Sonovue), los adenocarcinomas de páncreas presentaron un patrón hipovascular, los tumores endocrinos un patrón hipervasculares y las lesiones inflamatorias ambos, con una sensibilidad diagnóstica del 100%, una especificidad del 67%, un valor predictivo positivo del 78% y un valor predictivo negativo del 100%. Como conclusión de estos estudios podemos decir que la elastografía es una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas, aportando información adicional para la detección de malignidad.

El tercer grupo de estudios se centra en el desarrollo de la punción guiada por USE para mejorar su eficacia en el diagnóstico de los tumores sólidos de páncreas. Dos estudios compararon si hay diferencias al emplear aguja de di-

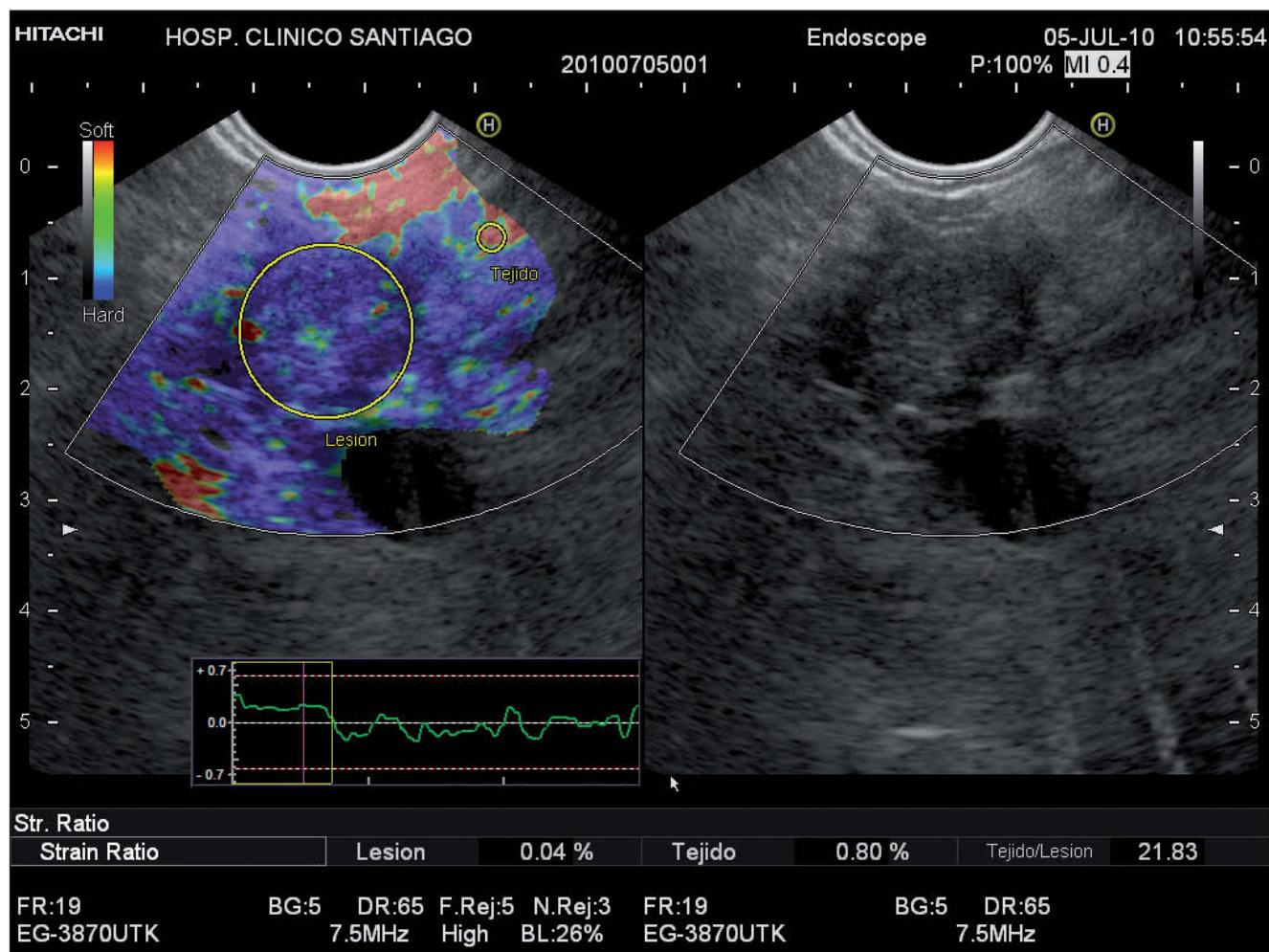


Figura 1 Adenocarcinoma de cuerpo de páncreas evaluado mediante elastografía cuantitativa guiada por ultrasonografía endoscópica (USE), mostrando un coeficiente de elasticidad de 21,83 (en relación con el tumor maligno).

ferente calibre. En el primer estudio, presentado por Conway et al²¹, se realizaron 4 pasos de cada lesión (2 con 22-gauge y 2 con 25-gauge). Incluyeron 75 pacientes, 37 de ellos con tumores pancreáticos. No encontraron diferencias significativas en la calidad de la muestra ni en la eficacia global (el 83 frente al 84% $p = 0,56$), concluyendo que cualquiera de las 2 agujas se puede emplear con la misma eficacia. En el segundo trabajo, de Choi et al²², los autores aleatorizaron a los pacientes en 2 grupos (45 pacientes en el grupo de 22-gauge y 48 en el de 25-gauge). En este estudio tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos (eficacia diagnóstica global del 89,6% en el grupo de 25-gauge y del 84,4% en el de 22-gauge; $p = 0,460$). Otros 3 estudios²³⁻²⁵ evaluaron si el empleo del estilete durante la punción modificaba la eficacia de la técnica. Los 3 estudios emplearon la misma metodología, y la conclusión final de los 3 es que el uso o no uso del estilete no confiere ninguna ventaja o inconveniente a la hora de realizar la punción. De los 3 destaca el presentado por Chin et al²³, realizado sólo sobre lesiones pancreáticas, y en el que la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las lesiones pancreáticas fue del 91,9 y el 100% respectivamente. Dos estudios eva-

luaron la utilidad de los análisis inmunohistoquímicos en las muestras obtenidas mediante punción guiada por USE. Levy et al²⁶ determinaron la eficacia de un nuevo test comercializado que analiza la mutación del K-ras. Incluyeron 38 adenocarcinomas, 1 linfoma, 1 plasmocitoma, 1 tumor de células insulares, 1 metástasis de un tumor de tiroides y 1 metástasis de un cáncer de riñón como lesiones malignas, y como lesiones benignas 1 pancreatitis crónica, 1 pancreatitis autoinmune, 1 masa inflamatoria y un cistoadenoma seroso. Analizando todas las lesiones malignas, la especificidad fue del 100% tanto con la citología como con el nuevo kit del K-ras y con la combinación de ambas; sin embargo, al evaluar la sensibilidad, ésta fue del 88% con la citología convencional, del 70% con el estudio del K-ras, y del 95% con la combinación de ambas. Con ello sugieren un beneficio potencial del estudio de K-ras (mediante el empleo del nuevo kit), junto con la citología convencional, para mejorar la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE. El otro estudio fue presentado por Iglesias-García et al²⁷. El objetivo del estudio fue evaluar la frecuencia y la eficacia diagnóstica del análisis inmunohistoquímico de p53, p16 y MIB-1 en las muestras obtenidas mediante punción guiada

por USE. Analizaron 76 pacientes, pudiendo obtener muestra para la realización del análisis inmunohistoquímico en 62 de ellos (43 con CP y 19 con lesiones inflamatorias en pancreatitis crónica). La tinción para p53 fue positiva en 35 pacientes (81,4% con CP, pero sólo en 2 (10,5%) con lesiones inflamatorias ($p = 0,003$). No hubo diferencias en el p16 (el 13,4 frente al 10,5% $p = ns$). MIB-1 fue detectada en 38 pacientes (88,4% con CP y en 7 (36,8%) con lesiones inflamatorias ($p = 0,072$). La sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica global para detección de malignidad del p53 fue del 81,4, el 89,5 y el 83,9%, y para MIB-1 del 88,4, el 63,2 y el 80,6% respectivamente. La probabilidad de cáncer en caso de positividad tanto para p53 como para MIB-1 fue del 93%. Los autores concluyen que el estudio inmunohistoquímico de p53 y MIB-1 puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, apoyando los hallazgos citológicos.

Finalmente, destacaremos 2 acerca del papel de la punción guiada por USE en pacientes con tumores pancreáticos en 2 escenarios diferentes. El objetivo del estudio presentado por Catalano et al²⁸ fue analizar el impacto de asociar a la punción de la lesión la obtención de muestra de jugo pancreático, de la ascitis y/o de las metástasis hepáticas. Del total de lesiones analizadas, 85 estaban localizadas en la cabeza (75 con punción-aspiración con aguja fina [PAAF] positiva, 4 negativas y 6 atípicas), 38 en el cuerpo (31 positivas, 4 negativas y 3 atípicas) y 29 en la cola (24 positivas, 3 negativas y 2 atípicas). Se asoció una PAAF complementaria en 28 pacientes con lesiones en cabeza de páncreas (14 del conducto pancreático, 9 de ascitis y 5 de metástasis hepáticas), en 15 con lesiones en el cuerpo del páncreas (7 del conducto pancreático, 5 de ascitis y 3 de metástasis hepáticas) y en 15 con lesiones en la cola del páncreas (1 del conducto pancreático, 3 de ascitis y 3 de metástasis hepáticas). De las 16 punciones negativas/atípicas de las lesiones de cabeza, 5 fueron positivas en la punción complementaria (3 del conducto pancreático, 1 de la ascitis y 1 de una metástasis hepática), de las 10 punciones negativas/atípicas de las lesiones de cuerpo, 4 fueron positivas en la punción complementaria (2 del conducto pancreático, 1 de la ascitis y 1 de una metástasis hepática) y de las 4 punciones negativas de las lesiones de cola, 2 fueron positivas en la punción complementaria (1 de la ascitis y 1 de una metástasis hepática). Los autores concluyen que la asociación de una punción complementaria en estas localizaciones puede mejorar la eficacia diagnóstica de la técnica. Por último, destacar el trabajo de Bachegowda et al²⁹. Analizaron el diagnóstico de tumores metastásicos en páncreas evaluados por punción guiada por USE. Lo importante de este trabajo es que de 625 lesiones analizadas, 20 (3,2%) estaban relacionadas con tumores metastásicos (tumores primarios de riñón, de pulmón, de mama, de ovario, linfoma, etc.). Los autores concluyen que, aun siendo las metástasis pancreáticas poco frecuentes, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

Avances en el tratamiento del cáncer de páncreas

Hasta la actualidad, el tratamiento del cáncer de páncreas tiene claramente 2 vertientes, una parte de intención curativa, cuyo pilar básico es la cirugía, con o sin tratamiento

adyuvante (lo que se encuentra en continuo debate), y otra parte 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 o por obstrucción de la vía biliar principal). Continuamente surgen nuevas alternativas terapéuticas, con gran cantidad de estudios; sin embargo, no se ha establecido el estándar de actuación en estos pacientes³⁰⁻³³.

Acerca del tratamiento del CP se han presentado pocos estudios. Uno de ellos, presentado por Berzin et al³⁴, analizó la seguridad de la colocación de marcadores para radioterapia "fiducials" mediante USE, comparando su eficacia con su colocación por vía quirúrgica. Se incluyeron 77 pacientes, en 39 los marcadores se colocaron por USE y en 38 por vía quirúrgica. La geometría ideal fue alcanzada mejor por la vía quirúrgica, si bien no se describieron efectos adversos graves en su colocación vía USE y su colocación por esta vía fue igualmente de utilidad. Concluyen que la colocación de marcadores para tratamiento radioterápico es segura por vía USE y que sólo es necesario optimizar la liberación de éstos en el interior del tumor. Dos estudios muy interesantes evaluaron la eficacia del tratamiento con ultrasonidos focales de alta intensidad en pacientes con CP, que trata de alcanzar una extensa necrosis coagulativa del tumor. El primero de ellos fue presentado por Cho et al³⁵. Incluyeron 46 pacientes con CP estadios III y IV. Precisaron una media de 222 min de anestesia general para poder realizar el tratamiento. Mediante control por RM, se consiguió una necrosis de la totalidad de la lesión en el 79% de los pacientes, con un control analgésico en el 89% todo ello sin complicaciones mayores. El tiempo medio de supervivencia fue de $417,0 \pm 209,0$ días (rango, 86-959 días). El otro estudio fue presentado por Bang et al³⁶. Empleando un protocolo similar en 13 pacientes tratados con un CP irresecable, el 38% presentó una remisión parcial, el 46% mantuvo una enfermedad estable y el 16% progresó durante el tratamiento. No encontraron una mejoría significativa en el dolor. Como conclusión de ambos trabajos, este tratamiento podría ser una opción en pacientes con tumores irresecables. El último trabajo destacable y novedoso fue presentado por Niu et al³⁷. Trataron de demostrar la viabilidad, la seguridad y los resultados iniciales de la crioterapia percutánea para el tratamiento del CP irresecable. Todos los pacientes estaban en tratamiento con gemcitabina y la crioterapia percutánea se realizó mediante un sistema de criocirugía con argón y helio (Endocare, CA, USA). Se trataron 59 pacientes con 76 tumores. No hubo muertes con relación al procedimiento, siendo las complicaciones más graves 2 episodios de sangrado intraabdominal, 2 fugas pancreáticas, 1 ileo y 1 diseminación en el trayecto de la aguja. Ninguno de los pacientes presentó respuesta completa, el 38,8% presentó una respuesta parcial, el 54,2% presentó una enfermedad estable y el 6,8% presentó progresión tumoral. La supervivencia a los 3, 6 y 12 meses fue del 89,7, el 61,1 y el 34,5% respectivamente. En el subgrupo de pacientes sin enfermedad metastásica, la supervivencia a los 3, 6 y 12 meses fue del 92,4, el 84,2 y el 62,1% respectivamente. Los autores concluyen que se trata de una opción de tratamiento segura, fiable, mínimamente invasiva y con resultados esperanzadores. Finalmente, destacar el trabajo de Distler et al³⁸, en el que

comparan 2 alternativas de tratamiento paliativo de la ictericia obstructiva en pacientes con CP, la colocación de prótesis por vía endoscópica y la hepaticoyeyunostomía quirúrgica. Dividen a los pacientes en 3 grupos: grupo 1, drenaje endoscópico mediante colocación de prótesis biliares; grupo 2, drenaje endoscópico seguido de laparotomía con intención curativa, y grupo 3, pacientes con hallazgos intraoperatorios de irresecabilidad sometidos a hepaticoyeyunostomía. Se analizaron 247 pacientes. En el grupo 1, el tiempo medio entre la colocación de la primera prótesis y la necesidad de realizar un recambio fue de 70,8 días. La supervivencia media en el grupo 1 fue menor ($p < 0,001$) que en el grupo 3 (5,1 frente a 9,4 meses). Ningún paciente con la hepaticoyeyunostomía presentó recidiva de la ictericia. Los autores concluyen que la realización de una hepaticoyeyunostomía paliativa en pacientes con una expectativa de supervivencia mayor a los 6 meses es superior al drenaje por vía endoscópica.

Protocolos de seguimiento

Destacaremos 2 trabajos realizados en este campo. El primero, presentado por DeWitt et al³⁹, mostró la utilidad de la punción guiada por USE en la detección de recurrencia local posquirúrgica de los pacientes operados de un CP. Los autores incluyeron 17 pacientes. La USE objetivó la presencia de una masa en 16 pacientes (tamaño medio de 21 mm). La punción guiada por USE confirmó malignidad en 13 de los 16 casos, mostró atipia celular en 1 caso y fue benigna en 2 casos (si bien en 1 caso se objetivó crecimiento tumoral). Finalmente, la punción guiada por USE mostró una sensibilidad del 81-93% una especificidad del 100% un valor predictivo positivo del 100% un valor predictivo negativo del 33-67% y una eficacia global del 81-93%. En el trabajo presentado por Tsutsumi et al⁴⁰, se analizó la eficacia de la monitorización de los valores de Ca 19.9 y Span-1 en la detección precoz de progresión tumoral en paciente tratados con gemcitabina. Los autores determinaron los valores de ambos marcadores al inicio y cada 4 semanas tras inicio del tratamiento. Incluyeron 51 pacientes, con valores normales de los marcadores al inicio del estudio. Se detectó una asociación significativa entre el tiempo de progresión de los marcadores tumorales y de la enfermedad (Ca 19.9: $r = 0,802$, $p < 0,001$; Span-1: $r = 0,454$, $p < 0,01$). La confirmación del fallo del tratamiento fue posible en el 66% de los casos. El tiempo de progresión del Ca 19.9 y del Span-1 fue más corto que el de la enfermedad (1,9 frente a 3,7 meses, $p < 0,001$; 2,8 frente a 4,1, $p = 0,003$, respectivamente). Mediante la combinación de ambos marcadores fue posible confirmar la progresión en el 73% de los casos.

Tumores quísticos de páncreas

El diagnóstico y el manejo de los tumores quísticos de páncreas se están convirtiendo en un área de interés creciente en patología de los tumores pancreáticos, fundamentalmente debido al desarrollo de la USE y la punción guiada por USE, que ha permitido detectarlos con mayor frecuencia y predecir su comportamiento, al optimizar su diagnóstico diferencial, sobre todo la distinción entre los tumores

quísticos benignos (cistadenoma seroso y seudoquistes) y los malignos o con potencial de malignización (tumores mucinosos: cistadenoma, cistadenocarcinoma mucinoso y TPMI)⁴¹.

El primer trabajo a destacar fue el presentado por Khashab et al⁴², en el que analizaron los criterios de malignidad del cistoadenoma seroso, tumor considerado clásicamente como benigno. Evaluaron 257 pacientes con cistoadenomas serosos sometidos a tratamiento quirúrgico, y encontraron que 14 de ellos (5,4%) presentaron datos de agresividad (definida como invasión de órganos y/o estructuras vasculares, o si han metastatizado a otros órganos o ganglios linfáticos). Esta agresividad se asoció a su localización en la cabeza del páncreas (OR: 10,44; IC del 95% 1,73-63,05; $p = 0,011$) y al diámetro del tumor (OR: 1,53; IC del 95% 1,24-1,89; $p < 0,0001$).

Otro trabajo destacable, con información contradictoria con respecto a otros estudios previos, fue el presentado por Kawakubo et al⁴³. Los autores analizaron la asociación de los TPMI con tumores extrapancreáticos, sin encontrar una mayor incidencia de otros tumores, aunque sí confirmaron su asociación con el CP (tasa estandarizada de incidencia de 9,57; IC del 95% 4,37-14,77).

Otro estudio interesante trató de comparar las 2 técnicas diagnósticas más importantes en el manejo de estos pacientes, la RM y la USE⁴⁴. El estudio incluyó a 218 pacientes. La RM y la USE diagnosticaron correctamente los tumores, los clasificaron, localizaron el segmento dañado e identificaron la presencia de nódulos murales en el 62,5 y el 71% 80,7 y 96,1% 80,7 y 100%, y 45,4 y 100% ($p = 0,326$), respectivamente. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia global de la punción guiada por USE para el diagnóstico histológico de los TPMI fue del 80, 100, 80, 100 y 93,3% respectivamente, con un kappa = 0,87. Los autores concluyen que tanto la USE como la RM son eficaces para diagnosticar, clasificar y localizar el TPMI, pero que la USE es superior para la detección de nódulos murales (fig. 2), y que la punción guiada por USE minimiza las dudas que ofrece la RM y es clave en el manejo de estos pacientes. Siguiendo con las técnicas diagnósticas, y sobre todo la USE, destacar el interesante trabajo de Maire et al⁴⁵ en el que analizan el significado de los hallazgos de la USE en relación con los TPMI y las lesiones PanIN. Analizaron una serie de características objetivadas por la USE, como la dilatación del conducto pancreático, la presencia de nódulos murales > 3 mm en el conducto de Wirsung o en las ramas laterales, la presencia de focos hipo o hiperecogénicos y la existencia de masas. Analizaron 40 pacientes. Encontraron que, con un conducto pancreático < 5 mm, no se identificó un TPMI en el 92% de los casos, que cuando éste se encontraba entre 5-10 mm, los TPMI y las lesiones malignas se identificaron en el 57 y el 33% respectivamente, y que cuando el diámetro era > 10 mm, se identificaron TPMI con datos de malignidad en el 100% de los casos. La estenosis del conducto pancreático se asoció a malignidad sólo con lesiones sólidas asociadas. Cuando el conducto lateral era > 10 mm, se identificó un TPMI en el 100% de los casos, y cuando estaba entre 10-30 mm o era > 30 mm se asociaba a malignidad en el 32 y el 60% de los casos, respectivamente. La presencia de nódulos murales se asociaba a TPMI en el 100% de los casos y a malignidad en



Figura 2 Tumor mucinoso papilar intraductal con presencia de nódulo mural (> 5 mm) en su interior, altamente sugestivo de malignidad.

el 62% Finalmente, las lesiones PanIN 2/3 se observaron en el 28 y el 62% de los TPMI benignos y malignos, respectivamente. Destacar que las lesiones PanIN se llegaron a detectar en un 31% de los pacientes sin alteraciones en la USE. Los autores concluyen que un conducto pancreático > 5 mm, una colateral > 10 mm y los nódulos murales son específicos de TPMI en la USE: que un conducto pancreático > 10 mm y los nódulos murales se asocian a malignidad, y que las lesiones PanIN se asocian frecuentemente con TPMI malignos y que se pueden detectar mediante USE en el 66% de los casos.

Otros trabajos, más que la eficacia diagnóstica de la USE, evaluaron su impacto en el manejo de los pacientes con tumores quísticos. Ardenghi et al⁴⁶ trataron de determinar el impacto de la punción guiada por USE en el manejo de pacientes con quistes pancreáticos incidentales. Analizaron 302 pacientes, de los que 159 se encontraban asintomáticos; 110 de las lesiones quísticas eran < 3 cm. Se detectaron lesiones benignas en el 58% de los casos, potencialmente malignas en el 23% tumores no invasivos en el 9% lesiones premalignas (PanIN) en el 6% y tumores invasivos en el 4%. En 114 de los 159 pacientes (71,7%) el manejo clínico se modificó en función de los hallazgos de la punción guiada por USE, el 47% de los pacientes se remitió a cirugía, el 44% fue dado de alta (no precisaba realizar seguimiento en función de los hallazgos) y el 6,9% se incluyó en protocolos de seguimiento. El mismo grupo, en una línea similar⁴⁷, trató de evaluar la historia natural de las lesiones quísticas asintomáticas y su potencial de malignización. De los 302 pacientes con lesiones quísticas, en 21 de ellos las lesiones se sometieron a seguimiento (los pacientes se encontraban asintomáticos), 15 con TPMI de rama lateral, 2 con tumores mucinosos y 4 con lesiones PanIN 1. Tras 3 años de seguimiento todos permanecen asintomáticos, en 15 casos el tamaño se mantuvo, en 3 aumentó y en 3 desapareció la lesión. Con estos datos, los autores concluyen que las lesiones quísticas asintomáticas pueden ser manejadas de forma conservadora. En una línea similar, Nebiki et al⁴⁸ trataron de

determinar la mejor estrategia en los TPMI de rama lateral, tratamiento quirúrgico frente a seguimiento. Analizaron 109 pacientes, 24 de ellos sometidos a resección quirúrgica y 85 en seguimiento. En su experiencia concluyen que se debe indicar tratamiento quirúrgico con nódulos murales > 10 mm o con un tamaño del quiste > 5 cm con un nódulo mural de al menos 5 mm, pero que en el resto de los casos (incluyendo quistes > 3 cm sin nódulos murales) se puede realizar manejo conservador con seguimiento mediante pruebas de imagen (preferiblemente con USE). El último trabajo a destacar fue presentado por Arain et al⁴⁹. En él analizaron la posibilidad de repetir la punción guiada por USE en el seguimiento de pacientes con lesiones quísticas, con el fin de optimizar el diagnóstico y la estrategia de seguimiento. Los autores se basaron fundamentalmente en la determinación de los valores de CEA. El estudio lo realizaron sobre 77 lesiones en 73 pacientes. Se objetivó una discrepancia en los valores del CEA en 24 pacientes, destacando que el 24% de los quistes con valores bajos al inicio presentó una elevación en el seguimiento posterior. Estos hallazgos sugieren que el hecho de presentar valores bajos de CEA intraquístico no exime de realizar seguimiento en determinados pacientes, y que probablemente sea de utilidad realizar punción guiada por USE en el seguimiento de un grupo de pacientes.

Conclusiones

En la actualidad, el CP continúa siendo una entidad de difícil manejo, con una incidencia que se mantiene prácticamente estable y con elevada morbilidad. Cada vez crece la importancia del cribado en pacientes de riesgo, basado sobre todo en la USE. Continúan surgiendo nuevos estudios epidemiológicos que identifican factores de riesgo asociados al desarrollo del CP, como la sacarosa, el tabaco o las lesiones quísticas; o factores protectores contra la enfermedad, como la vitamina E (antioxidante). La relación entre CP y diabetes mellitus continúa siendo controvertida, si bien parece que se muestran nuevas evidencias acerca de la asociación entre ambas y que un subtipo concreto, asociado directamente al tumor, puede presentarse como su manifestación inicial, incluso con 2 años de antelación con respecto al diagnóstico de la propia lesión pancreática. Las 2 herramientas básicas en el manejo de la enfermedad son la TC helicoidal y la USE, hecho confirmado en varios estudios. Pero la técnica con mayor evolución probablemente siga siendo la USE, tanto en el desarrollo de la imagen, fundamentalmente la elastografía (que se muestra muy eficaz para diferenciar tumores benignos de malignos), como con la mejora de la punción guiada, que obtiene y procesa mejor las muestras, y permite realizar con frecuencia análisis inmunohistoquímicos que mejoran la rentabilidad diagnóstica. De las opciones terapéuticas, pocas novedades, salvo la definición del tratamiento mediante ultrasonidos de alta frecuencia o la crioterapia. Destacar los estudios que definen protocolos de seguimiento, tanto en pacientes operados como en tratamiento paliativo.

Acerca de los tumores quísticos de páncreas, continúa siendo 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 estos tumores. La mayoría de los estudios se encamina a la optimización del manejo de estas lesiones (sobre todo los TPMI), tratando de determinar los grupos en los que se puede realizar un manejo conservador.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas*. 2008;37:134-8.
2. Sorianó-Izquierdo A, Castells A, Pellisé M, Ayuso C, Ayuso JM, De Caralt TM, et al. Registro hospitalario de tumoraciones pancreáticas. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona. *Gastroenterol y Hepatol*. 2004;27:250-5.
3. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*. 2007;56:1460-9.
4. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (part I). *Med Clin (Barc)*. 2010;134:643-55.
5. Canto MI, Schulick RD, Kamel IR, Fishman EK, Topazian MD, Takahashi N. Screening for familial pancreatic neoplasia: a prospective, multicenter blinded study of EUS, CT, and secretin-MRCP (The NCI-Spoerle Lustgarten Foundation Cancer of the Pancreas Caps 3 Study). *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB119.
6. Harinck F, Poley JW, Hooft Van JE, Gouma DJ, Van Eijck CH, Nio CY, et al. Spontaneous resolution of focal pancreatic lesions in EUS screening of individuals at high risk of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB283.
7. Midha S, Sreenivas V, Chatterjee TK, Kabra M, Joshi YK, Garg PK. Idiopathic chronic pancreatitis, diabetes, and smoking are significant risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S551.
8. Banim PR, Luben R, McTaggart A, Wareham N, Khaw KT, Hart A. Antioxidants in the aetiology of pancreatic cancer: A UK prospective cohort study using data from Food Diaries. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S11.
9. Banim PR, Luben R, McTaggart A, Wareham N, Khaw KT, Hart A. Sucrose intake increases the risk of developing pancreatic cancer: a UK prospective cohort study using data from Food Diaries. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S60.
10. Park HY, Song SY, Cho HC, Lee KH, Lee KT, Lee JK. Clinical characteristics of pancreatic cancer-associated new onset diabetes. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S552.
11. Urayama S, Madan A. Pattern of pancreatic cancer patients among EUS-Referral Center: Glucose-Impairment predating pancreatic cancer and staging characteristics. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB275.
12. Aggarwal G, Klee G, Fernández-Zapico ME, Klee EW, Smyrk TC, Bamlet W, et al. Adrenomedullin: a biomarker of pancreatic cancer-associated diabetes? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S551.
13. Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterology*. 2005;21:561-7.
14. Iglesias-García J, Álvarez-Castro A, Iglesias-Canle J, Lariño-Noia J, Pazos G, Forteza V, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) vs helical CT scan for TN and evaluation of resectability of pancreatic cancer: a prospective, comparative study using histology of surgical specimens as gold-standards. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S1.
15. Song SY, Lee KH, Bahng S, Ku BH, Lee KT, Lee JK, et al. Role of PET/CT in the evaluation of metastases of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S552.
16. Luz LP, Tamhane A, Buxbaum JL, Khan MA, Wilcox CM, Eloubeidi M. Ratio of pancreatic duct caliber to width of pancreatic gland by endosonography is predictive of pancreatic cancer: Final results. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S661.
17. Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Domínguez-Muñoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1101-8.
18. Saftiou A, Vilman P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Iglesias-García J, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB120.
19. Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Domínguez-Muñoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound (EUS) elastography accurately differentiates pancreatic cancer from inflammatory mass (IM) of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB278.
20. Badaoui A, Borbath I, Aouttah T, Gillain C, De Ronde T, Deprez PH. Evaluation of pancreatic tumors with contrast enhanced-endoscopic ultrasonography and EUS-strain ratio elastography. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB281.
21. Conway J, Kundu S, Evans JA, Cunningham CL, Geisinger K, Mishra G. A prospective, randomized trial comparing the diagnostic yield of the 22-gauge and 25-gauge needles during EUS-FNA of all solid lesions. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB277-8.
22. Choi ER, Jang TH, Jang KT, Lee JK, Lee KH. 25F or 22G, which is better for EUS-FNA for pancreatic tumor? Prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB284.
23. Chin MW, Coss A, McLoughlin M, Byrne MF, Enns RA, Telford JJ, et al. Stylet use does not affect adequacy of specimen of pancreatic EUS FNA: a prospective, single blinded, randomized, control trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB285.
24. Wanji SB, Gupta N, Gaddam S, Singh V, Ursarac O, Romanas MM, et al. Is the use of stylet during endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) worth the effort? A comparative study of EUS-FNA with and without stylet. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB286.
25. Rastogi A, Wanji SB, Gupta N, Singh V, Gaddam S, Reddymasu S, et al. A prospective, single blinded, randomized controlled trial of endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) with and without stylet. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S661.
26. Levy MJ, Chari ST, Kipp BR, Oberg TN, Campion MB, Halling KC. KRAS mutational analysis of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS) FNA specimens. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S554.
27. Iglesias-García J, Abdulkader I, Larino-Noia J, Forteza J, Domínguez-Muñoz JE. Immunohistochemistry of pancreatic EUS-FNA samples for the differential diagnosis of solid pancreatic tumors. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S552.
28. Catalano MF, Landesman N, Hazan T, Guda N, Geene JE. Patients with suspected pancreatic cancer: importance of adjunctive FNA of pancreatic duct fluid, ascites and liver lesions. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB279-80.
29. Bachegowda L, Heller SJ, Partridge BJ, Ehya H, Haluszka O, Tokar JL. The diagnosis of metastatic cancer to the pancreas by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB293.

30. 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.
31. 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.
32. Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment for pancreatic cancer: current therapy and continued progress. *Gastroenterology*. 2005;128:1642-54.
33. Navarro S, Vaquero E, Maurel J, Bombí JA, De Juan C, Feliu J, et al. Recommendations for diagnosis, staging and treatment of pancreatic cancer (part II). *Med Clin (Barc)*. 2010;134:692-702.
34. Berzin TM, Majumder S, Mahadevan A, Pawa R, Elsmere J, Sepe PS, et al. Comparison of EUS vs surgery for placement of fiducials in patients with pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB285.
35. Cho SH, Sung HY, Han JY, Kim JL, Park SH, Kim JK. Efficacy and long term results of high intensity focused treatment (HIFU) in the advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S450.
36. Bang BW, Lee JI, Jeong S, Lee JW, Kwon KS, Lee DH, et al. The preliminary results of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S452.
37. Niu L, Li H, Hu Y, Li R, Shen B, Wang J, et al. A novel percutaneous approach to deliver cryotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S52.
38. Distler M, Kersting S, Rückert F, Dobrowolski F, Miehlke S, Grützmann R, et al. Palliative treatment of obstructive jaundice in patients with carcinoma of the pancreatic head or distal tree: endoscopic stent placement vs hepaticojejunostomy. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S901.
39. DeWitt JM, Sherman S, Al-Haddad MA, McHenry L, LeBlanc JK. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of retroperitoneal recurrence of pancreatic cancer following surgical resection. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB291.
40. Tsutsumi K, Kawamoto H, Sakakibara I, Yamamoto N, Horiguchi S, Fujii M, et al. Monitoring of serum Ca 19.9 and Span-1 can facilitate the early detection of progressing pancreatic cancer during initial gemcitabine monotherapy. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S553.
41. Moparty B, Brugge WR. Approach to pancreatic cystic lesion. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:130-5.
42. Khashab M, Shin EJ, Canto MI, Amateau SK, Hruban RH, Lennon AM, et al. Location and size predict invasiveness of pancreatic serous cystic neoplasm. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S549.
43. Kawakubo K, Tada M, Mizuno S, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms and extrapancreatic malignancies: Is it real association or just a coincidence? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S548.
44. Ardenghi JC, Ipolito GD, Coelho-Neto DE, Coelho JF, Lima ER, Modena JL, et al. MRCP vs EUS-FNA: What is the best way to diagnosis and classification (type and extent of IPMT)? *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB276.
45. Maire F, Couvelard A, Palazzo L, Aubert A, Vullierme MP, Hammel P, et al. From pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) to intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN): What is the significance of endoscopic ultrasound findings? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S11.
46. Ardenghi JC, Coelho-Neto DE, Coelho JF, Lima ER, Medeiros TS, Peis JS, et al. Prospective evaluation in assessing the clinical impact of EUS-FNA in the management of the incidental pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB275-6.
47. Ardenghi JC, Coelho-Neto DE, Coelho JF, Medeiros TS, Peis JS, Lima ER, et al. Nonsurgical management of asymptomatic incidental pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:AB355.
48. Nebiki H, Taira K, Masatugu S, Ashida R, Arakawa T. Indication for resection of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: reconsideration on the basis of analysis of resected and conservatively up cases. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S548.
49. Arain MA, Lai R, Gupta K, Mtlyng B, Vega-Peralta J, Berzosa M, et al. Serial EUS-guided pancreatic cyst fluid CEA measurement leads to reclassification in many patients with cysts of unknown etiology. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S547.