



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

### Últimos avances en tumores de páncreas

Julio Iglesias-García\* y J. Enrique Domínguez-Muñoz

*Servicio de Aparato Digestivo, Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo (FIENAD), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España*

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer de páncreas;  
Tumor quístico de páncreas;  
Cribado;  
Diagnóstico

**Resumen** El cáncer de páncreas (CP) es una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Su pronóstico es ominoso, ya que suele detectarse en fases avanzadas, cuando la posibilidad de cualquier tratamiento curativo no es mayor del 20%. Con la idea de mejorar el pronóstico se están desarrollando las nuevas pautas en las estrategias de cribado, sobre todo con el desarrollo de un nuevo consenso internacional con recomendaciones sobre el manejo de pacientes con alto riesgo de desarrollar un CP. En la línea de mejorar el diagnóstico se confirman la elastografía y los contrastes guiados por ultrasonografía endoscópica (USE) como 2 tecnologías especialmente útiles en este contexto. También hay avances en la punción guiada por USE, con el desarrollo de agujas de histología que aumentan la eficacia diagnóstica y la calidad de las muestras. Finalmente, pocos avances en el tratamiento, confirmándose el papel límite de la neoadyuvancia en tumores localmente avanzados, la eficacia de diferentes estrategias de neurólisis para el tratamiento del dolor, y para el tratamiento de la obstrucción biliar las prótesis metálicas recubiertas parecen ser la mejor opción. Sobre los tumores quísticos de páncreas destacar el desarrollo de la endomicroscopia confocal guiada por USE para mejorar su diagnóstico y la optimización de las estrategias de seguimiento, sobre todo del tumor mucinoso papilar intraductal de rama lateral.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Pancreatic cancer;  
Cystic tumor of the pancreas;  
Screening;  
Diagnosis

#### Latest advances in pancreatic tumors

**Abstract** Pancreatic cancer is difficult to diagnose and treat. Prognosis is poor, since this disease is usually detected at advanced stages, when the possibilities of any treatment with curative intent are 20% or less. To improve prognosis, new screening strategies are being designed, especially with the development of a new international consensus with recommendations on the management of patients at high risk of developing pancreatic cancer.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julio.iglesias.garcia@sergas.es (J. Iglesias-García).

Two especially useful techniques in the diagnosis of this disease are elastography and contrast-enhanced endoscopic ultrasound (EUS). Advances have been made in EUS-guided biopsy with the development of histology needles that increase diagnostic efficacy and the quality of the samples. Finally, there have been a few advances in treatment. The role of neoadjuvant therapy in locally advanced tumors and the efficacy of distinct neurolysis strategies in pain therapy have been confirmed. Covered metallic stents seem to be the best option to treat biliary obstruction. A notable development is the development of EUS-guided confocal endomicroscopy to improve the diagnosis and follow-up of cystic tumors of the pancreas, especially intraductal papillary mucinous tumors of the lateral branch.

© 2012 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 de entre 63 y 69 años. Se considera que es la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer y la segunda de cáncer digestivo<sup>1</sup>.

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<sup>2</sup>.

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.

## Estrategias de cribado

Uno de los puntos de desarrollo en el manejo del CP son las estrategias de cribado, en el intento de detectar lesiones pancreáticas precursoras del CP (tumores mucinosos y lesiones PanIN) o tumores en fases precoces<sup>3</sup>. En este sentido se han presentado las recomendaciones para el manejo de pacientes de alto riesgo para el desarrollo del CP, en el seno del Cancer of the Pancreas Screening Consortium (CAPS) Summit. En este trabajo se presentan las conclusiones de la reunión de expertos sobre las líneas maestras de las estrategias de cribado. Como conclusiones principales establecieron que las lesiones que se deben perseguir en el cribado son las lesiones PanIN, el tumor mucinoso papilar intraductal (TPMI) y los tumores pancreáticos pequeños, en estadio T1N0M0. Los sujetos que deben ser sometidos a cribado son los familiares de primer grado de pacientes con cáncer de páncreas familiar, familiares de pacientes con cáncer de páncreas con > 2 familiares de primer grado afectados, síndrome de Peutz-Jeghers y mutaciones *p16*, *BRCA1/2*, con > 1 familiar de primer grado afectado. Las técnicas de elec-

ción son la ultrasonografía endoscópica (USE) y la resonancia magnética con colangiopancreatografía por resonancia magnética (RM/CPRM). Otras consideraciones importante son que las cirugías pancreáticas deben realizarse en centros de referencia, que ante el hallazgo de lesiones indeterminadas se puede recomendar realizar una punción guiada por USE (en caso de cirugía no inminente se debería monitorizar a los paciente mediante una tomografía computarizada [TC] multidetector cada 3 meses). Finalmente, no se alcanzó consenso en la edad de inicio o fin de seguimiento, en el intervalo de seguimiento y en la necesidad de punción de lesiones quísticas (seguimiento cada 6-12 meses en aquellos con imágenes de alto riesgo)<sup>4</sup>.

En este contexto se presentaron diversos estudios que confirman o incluso aclaran algunos puntos de controversia. Por una parte, en un estudio que analiza 320 pacientes sometidos a una resección pancreática se confirma la alta frecuencia de mutaciones germinales del *BRCA 1* y *BRCA2*, con una pérdida de heterocigosidad en pacientes con CP y con lesiones precursoras. De hecho, los autores establecen una relación causal en los individuos portadores, siendo una población diana para las estrategias de cribado. Incluso sugieren una asociación con la positividad para p53<sup>5</sup>. Un estudio holandés, en el que se analizan 144 pacientes con el síndrome de Peutz-Jeghers de 61 familias, 7 pacientes desarrollaron un tumor pancreático, con una edad media de 54 años, otros 2 un colangiocarcinoma y 2 un ampuloma. En este estudio, el riesgo acumulado de CP fue del 23% a la edad de 70 años, significativamente superior al de la población general. Con ello, este grupo de pacientes también sería susceptible de incluirse en estrategias de cribado<sup>6</sup>. Acerca de la eficacia o rentabilidad del cribado del CP se hizo un estudio que incluyó a 39 pacientes, de los cuales 21 se consideraron de alto riesgo y 2 presentaron un CP, con una incidencia superior a la esperada<sup>7</sup>. Uno de los puntos críticos del cribado es el intervalo óptimo para la realización de las exploraciones. Para intentar responder esta cuestión, Kumar et al<sup>8</sup> realizaron un seguimiento de 4 años a 61 pacientes de alto riesgo de CP. Sólo un 6,5% presentó cambios significativos (como crecimiento de alguna lesión, aparición de un nuevo tumor o progresión en cambios parenquimatosos o ductales). Lo interesante es que estos cambios aparecieron a los 18 meses de iniciar el seguimiento, de manera que realizar las exploraciones anualmente puede considerarse como una estrategia válida en el cribado.

## Diagnóstico diferencial de los tumores de páncreas

En la actualidad, las técnicas de elección para el diagnóstico y estadificación del CP son la USE y la TC multidetector, con un papel más secundario para la RM/CPRM. De todos modos, la USE se considera en la actualidad como la técnica de elección para el diagnóstico de los tumores de páncreas<sup>9,10</sup>.

Se han desarrollado diversos métodos asociados a la USE con el fin de optimizar el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos, destacando la elastografía y los contrastes<sup>11,12</sup>. Se presentaron varios estudios evaluando estas tecnologías. Ortiz et al<sup>13</sup> presentaron un metaanálisis acerca de la eficacia de la elastografía. En él incluyeron un total de 9 estudios, con una sensibilidad del 97,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,958-0,987) y una especificidad del 75,6% (IC del 95%, 0,648-0,819). El área bajo la curva mostró un valor de 0,98. Los autores concluyen que esta técnica es útil en la valoración de los tumores pancreáticos. Andrawes et al<sup>14</sup> presentaron un segundo metaanálisis y una revisión sistémica con el mismo objetivo, mostrando unos resultados similares. Incluyeron igualmente 9 estudios (967 pacientes) y encontraron una sensibilidad diagnóstica del 94,3% (IC del 95%, 90,3-98,3) y una especificidad del 79% (IC del 95%, 71,2-86,7). Los autores establecen unas conclusiones similares a las del metaanálisis previo. Otro grupo de estudios analizó la eficacia del uso de contrastes asociados a la USE, pero empleando modificaciones tecnológicas. Gheonea et al<sup>15</sup> analizaron 51 pacientes (19 con masas inflamatorias por pancreatitis crónica y 32 CP) a los que se les realizó una ecoendoscopia con armónicos de bajo índice mecánico tras la administración de contraste (Sonovue®). Tras completar el estudio se realizó un análisis de perfusión, con la determinación del TIC (*time intensity curve*) dentro de los tumores y en su periferia. Las lesiones inflamatorias mostraron, en la mayoría de los casos, un patrón hipervascular en la fase arterial, mientras que los CP presentaron un patrón hipovascular, con una captación lenta, tanto en la fase arterial inicial como en la venosa tardía. De forma significativa se mostraron diferencias significativas en los valores del TIC entre ambos grupos de lesiones ( $p < 0,001$ ). Fukusawa et al<sup>16</sup> realizaron un estudio con una metodología muy similar. Incluyeron 91 pacientes. Obtuvieron el TIC, tanto de la lesión como del tejido adyacente, procesaron las imágenes mediante un programa informático específico (DAS-RS1) y obtuvieron diversos parámetros: intensidad base, intensidad máxima, intensidad al minuto 1 y tiempo para el pico de intensidad. Los diagnósticos finales fueron 55 CP, 15 pancreatitis autoinmunes, 11 pancreatitis crónicas y 13 tumores neuroendocrinos. Como resultado final, los CP presentaron un patrón de hipoperfusión, las pancreatitis autoinmune y crónica presentaron un patrón de isoperfusión, y los tumores neuroendocrinos presentaron un patrón de hiperperfusión. El estudio cuantitativo permitió objetivar estas diferencias, sobre todo según el coeficiente del pico de intensidad (tumor en comparación con tejido periférico); de hecho, con unos valores bajos de este coeficiente la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia global fueron del 91, 95, 96, 88 y 92%, respectivamente. El último estudio de

este grupo fue el presentado por Iglesias-García et al<sup>17</sup>, en el que se evaluó la utilidad de combinar la elastografía y los contrastes en este contexto. Se incluyeron prospectiva y consecutivamente 62 pacientes (PC [n = 47], tumor neuroendocrino [n = 3], masa inflamatoria en pancreatitis crónica [n = 10], metástasis [n = 1] y pancreatitis autoinmune [n = 1]). Los autores encontraron que la eficacia diagnóstica de la elastografía es muy alta, y superior a la del uso de armónicos y contraste, y que la adición de ambas técnicas no mejora la eficacia diagnóstica.

Otro campo clave es el de la punción-biopsia de los tumores pancreáticos para la confirmación anatomopatológica del diagnóstico, punto que cada vez cobra una mayor importancia, sobre todo ante el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento basadas en la neoadyuvancia<sup>18</sup>. El primer trabajo a destacar es el de Suzuki et al<sup>19</sup>. En este trabajo, los autores evalúan el valor de repetir una punción tras un primer resultado negativo en centros de referencia. En su serie de 50 tumores de páncreas en los que se repite la punción, en 40 de ellos consiguen alcanzar un diagnóstico, sin complicaciones, concluyendo que en casos de alta sospecha, tras una punción negativa, debe realizarse un nuevo intento, pero en centros altamente especializados. Además, la punción guiada por USE es una herramienta clave en pacientes con alta sospecha clínica de CP con TC negativa. Por ejemplo, Wang et al<sup>20</sup> analizaron 116 pacientes de estas características, y la punción guiada por USE estableció el diagnóstico de tumor biliopancreático hasta en 76 casos. Los autores concluyen que en casos de TC no concluyentes o negativos en pacientes con alta sospecha clínica de patología maligna pancreática, la USE y la punción guiada por USE son muy sensibles y eficaces para la detección de tumores biliopancreáticos, sobre todo cuando las lesiones son  $< 2,4$  cm. Otro punto importante es la seguridad de la punción guiada por USE. Eguia et al<sup>21</sup> mostraron, en su serie de 220 pacientes (146 sometidos a punción guiada por USE), que la realización de ésta no se asoció ni con el tiempo para la recurrencia ni con la supervivencia.

Hasta el momento, mediante la punción guiada por USE, se ha conseguido obtener buenas muestras citológicas. Sin embargo, en la actualidad hay nuevas agujas de punción que permiten obtener muestras histológicas<sup>22</sup>. Se han presentado diversos trabajos evaluando estas nuevas agujas de histología en el estudio de tumores sólidos de páncreas. Petrone et al<sup>23</sup> presentaron los resultados de un estudio multicéntrico europeo, en el que se incluyeron 72 tumores pancreáticos (22 biopsiados con las agujas de histología [Procore™] de 22-gauge y 50 con las mismas agujas, pero de 19-gauge). En el grupo de 19-gauge se obtuvieron muestras más adecuadas, más muestras consideradas como histológicas y, además, con más posibilidades de realizar estudios complementarios (inmunohistoquímicas y estudios moleculares). De hecho, las muestras obtenidas con la aguja de 19-gauge fueron más sencillas de interpretar y con una menor variabilidad a la hora de su interpretación por parte de los patólogos. Por todo ello, la aguja de histología (Procore™) de 19-gauge es superior a la de 22-gauge. El grupo de Chang<sup>24</sup>, por su parte, presentó los primeros resultados con la nueva aguja de histología (Procore™), de 25-gauge. En su estudio se analizaron las muestras de 35

pacientes. La biopsia se pudo realizar en todos los casos (incluidas 24 lesiones en cabeza de páncreas y 4 en proceso uncinado), con una media de 4 pases. Se pudo identificar un cilindro histológico tras la punción en el 82% de los casos, con una longitud media de 5 mm. La sensibilidad, especificidad y eficacia global fueron del 91, 100 y 91%, respectivamente. Se consiguió un diagnóstico histológico en el 62% de los casos en el primer pase, y del 82% tras el segundo pase. No se describieron complicaciones. Varios trabajos compararon la eficacia diagnóstica de las agujas clásicas de citología con las agujas de histología. Mehendiratta et al<sup>25</sup> analizaron 28 pacientes, en los que se emplearon de forma aleatorizada las agujas de 22-gauge de citología y de 22-gauge de histología (Procore™), realizándose hasta un total de 6 pases por cada lesión. Hubo éxito técnico en todos los pacientes. Con la aguja de histología se alcanzó un diagnóstico definitivo en el primer, segundo y tercer pases en el 45, 72 y 79%, respectivamente, y con la aguja de citología en el 45, 62 y 62%, respectivamente. Se alcanzó un diagnóstico final en 24 casos (83%), con hallazgos sugestivos para malignidad en otros 4 casos. En el estudio presentado por Varadarajulu et al<sup>26</sup> se compararon las agujas de citología de 22-gauge con las de histología de 22-gauge en un total de 56 pacientes, que fueron aleatorizados en 2 grupos de 28 pacientes. Se realizaron 3 pases con cada una de ellas, los 2 primeros tratados en ambos casos como citología y un tercer pase para histología. De todos los casos, en 48 fueron tumores pancreáticos. Los autores no encontraron diferencias entre ambas agujas, ni de eficacia, ni en calidad de muestra. En ninguno de estos estudios se mostraron diferencias entre ambos tipos de agujas. Sin embargo, en otro estudio, de Iglesias-García et al<sup>27</sup>, en el que se incluyó un mayor número de pacientes (203 tumores pancreáticos), sí se apreciaron diferencias significativas entre ambos tipos de agujas. En este trabajo, 80 lesiones fueron biopsiadas con agujas de histología (35 con 19-gauge y 45 con 22-gauge) y 123 con agujas de citología (72 con 25-gauge y 59 con 22-gauge); con las agujas de histología, la eficacia diagnóstica fue del 93,75%, significativamente superior a la eficacia de las agujas de citología, del 79,7% ( $p = 0,0039$ ).

También se han presentado 2 trabajos interesantes, basados en el análisis de muestras obtenidas mediante punción guiada por USE, con el fin no sólo de aumentar la eficacia diagnóstica, sino también con la idea de dirigir el tratamiento oncológico. Estos estudios evaluaron las firmas específicas de fosforilación, basadas en la determinación de proteínas específicas en estudios de inmunoanálisis; en concreto analizaron HER1, HER2, HER3, PI3K, c-MET, IGF1-R y SHC. En ambos estudios se concluye que este análisis es hoy en día posible, y que puede ayudar tanto el diagnóstico diferencial como en la optimización del tratamiento oncológico<sup>28,29</sup>.

## Tratamiento del cáncer de páncreas

En la actualidad, los 2 pilares del tratamiento del CP son la cirugía y la quimioterapia ± radioterapia, en función de la estadificación del tumor. En casos de tumores irresecables, también hay medidas paliativas para el tratamiento del do-

lor o de las complicaciones obstructivas (tanto biliar como duodenal)<sup>30</sup>.

En el contexto del tratamiento del dolor se han presentado 2 estudios centrados en el papel de la neurólisis guiada por USE. Ardengh et al<sup>31</sup> realizaron un estudio controlado y prospectivo para valorar la neurólisis bilateral con 30 ml de alcohol. Se incluyeron 78 pacientes. Tras el procedimiento, el 32% presentó una mejoría, a los 30 días mejoró el 78% y a los 60 y 90 días mejoraron el 42,3 y el 57%, respectivamente. Pese a que se describió un 20,5% de complicaciones, todas ellas se pudieron manejar de forma conservadora y fueron autolimitadas. Pese a todo, no hubo mejoría ni en la calidad de vida ni en la supervivencia. El segundo estudio fue presentado por Sakamoto et al<sup>32</sup>. Estos autores evaluaron la combinación de la neurólisis guiada por USE mediante inyección directa sobre el ganglio y la inyección amplia sobre la arteria mesentérica superior. El estudio incluyó a 38 pacientes, en 21 de los cuales pudo realizarse el tratamiento combinado. Se pudo documentar una mejoría significativa del dolor con esta técnica, superior a la obtenida con los procedimientos habituales.

En cuanto al tratamiento oncológico, se presentaron 2 trabajos interesantes. Dudeja et al<sup>33</sup> analizaron el efecto de la radioquimioterapia neoadyuvante en pacientes con CP localmente avanzado. Analizaron 16 pacientes con tumores localmente avanzados con afectación vascular (arteria mesentérica superior, tronco celíaco, arteria hepática y/o eje portomesentérico). Estos pacientes recibieron tratamiento con cisplatino, interferón- $\alpha$ , 5-Fu y radioterapia, mediante TC pre y postratamiento, en un ensayo clínico fase II. En ningún caso hubo respuesta al tratamiento, consiguiendo hacer resecable el tumor. Por otra parte, el estudio de Satoi et al<sup>34</sup> evaluó la radioquimioterapia neoadyuvante en pacientes con CP potencialmente resecable (T3/4), empleando como quimioterápico el S-1, con una dosis de radioterapia de 50,4 Gy. Incluyeron 103 pacientes (43 en grupo adyuvante y 34 en el grupo con el régimen a estudio). Los autores encontraron que el grupo de tratamiento presentó una mayor tasa de cirugía R0 (28/30 frente a 21/36;  $p = 0,005$ ), con un menor número de adenopatías positivas. El grupo de tratamiento también presentó una menor tasa de recidiva local (el 0 frente al 26%;  $p = 0,021$ ). Con ello parece que la radioquimioterapia neoadyuvante mejora las tasas de resecciones curativas con ganglios negativos en este grupo de pacientes con CP.

Un tema controvertido es el tipo de prótesis que debe emplearse en pacientes CP con infiltración biliar. Dos estudios, en diferentes contextos, han tratado de resolver este problema. Kitano et al<sup>35</sup>, en un estudio aleatorizado multicéntrico, que incluyó a 120 pacientes con CP irresecable con afectación biliar, mostraron cómo las prótesis metálicas recubiertas tienen una mayor durabilidad que las no recubiertas y, por tanto, son las recomendables para estos pacientes ( $p = 0,0194$ ) al prevenir el crecimiento tumoral dentro de la prótesis. El grupo de Kubota et al<sup>36</sup> evaluó la utilidad de las prótesis metálicas recubiertas con respecto a las plásticas, en pacientes con CP potencialmente resecable, sometidos a tratamiento neoadyuvante. Los autores encontraron que el grupo de los pacientes con prótesis metálicas recubiertas tenía una mayor tasa de cirugías R0, y una mayor durabilidad de las prótesis, con una menor nece-

sidad de reintervenciones endoscópicas y, por ello, son las recomendables.

Se han mostrado 2 nuevas líneas de tratamiento guiado por USE, potencialmente útiles para el CP. Kim et al<sup>37</sup> evaluaron la colocación de fiduciales guiados por USE para guiar el tratamiento con radioterapia. Valoraron si unos nuevos fiduciales de menor tamaño (colocados mediante una aguja de 22-gauge) eran igual de útiles que los habituales (colocados mediante agujas de 19-gauge). Los autores muestran que la visibilidad de los fiduciales habituales fue mejor, que no hubo diferencias en términos de migración y, sobre todo, que no hubo diferencias en cuanto a la complejidad técnica. Por ello concluyen que, al menos en primera instancia, se debe intentar emplear los fiduciales de mayor tamaño. Por su parte, Gaidhane et al<sup>38</sup> presentaron su experiencia inicial con unas nuevas agujas de radiofrecuencia desarrolladas para utilizar guiadas por USE en modelo porcino. La técnica se muestra como posible, con mínimas complicaciones.

## Tumores quísticos de páncreas

Uno de los campos de mayor desarrollo en la patología pancreática en los últimos años es el de los tumores quísticos<sup>39,40</sup>.

Se han presentado varios estudios focalizados en el diagnóstico diferencial de estos tumores. Dos de ellos analizaron el papel de la endomicroscopia confocal guiada por USE. Nakai et al<sup>41</sup> incluyeron en su estudio 21 pacientes con lesiones quísticas pancreáticas, a los que se les realizó una USE con un prototipo de endomicroscopio láser confocal, introducido a través de una aguja de 19-gauge, y previamente una cistoscopia mediante una fibra óptica. La calidad de la imagen con la cistoscopia se consideró buena/excelente en el 62% de los casos y con la endomicroscopia en el 86% de los casos. Los autores fueron capaces de describir características diferenciales entre las lesiones mucinosas y no mucinosas. La sensibilidad diagnóstica de la cistoscopia sola (visualización de mucina), de la endomicroscopia (visualización de estructuras epiteliales) y de la suma de ambas fue del 88, 75 y 100%, respectivamente. El segundo estudio presentado fue uno multicéntrico internacional que incluyó a 8 centros<sup>42</sup>. En 65 casos de lesiones quísticas se realizó la USE con el mismo prototipo de endomicroscopio confocal, introducido igualmente a través de una aguja de 19-gauge, descrito en el estudio previo. En este estudio, los autores definieron criterios descriptivos de las estructuras visualizadas y, posteriormente, los casos fueron revisados por patólogos expertos para identificar las correlaciones entre la histología y la endomicroscopia. En concreto se definieron estructuras epiteliales, de parénquima pancreático, "flotante" en el interior de la lesión y otras no bien definibles. Los autores encontraron asociación entre ciertas estructuras y el diagnóstico de lesiones mucinosas, sobre todo la presencia de estructuras epiteliales en forma de vellosidades. Se concluye que esta nueva metodología puede mejorar el diagnóstico de las lesiones mucinosas y debería plantearse en el algoritmo diagnóstico de los tumores quísticos de páncreas. Pese a estos avances, ambos trabajos refieren la

necesidad de desarrollar más estudios para un mejor conocimiento de los hallazgos de esta nueva tecnología. Un tercer estudio analizó si el uso de un cepillo específico de citología, asociado a la punción estándar guiada por USE, mejoraba la eficacia diagnóstica en este grupo de pacientes<sup>43</sup>. En este trabajo, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, comparativo y abierto, se incluyó un total de 65 pacientes de 6 unidades de ecoendoscopia. Destacar la baja eficacia diagnóstica de la punción estándar guiada por USE en este contexto (50,1%) y cómo el cepillo de citología no mejoraba en absoluto los resultados (40,7%), de manera que el uso de este cepillo no mejora la eficacia de la punción estándar.

Otro de los puntos clave ante el diagnóstico de un tumor quístico de páncreas es cómo, cuándo y por qué se ha de realizar un seguimiento. En este contexto, uno de los problemas es cuando nos encontramos con lesiones quísticas de características indeterminadas, que no pueden ser englobadas ni en el grupo de los tumores mucinosos, ni se pueden clasificar como un cistoadenoma seroso, o como un pseudoquiste, y en las que no está claro cómo van a evolucionar. En el estudio de Sreenarasimhaiah et al<sup>44</sup> se realizó un seguimiento durante unos 5 años de 49 lesiones de estas características (6 de ellas se perdieron en el seguimiento). Fueron operados 10 pacientes y en 7 casos la anatomía patológica mostró datos concluyentes de benignidad. Tres lesiones desaparecieron al año de seguimiento. De los 30 restantes, sólo hubo 1 caso de progresión hacia un tumor neuroendocrino. Como conclusión, la mayoría de los tumores indeterminados no progresan, al menos en 5 años, pero pese a todo es conveniente realizar un seguimiento bien con TC o con USE para identificar de forma precoz cualquier tipo de progresión. En este punto del seguimiento, también hay controversia sobre el desarrollo de un CP en los TPMI de rama lateral. El estudio de Mandai et al<sup>45</sup> analizó en 230 pacientes en seguimiento por estas lesiones, qué factores se asocian al desarrollo del CP en este grupo de pacientes. El estudio multivariable mostró que los factores independientes que se asociaron al desarrollo de un CP fueron la obesidad, la pancreatitis crónica y la historia familiar de CP. Finalmente, Anand et al<sup>46</sup> presentaron los resultados de un metaanálisis que trata de validar las guías clínicas internacionales sobre el manejo de pacientes con TPMI de rama lateral. Los autores realizaron una selección inicial de 1.047 estudios, de los que finalmente analizaron 188 y 41 cumplieron los criterios de inclusión. Los autores confirmaron que los criterios morfológicos incluidos en los criterios de Sendai fueron los más asociados a malignidad (tamaño del quiste, nódulos murales, dilatación del conducto pancreático principal y síntomas), pero que no todos los criterios morfológicos presentan el mismo peso. De hecho el tamaño tumoral fue el factor de riesgo más asociado con malignidad.

## Conflicto de intereses

El Dr. Julio Iglesias-García es asesor internacional de Cook Medical.

El Dr. J. Enrique Domínguez declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71-96.
- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2004;363:1049-57.
- Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Early diagnosis of pancreatic cancer, time to screen high-risk individuals? *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:205-12.
- Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus J, Poley JW, Fockens P, et al. International Consensus Recommendations on the Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Cancer of the Pancreas Screening Consortium (CAPS) 2011 Summit. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S135.
- Lucas AL, Shakya R, Lipsyc M, Mitchell EB, Kumar S, Hwang C, et al. Demonstration of a high frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity: a series of resected pancreatic adenocarcinomas and other preneoplastic lesions. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S509.
- Hanrinc F, Korse SE, Van Lier MG, Biermann K, Offerhaus J, Krak N, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers patients; results of a large dutch cohort study and implications for surveillance. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S622.
- Sud A, Catalano MF, Wham D, Gude NM. More evidence supporting genetic counseling and testing followed by endoscopic ultrasound in the early detection of pancreatic cancer in high risk patients. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S616.
- Kumar S, Amin S, Hwang C, Verna EC, Chua J, Mitchell EB, et al. Interval follow-up of high risk pancreatic cancer screening patients demonstrates no significant lesions within one year. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S 512.
- Iglesias García J, Larino Noia J, Domínguez Muñoz JE. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101:631-8.
- Iglesias-García J, Lindkvist B, Larino-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:315-21.
- Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound image enhancement elastography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22:333-48.
- Kitano M, Sakamoto H, Kudo M. Endoscopic ultrasound: contrast enhancement. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22:349-58.
- Ortiz AM, Elhanafi S, McCallum R, Zuckerman MJ, Othman MO. The diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound (EUS) elastography in differentiating benign from malignant pancreatic lesions, a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB181-2.
- Andrawes SA, Hindy P, Taur Y, Anand N, Deeb LS, Gress FG. Accuracy of endoscopic elastography for detection of malignant pancreatic mass lesions. Systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl: AB207.
- Gheonea DI, Streba CT, Ioncica AN, Ciurea T, Saftoiu A. Diagnosis of focal pancreatic masses by quantitative low mechanical index contrast enhanced endoscopic ultrasound (EUS). *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB205.
- Fukushima M, Takano S, Kadokura M, Takahashi E, Sato T, Enomoto N. Quantitative perfusion analysis of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in solid lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB132.
- Iglesias-García J, Lindkvist B, Cruz-Soares JB, Lopes L, Marra-López C, Lariño-Noia J, et al. Differential diagnosis of solid pancreatic masses. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound, quantitative-elastography endoscopic ultrasound or both? *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB147.
- Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Shirley R, Heslin MJ, Mehra M, et al. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:813-9.
- Suzuki R, Bhutani MS, Ramireddy S, Krishna SG, Weston BR, Ross WA, et al. The diagnostic value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid pancreatic lesions: a tertiary referral center experience. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB199.
- Wang W, Shpaner A, Krishna SG, Ross WA, Bhutani MS, Tamm EP, et al. Utilization of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without definitive masses on CT scans. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S22.
- Eguia V, Winner M, Sethi A, Poneris JM, Lightdale CJ, Allendorf JD, et al. Preoperative EUS-FNA does not adversely affect outcomes in resectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB194.
- Iglesias-García J, Poley JW, Larghi A, Giovannini M, Petrone MC, Abdulkader I, et al. Feasibility and yield of a new EUS histology needle: results from a multicenter, pooled, cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:1189-96.
- Petrone MC, Arcidiacono PG, Bruno MJ, Giovannini M, Iglesias-García J, Larghi A, et al. Comparison between EUS-guided 19G and 22G procure needle biopsies in pancreatic masses: a prospective multicenter study in 72 cases. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB195.
- Iwashita T, Nakai Y, Samarasekera JB, Park DH, Lee JG, Chang KJ. High single-pass diagnostic yield (cytology and histology) of a novel 25-gauge core biopsy for EUS-guided fine needle aspiration and biopsy in pancreatic solid lesions. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB192-3.
- Mehendiratta V, Lewis J, Korenblit J, Infantolino A, Coburn RM, Bibbo M, et al. Prospective comparative study of the EUS-guided 22-gauge Cook Procore; FNA needle with the 22-gauge Cook Echo Tip needle in patients with solid mass lesions. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB191-2.
- Varadarajulu S, Bang JY, Ramesh J, Trevino J, Hebert-Megee S. Randomized trial comparing the biopsy and aspiration needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB190.
- Iglesias-García J, Abdulkader I, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Differential diagnosis of solid pancreatic masses: Do procure histology needles improve the diagnostic yield of standard cytology needles? *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB203.
- Wani S, Wang-Gillam A, Early DS, Kim P, Mullady D, Murad F, et al. Comparison of phosphorylation signatures in patients with suspected pancreatic cancer undergoing EUS-FNA with and without malignant cytology: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB189-90.
- Wani S, Wang-Gillam A, Early DS, Kim P, Mullady D, Murad F, et al. Evaluation of phosphorylation signatures in suspected pancreatic cancer using EUS-FNA aspirates: A feasibility study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S533.
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1605-17.
- Ardengh JC, Kemp R, Lima ER, Bertani CG, Mota GA, Dos Santos JS. A prospective controlled trial of the EUS-CPN bilateral injection of 30 cc of alcohol in patients with pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB432.
- Sakamoto H, Kitano M, Kudo M. A prospective feasibility study on EUS brosd plexus in combination of celiac ganglion neurolysis in pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc*. 2012;75 Suppl:AB442.
- Dudeja V, Walker SP, Greeno EW, Jensen EH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced pancreas cancer does not lead to radiologic tumor regression. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1100.

34. Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy using S-1 for patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S1097-8.
35. Kitano M, Yamashita K, Tanaka K, Konishi H, Yazumi S, Nakai Y, et al. Drastic improvement of patency of covered self-expandable metal stents for distal obstruction caused by pancreatic carcinomas: a randomized multicenter study comparing covered and uncovered stents. *Gastrointest. Endosc.* 2012;75 Suppl:AB123.
36. Kubota K, Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, et al. Covered self-expandable metal stent deployment promises safe neoadjuvant chemotherapy in patients with borderline resectable pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB305-6.
37. Kim K, Tryggestad EJ, Wild AT, Ziegler MA, Shin EJ, Sharaiha RZ, et al. Comparative analysis of traditional and viscoil fiducials implanted during endoscopic ultrasound for pancreatic cancer patients receiving stereotactic body radiation therapy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB190.
38. Gaidhane M, Smith IB, Ellen K, Gatesman JJ, Habib N, Foley PL, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) of the páncreas in a porcine model: a novel palliative option? *Gastroint Endosc.* 2012;75 Suppl:AB193.
39. De Jong K, Bruno MJ, Fockens P. Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012:147465.
40. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol-ogy.* 2012;12:183-97.
41. Nakai Y, Iwashita T, Park DH, Samarasekera JB, Lee JG, Chang KJ. Diagnosis of pancreatic cysts: endoscopic ultrasound, through-the-channel confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial (Detect Study). *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB145-6.
42. Konda VJ, Meining A, Jamil LH, Giovannini M, Chang KJ, Hwang JH, et al. An International, multicenter trial on needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE): Results from the in vivo CLE Study in the páncreas with endosonography of cystic tumors (INSPECT). *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB188-9.
43. Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Macías M, Martín A, Legaz M, Rendon P, et al. A multicenter, prospective, comparative, randomized open trial of endoscopic ultrasound cytology brushing vs fine-needle aspiration (FNA) for the pathological diagnosis of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB181.
44. Sreenarasimhaiah J, Kandunoori P, Patel A, Agrawal D. Long-term follow-up of indeterminate pancreatic cysts initially examined by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc.* 2012;75 Suppl:AB132.
45. Mandai K, Suzuki A, Morikawa S, Kawamura T, Yasuda K. Risk factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma during the follow-up of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;619.
46. Anand N, Sampath K, Fraser A, Wu BU. Validation of the international consensus guidelines for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the páncreas: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S852-3.