

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances sobre los tumores pancreáticos

José Lariño Noia

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

PALABRAS CLAVE

Cáncer de páncreas;
Tumores quísticos
pancreáticos;
Ultrasonografía
endoscópica;
Tumor mucinoso papilar
intraductal

Resumen El cáncer de páncreas (CP) continúa siendo una entidad de pésimo pronóstico. Estudios epidemiológicos sugieren que las estatinas en los fumadores podrían constituir un factor protector mientras que la positividad del HbsAg del virus de la hepatitis B podría ser un factor de riesgo. La ultrasonografía endoscópica (USE) continúa siendo el pilar fundamental diagnóstico y surgen avances asociados a ella, como el empleo de la elastografía cuantitativa, los contrastes intravenosos y, más recientemente, la endomicroscopia láser confocal. Surgen nuevos marcadores en orina y en jugo pancreático para la diferenciación del CP con la pancreatitis crónica. Se refuerza claramente el papel del patólogo “en la sala” para aumentar el rendimiento diagnóstico de las punciones guiadas por ecoendoscopia y aparecen estudios multicéntricos comparativos entre agujas de citología y de histología o procore. En relación con los tumores quísticos, los trabajos se centran en validar las nuevas guías de 2012 y en determinar los factores predictivos de malignidad de las lesiones quísticas, fundamentalmente del tumor mucinoso papilar intraductal. Desde el punto de vista terapéutico, la ablación con radiofrecuencia guiada por ecoendoscopia emerge como una técnica factible y segura en tumores sólidos y quísticos en determinadas circunstancias.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pancreatic cancer;
Pancreatic cystic
tumors;
Endoscopic ultrasound;
Intraductal papillary
mucinous neoplasm

Latest advances in pancreatic tumors

Abstract Pancreatic cancer (PC) continues to have a very poor prognosis. New epidemiological trials suggest that statins could play a protective role in smokers, while HbsAg-positive hepatitis B virus could be a risk factor. Endoscopic ultrasound (EUS) is the main diagnostic tool for PC, and new technologies associated with this technique have emerged, such as quantitative elastography, intravenous contrasts or, more recently, LASER confocal endomicroscopy. New markers in urine or pancreatic juice have appeared to distinguish between PC and chronic pancreatitis. The role of the “on site” cytopathologist to increase the diagnostic yield of EUS-guided pancreatic sampling is completely supported by new prospective trials and some multicenter studies have been reported that compare the standard cytologic needles with the new procore-histology needles.

Regarding cystic pancreatic tumors, most studies have aimed to validate the 2012 Sendai international guidelines and to ascertain predictive factors of malignancy in cystic lesions, mainly intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). The role of intracystic CEA levels in determining malignancy is challenged. From a therapeutic point of view, EUS-guided radiofrequency ablation of cystic and solid lesions has emerged as a feasible and safe procedure in specific circumstances.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) representa la quinta causa de muerte por cáncer en el ámbito mundial. En España se diagnostican unos 4.000 casos al año. Con una supervivencia estimada para todos los estadios inferior al 5% a 5 años¹ y una esperanza de vida media de entre 6-10 meses, constituye la neoplasia más letal que puede padecer un ser humano. De hecho, como se desprende de estudios de supervivencia realizados en la última década², su incidencia es prácticamente igual a su mortalidad. Esto se debe, fundamentalmente, a la diseminación precoz de esta neoplasia, puesta de manifiesto en varios estudios³, que conlleva a que en la mayor parte de los casos el tumor se manifieste clínicamente en estadios avanzados que impiden su resecabilidad y limitan en gran medida las posibilidades terapéuticas. Hasta tal punto esto es así que tan solo un 15-20% de los sujetos diagnosticados de CP son subsidiarios de una pancreatomectomía con intención curativa, recibiendo el resto de los pacientes tratamiento oncológico, fundamentalmente paliativo; por ello es básico remarcar la importancia de todo lo que conlleve una optimización del pronóstico de esta enfermedad.

Durante el último congreso de la Digestive Disease Week (DDW) que tuvo lugar en Orlando (Florida, Estados Unidos) se presentaron los últimos avances para el mejor conocimiento y manejo de los tumores pancreáticos. En esta revisión nos centraremos inicialmente en el CP (es decir, en el adenocarcinoma pancreático, por lo que los tumores neuroendocrinos quedan excluidos) para posteriormente hacer referencia al campo de los tumores quísticos de páncreas, fundamentalmente la neoplasia papilar mucinosa intraductal (TPMI) y focalizándonos en trabajos basados en investigación clínica. Haremos una división en 4 puntos principales: prevención y factores de riesgo, avances diagnósticos, innovaciones terapéuticas y, finalmente, los tumores quísticos pancreáticos.

Cáncer de páncreas

Prevención y factores de riesgo

En las últimas décadas se han estudiado multitud de factores de riesgo asociados al desarrollo del CP; de ellos, el tabaco ha sido el más ampliamente evaluado, considerándose como responsable de una cuarta parte de los casos⁴; otros como la dieta hipercalórica, la poca actividad física diaria, la infección por *Helicobacter pylori* o el consumo de alcohol

presentan una asociación más que discreta^{5,6}. En los últimos años, también se ha especulado sobre el papel de determinados fármacos, como las estatinas, como posibles factores de riesgo⁷.

Haciendo referencia a esto último se ha presentado un estudio caso-control en 2 centros de Reino Unido⁸, en el que mediante análisis de regresión logística se calculan las *odds ratio* (OR) para el desarrollo de CP en consumidores habituales de estatinas, realizándose un análisis posterior en función de la edad, el consumo de tabaco y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sobre 252 CP y 505 controles se identificó a un 23% de CP que era consumidor habitual de estatinas, frente a un 22% de los controles. En la población general, el riesgo de CP en consumidores de estatinas es de: OR: 0,79 (intervalo de confianza [IC] del 95, 0,52-1,20; $p = 0,28$). En pacientes con DM2, el riesgo de CP con uso regular de estatinas fue de: OR: 0,88 (IC del 95%, 0,33-2,66; $p = 0,8$), sin diferencias por edad. Sin embargo, en varones fumadores, el uso regular de estatinas reduce el riesgo de desarrollo de CP (OR: 0,11; IC del 95%, 0,01-0,99; $p = 0,05$), por lo que los autores consideran a este grupo concreto como de especial interés para estrategias de quimioprevención.

En los últimos años ha adquirido gran relevancia el papel de la DM como marcador precoz de desarrollo de CP⁹. En este sentido se presenta un estudio retrospectivo japonés¹⁰ que trata de establecer un cribado efectivo en este grupo de pacientes. De 287 pacientes con CP agrupan 68 que ya presentaban DM durante un período de 5 años. Estos 68 pacientes quedan divididos en 2 grupos: grupo I, en el que el CP se detecta por un empeoramiento de su DM, y grupo II, en el que el CP se diagnostica con independencia de su diabetes. Finalmente, con 34 pacientes por cada grupo, no detectan diferencias en ellos en cuanto a síntomas, marcadores tumorales o tamaño del tumor, pero sí en la media de HbA1c, que fue significativamente mayor en el grupo I (el 10 frente al 8,6%; $p = 0,006$), así como la tasa de resecabilidad (el 41,1 frente al 18%; $p = 0,02$); los autores concluyen que una elevación del 10% en los valores de la HbA1c es una importante señal para el desarrollo de CP que debería conducir a la realización de procedimientos diagnósticos de forma inmediata.

Finalmente se presenta un metaanálisis sobre la relación entre la positividad del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg) y el riesgo de CP¹¹, hecho previamente evaluado en alguna revisión sistemática¹². Este metaanálisis, que incluye 2 estudios caso-controles y 2 de cohortes, con un total de 2.101 pacientes con CP, ofrece un riesgo estimado por una OR de 1,45 (IC del 95%, 1,22-1,73) para

individuos HbsAg +, considerando sin influencia si el estudio es caso-control o de cohortes. Los autores concluyen que hay que considerar a esta población como de riesgo y que no es posible aportar más datos sobre el riesgo de CP ante la positividad de otros marcadores serológicos, así como que faltaría definir el riesgo ante el estado de portador o de infectado.

Avances diagnósticos

Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en el diagnóstico preoperatorio del cáncer de páncreas

Los métodos fundamentales para el diagnóstico y estadificación del CP son la ultrasonografía endoscópica (USE), la tomografía computarizada (TC) abdominal multicorte y la resonancia magnética (RM)¹³. Otros medios como la tomografía de emisión de positrones (PET) se encuentran mucho menos desarrollados. En esta edición de la DDW se presenta como póster distinguido un estudio retrospectivo que evalúa el papel de la PET en la estadificación preoperatoria del CP¹⁴. Estudian 123 pacientes en un período de 5 años que tienen realizados PET, TC y RM. La PET y la TC/RM concuerdan en 108 casos (88%), sin embargo se identificó metástasis en 7 (5,6%) pacientes considerados resecables por TC/RM. Entre aquellos a los que se ofreció una resección inmediata, 5 (14%), tenían metástasis ocultas identificadas por laparoscopia, incluyendo 3 previamente identificadas por PET no concordante y 2 falsos negativos de la PET. Falsos positivos de la PET condujeron a la realización de procedimientos innecesarios, retrasando la cirugía en 3 casos (8,3%). En la cohorte de pacientes a priori libres de metástasis, en términos de detección de metástasis, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) aparecen reflejados en la tabla 1. Los autores concluyen que la PET presenta una utilidad limitada como parte del manejo inicial de pacientes que han realizado una TC o RM para la estadificación preoperatoria del CP.

Marcadores en orina y jugo pancreático para la diferenciación de cáncer de páncreas y pancreatitis crónica

El grupo de Lankisch¹⁵ realiza una búsqueda en orina de marcadores péptidos que diferencien una pancreatitis cró-

nica (PC) de un CP. A través de electroforesis capilar y por espectrofotometría de masas establecen un modelo de 55 péptidos, entre los que destacan la fetuina y la alfa 1 anti-tripsina que permiten diferenciar CP de PC con un AUC de 0,94. De hecho, utilizando el panel propuesto se identifican correctamente 37 de 39 CP y 28 de 30 PC.

Por otro lado, Raimondo et al¹⁶ analizan en jugo pancreático diversos marcadores moleculares que ayuden en este diagnóstico diferencial. A través de la recolección del jugo mediante ecoendoscopia, previamente tras estimulación con secretina intravenosa (i.v.), son capaces de identificar, a través del ADN del jugo, marcadores de metilación del ADN como el CD1D metilado, que se muestra más sensible para la detección de CP y sustancialmente con menor tasa de falsos positivos para PC que la mutación *KRAS*.

Procedimientos asociados a la ecoendoscopia y la punción guiada por ecografía endoscópica

Uso de contrastes intravenosos en modo armónico. En la última década se ha puesto de relevancia el importante papel del uso de contrastes i.v. en modo armónico asociados a la ecoendoscopia (CE-EUS)¹⁷, sobre todo en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas. Dos trabajos se han presentado en esta edición de la DDW en referencia a ellos.

En el primero se valora la utilidad de CE-EUS en el diagnóstico diferencial de metástasis pancreáticas¹⁸. En una muestra, extraída de una base de datos con inclusión prospectiva, de 10 pacientes, si bien la mayoría de las lesiones presentan un patrón hipovascular e inhomogéneo (6/10), en 3 de ellos se presenta como hipervascular (2 metástasis de un carcinoma renal y un linfoma), presentando además las metástasis de cáncer de colon un lavado rápido del contraste a diferencia del resto. Los autores concluyen que sería posible predecir el origen de la metástasis al presentarse este patrón.

El segundo hace referencia al posible papel del CE-EUS en servir de guía para aumentar la rentabilidad diagnóstica de la citología por USE-PAAF (punción aspiración con aguja fina)¹⁹. De forma prospectiva, a 30 pacientes les realizan 2 pases con aguja de 22G de una lesión sólida pancreática, el segundo pase se efectúa con posterioridad a la administración de contraste i.v. evitando zonas más vascularizadas y necróticas que disminuirían el rendimiento citológico. Las 2 muestras son evaluadas por un patólogo "ciego" que no se encuentra en la sala durante el procedimiento. Los resultados, bastante sorprendentes, son que se obtienen bloques celulares mayores y que la eficacia diagnóstica se incrementa un 10% en la punción realizada tras la administración del contraste.

Elastografía cuantitativa guiada por ecoendoscopia (Q-EUS-E). Nuestro grupo²⁰ presentó su experiencia acumulada mediante este método, que permite cuantificar la elasticidad tisular en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas. A través de un protocolo bien establecido de cálculo de un coeficiente de elasticidad o *strain ratio* (SR) y a partir de un punto de corte de 9,5 de un total de 199 pacientes con lesiones sólidas pancreáticas se obtiene, respectivamente, una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y eficacia

Tabla 1 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la tomografía de emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) en la estadificación preoperatoria del cáncer de páncreas

	PET	TC	RM
Sensibilidad (%)	89,3	62,5	61,5
Especificidad (%)	85,1	93,5	100
Valor predictivo positivo (%)	64,1	75	100
Valor predictivo negativo (%)	96,4	89	92

global del 100, 91, 97, 100 y 98% en la detección de malignidad, confirmando resultados previamente publicados²¹ (fig. 1).

Endomicroscopia láser confocal. La endomicroscopia láser confocal a través de la aguja (nCLE) es una técnica de imagen que permite una observación microscópica de órganos sólidos, en tiempo real, a través de la USE-PAAF y que ha cobrado gran relevancia en los últimos años. Se mencionan 2 trabajos.

En primer lugar, el estudio²² CONTACT, estudio multicéntrico y prospectivo francés que trata de definir un atlas de imágenes y criterios de interpretación de estas y en el que se evalúan mediante nCLE a través de una aguja de 19G 18 masas sólidas pancreáticas. Los autores especulan sobre la importancia de 2 signos en la determinación de malignidad, como la presencia de agregados de células oscuras de aspectoseudogranular (indicativo de malignidad) o la presencia de bandas/elementos hiperdensos como marcadores de fibrosis. Por otra parte, el aspecto del páncreas normal se visualizaría como granos de café correspondiendo a los acinos pancreáticos. De igual forma, otro estudio multicéntrico²³ se centra, sobre todo, en la seguridad y factibilidad del procedimiento al aplicarlo en 20 pacientes (en los que no se registraron complicaciones) sin entrar claramente a interpretar las imágenes presentes.

Análisis con ayuda digital. Habría que destacar un notable trabajo presentado como comunicación oral que hace referencia a la utilidad de métodos de análisis de las imágenes de la ecoendoscopia con ayuda digital. En este interesante trabajo, Xu et al²⁴, tras diseñar un complejo programa de ordenador que analiza las imágenes contenidas en un área determinada manualmente de una lesión sólida pancreática visualizada por USE, son capaces de diferenciar entre un CP y una PC con una eficacia, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, respectivos, del 94,2, 96,2, 93,4, 92,2 y 96,7% sobre un total de 262 CP y 126 PC. En el futuro habrá que considerar este método seriamente.

Estudios que evalúan el papel de la ultrasonografía endoscópica-punción aspiración con aguja fina. Tras el desarrollo de nuevas agujas de punción para obtención de material histológico (procure), varios estudios han tratado de compararlas frente a las convencionales (aptas para la obtención de material citológico) (fig. 2) en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas. Por sus sorprendentes resultados merece la pena comentar el estudio multicéntrico y prospectivo francés²⁵, en el que se evalúa la eficacia diagnóstica en 80 pacientes mediante el uso cruzado de una aguja de 22G procure (1 pase) frente a una 22G Echotip® (de citología, 2 pases) en el diagnóstico de lesiones sólidas de páncreas. Se trata de un estudio aleatorizado, en el que primero se utiliza una aguja y después la del otro tipo sobre la misma lesión, empleando el patrón oro que se usa habitualmente en estos estudios (cirugía, citohistología positiva o seguimiento con un mínimo de 6 meses) y en el que los patólogos son independientes y ciegos para el resultado de aleatorización, y cuyos sorprendentes resultados aparecen reflejados en la tabla 2. Al parecer

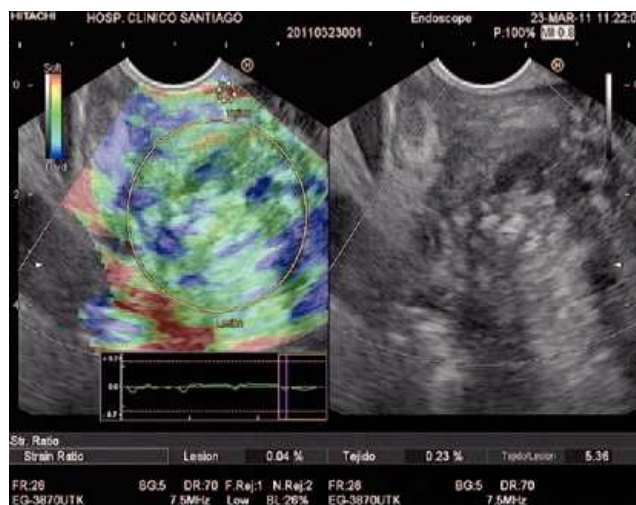


Figura 1 Coeficiente de elasticidad (strain ratio) de 5,36 de un paciente con masa inflamatoria en cabeza de páncreas en el contexto de una pancreatitis crónica.



Figura 2 Agujas de punción por ecoendoscopia para obtención de material citológico (arriba) y nuevas agujas procure (abajo) para obtención de material histológico.

no hay ninguna mejora significativa en emplear las agujas procure de 22G frente a las de citología convencional, si bien es cierto que en este último grupo se realizaron 2 pases, frente a 1 en las agujas procure, y que la mayor parte de las lesiones eran malignas, en donde se sabe que la citología aumenta mucho su rendimiento.

Por otra parte, en otro estudio se comparan de forma multicéntrica, prospectiva y aleatorizada²⁶ las agujas de 19G frente a las de menor calibre, las de 25G. Con la presencia, en todos los casos, de patólogo en la sala y en 72 pacientes, los resultados aparecen reflejados en la tabla 3. Destacar que es factible realizar la punción de todo tipo de lesiones (incluidas las ubicadas en la cabeza, con la nueva aguja de 19G flexible) y que los resultados parecen favorecer a esta frente a las de 25G.

Por último, destacar por su importancia el trabajo de Wani et al²⁷, en el que se compara de forma prospectiva y aleatorizada el rendimiento diagnóstico en la detección de malignidad con la presencia del citopatólogo “en la sala”. Empleando un estricto protocolo (7 pases cuando no se dispone de patólogo) y tras realizar cálculo del tamaño muestral, se muestran los resultados de un análisis “in interim” en 131 pacientes. La presencia de patólogo “en la sala” proporciona mayor cantidad de pacientes sin significación estadística con diagnóstico de malignidad (el 80,3 frente al

67,7%; $p = 0,09$), mayor proporción significativa de pacientes con diagnóstico concluyente o sospechoso de malignidad (el 88 frente al 70,8%; $p = 0,01$), así como mayor porcentaje de muestras adecuadas y una reducción significativa en el número de pases. El mensaje parece claro: si se dispone de patólogo “en la sala” lo ideal es utilizarlo; de lo que no se habla es de lo “entrenado” que tiene que estar el patólogo en patología pancreática y en la interpretación de las muestras.

Avances terapéuticos en el cáncer de páncreas

Pocos son los trabajos que hacen referencia a nuevos tratamientos para el CP. Tan solo destacaremos 2. El primero es un ensayo en fase I en humanos de la inyección intrapancreática a través de ecoendoscopia de una vacuna de poxvirus (PANVAC) asociada a tratamiento subcutáneo con la misma vacuna en 13 pacientes con CP localmente avanzado²⁸. Este trabajo evidencia el posible y prometedor efecto beneficioso en términos de supervivencia, así como la factibilidad del procedimiento (realizado con agujas de 22G y 25G) y la ausencia de complicaciones en este grupo de pacientes, resultados que deberán ser corroborados en un ensayo fase II.

El segundo trabajo destaca por lo novedoso del mismo. Wang et al²⁹ utilizan la ablación por radiofrecuencia guiada por ecoendoscopia (EUS-RFA) en 3 pacientes con adenocarcinoma de páncreas irresecable a través de una aguja de 22G. Si bien es anecdótico el número de pacientes, es de destacar la ausencia de complicaciones, la factibilidad del procedimiento, la buena tolerancia de los pacientes y el hecho de objetivarse una reducción en el tamaño del tumor y en los valores del Ca 19.9 durante el seguimiento.

Tumores quísticos de páncreas

La mayor parte de los trabajos presentados en la última edición de la DDW hacen referencia al tumor mucinoso papilar intraductal (TPMI). Básicamente se centran en validar la reciente guía internacional de manejo de estas neoplasias, que tuvo lugar tras la reunión de Fukuoka en 2012³⁰, así como en buscar predictores de desarrollo de malignidad en esta neoplasia. La mayor parte de estos trabajos se centran en la ecoendoscopia como procedimiento idóneo para su evaluación.

Haciendo referencia a la validación de las nuevas guías clínicas de 2012, nos centraremos en 2 trabajos. En el primero de ellos, a través de un estudio multicéntrico y retrospectivo de 5 años³¹ en el que se incluyen 544 pacientes con lesiones quísticas pancreáticas (un 2,4% de ellos resultaron finalmente malignas: displasia de alto grado, carcinoma y enfermedad metastásica), emplean la USE como procedimiento de referencia y se evalúa la eficacia de las nuevas guías en función de la presencia/ausencia de los siguientes criterios endosonográficos: a) presencia de nódulos murales; b) componente sólido; c) dilatación del Wirsung > 5 mm, y d) citología sospechosa y positiva para malignidad. Finalmente, del global de los pacientes, 77 (14,2%) presentaban

Tabla 2 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y eficacia global de las agujas de citología de 22G frente a las de histología-procore 22G en la eficacia diagnóstica de lesiones sólidas pancreáticas

	22G citología	22G procore-histología
Sensibilidad (%)	92,8	88,6
Especificidad (%)	50	50
Valor predictivo positivo (%)	83,3	100
Valor predictivo negativo (%)	97	100
Eficacia global (%)	87,5	83,7

Tabla 3 Comparativa de resultados entre las agujas de 19G y 25G en la punción de lesiones sólidas pancreáticas

Variables	19G (n = 36)	25G (n = 36)	p
Suficiencia diagnóstica “en la sala” (%)	94,4	88,9	0,67
Media pases PAAF (DE)	1,5 (1)	1,8 (1,9)	0,37
Cilindro histológico (%)	86,1	33,3	< 0,001
> 33% muestra hemática	63,8	19,5	< 0,001
Fallo técnico (%)	0	2,8	0,99
Complicaciones (%)	2,8	0	0,99

DE: desviación estándar; PAAF: punción aspiración con aguja fina.

algún criterio endosonográfico predictor de malignidad, pero ¡atención!: un 46,2% de los cánceres no mostraba ninguno de estos criterios. La presencia de algún criterio USE confería finalmente una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, respectivamente, del 53,8, 86,8, 9,1 y 98,7% para la detección de malignidad; mientras que en el análisis multivariante tan solo una citología sospechosa se asociaba de forma independiente con el riesgo de malignidad (OR: 42,5; IC del 95%, 7,5-241,5). La conclusión evidente de los autores del trabajo es que los criterios endosonográficos descritos carecen de sensibilidad suficiente para considerar la resección de lesiones quísticas mucinosas.

El segundo estudio al que haremos mención muestra resultados contradictorios con el primero. Se trata de un estudio retrospectivo³² sobre un período de 5 años, en el que se incluyeron 165 pacientes a los que se les realizó USE y en el que se evalúa el riesgo de desarrollar CP así como la supervivencia a 5 años de acuerdo a las nuevas guías. Los pacientes se separaron en 2 grupos: los considerados de alto riesgo por la presencia de ictericia, tener un Wirsung > 5 mm, tamaño del quiste > 30 mm y presencia de nódulos murales, frente a los de bajo riesgo, que no poseen ninguna de estas características. Se objetivó que el riesgo de desarrollar CP en los de alto riesgo es del 9%, frente al 1% en los de bajo riesgo ($p = 0,02$) y que hay una tendencia a la menor supervivencia en los pacientes de alto riesgo a 3 y 5 años frente a los de bajo riesgo (el 85 frente al 93% y el 63 frente al 87%; $p = 0,08$). Se concluye, por tanto, que los pacientes que no presentan “*worrisome features*” ni “*high-risk stigmata*”, según las guías de 2012, presentan un bajo riesgo para el desarrollo de CP.

En cuanto a la búsqueda de predictores de malignidad en lesiones quísticas pancreáticas destaca el trabajo de Gaddam et al³³, en el que se establece un modelo de predicción de malignidad estudiando en un período de 5 años un total de 1.033 pacientes a los que se les hizo USE y USE-PAAF. Tras identificar determinados criterios predictivos de malignidad basándose en las características ecoendoscópicas, en la historia clínica del paciente así como en el líquido extraído tras la punción, que se asocian con un mayor riesgo de malignidad, como la presencia de masa sólida (OR: 7,9), mucina en la citología (OR: 99,3) y otros que se relacionan de forma negativa, como la historia previa de pancreatitis aguda (OR: 0,31), establecen una ecuación compleja que permite predecir, a partir de un determinado punto de corte, la presencia de malignidad con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 73,3%. A pesar de la complejidad de este modelo predictivo, sus resultados lo hacen bastante atractivo y fuente de posteriores estudios multicéntricos.

De igual forma se presenta un estudio retrospectivo con 162 pacientes diagnosticados de TPML de rama lateral en los que se trata de determinar predictores de malignidad³⁴. Tras realizar un análisis de regresión logística se evidencia en el análisis multivariante que la presencia de un nódulo mural > 5 mm y un valor de antígeno carcinoembrionario (CEA) en jugo pancreático obtenido mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) > 30 ng/ml constituyen factores independientes predictores de malignidad. De hecho, y de ahí lo importante del trabajo, es que cuando ambos factores están presentes el VPP es del 100% y el VPN del 96,6%.

A modo de resumen se presenta una revisión sistemática que precisamente evalúa el rendimiento diagnóstico de los procedimientos endoscópicos a la hora de distinguir benignidad de malignidad en los TPML³⁵. Este metaanálisis incluye 668 pacientes de 17 estudios observacionales y concluye que si bien estos procedimientos endoscópicos (que incluyen la USE-PAAF y la CPRE) presentan buena especificidad a la hora de detectar malignidad, carecen de una adecuada sensibilidad, por lo que los autores advierten de la necesidad de encontrar nuevas técnicas o marcadores que ayuden en este sentido.

Finalmente, en la parte diagnóstica comentaremos 2 trabajos que específicamente hacen referencia a la utilidad del CEA intraquístico como predictor de lesiones mucinosas. En el primero de ellos³⁶, tras estudiar por USE-PAAF de forma retrospectiva a 86 pacientes, y siempre utilizando la histología de la pieza quirúrgica como patrón oro, tras el cálculo correspondiente de las curvas ROC, se establece que el punto de corte óptimo del valor del CEA en la detección de lesiones quísticas mucinosas frente a las no mucinosas se situaría en 30,7 ng/ml. Utilizando este punto de corte se obtendrían las siguientes cifras, respectivas, de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y eficacia global: 88,3, 77,8, 97,1, 43,8 y 87,2%. Simplemente recordar que el punto de corte que hasta ahora se consideraba para este sentido era el de 192 ng/ml, por lo que este nuevo punto de corte ha de ser tenido en consideración para posteriores trabajos. De igual forma se presenta, en forma de póster, un metaanálisis³⁷ en el que se incluyen 8 estudios y 504 pacientes y en el que se concluye que la eficacia del CEA intraquístico en la diferenciación de quistes benignos de malignos es baja, y que la decisión de realizar un acto quirúrgico de un quiste pancreático incluyendo los TPML no debe basarse solamente en la presencia de un CEA intraquístico elevado.

Desde el punto de vista terapéutico, tan solo destacaremos el trabajo de Pai et al³⁸, en el que de forma prospectiva realizan ablación por radiofrecuencia guiada por ecoendoscopia (EUS-RFA) de 6 neoplasias quísticas (5 mucinosas y 1 adenoma microquístico) a través de agujas de 19G y 22G. Los autores concluyen no solo que el procedimiento es factible y seguro (no se registraron complicaciones), sino que además en 2 pacientes, tras realizarse en 3-6 meses una prueba de imagen de control, se evidenciaba una resolución completa, mientras que en los 4 restantes se observaba una reducción del 50% del diámetro de la neoplasia.

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. Se buscan nuevos grupos de riesgo en los que realizar cribado y eventuales factores protectores o que nos ayuden a identificar de forma precoz la enfermedad. En este punto, las estatinas parecen actuar como factor protector, pero solo en sujetos fumadores, un agravamiento de la DM debe hacernos sospechar un CP y la positividad para HbsAg del virus de la hepatitis B parece constituir un grupo de riesgo. En el campo diagnóstico, la USE se asienta como el pilar fundamental

para la detección del CP incorporándose métodos asociados a esta que ayudan en el diagnóstico diferencial con otras entidades, como la PC; en este campo destacaremos la elastografía cuantitativa, el uso de contrastes i.v. en modo armónico y, más recientemente, la endomicroscopia láser confocal a través de la aguja. Precisamente hablando de estas surgen estudios comparativos entre las agujas tradicionales de citología y las nuevas procure de histología con resultados contradictorios, confirmando la importancia vital de la presencia de un patólogo “en la sala” para aumentar el rendimiento diagnóstico de las punciones guiadas por USE en el diagnóstico de CP. Con referencia a los tumores quísticos, la mayoría de los trabajos se centran en validar las recientes guías de consenso internacional de Fukuoka en 2012 (con resultados también contradictorios) y en la predicción de malignidad de los TPML, fundamentalmente basándose en criterios ecoendoscópicos. El valor del CEA intraquístico vuelve a ponerse en entredicho y desde el punto de vista terapéutico aparecen trabajos que avalan la seguridad de la ablación por radiofrecuencia por USE, tanto en lesiones sólidas como quísticas.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Domínguez Muñoz JE. Clinical pancreatology for practising gastroenterologist and surgeons. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
- Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Camping incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumour registry. *Pancreas*. 2008;37:134-8.
- Yekebas E, Bogoevski D, Bubenheim M, Link B, Kaifi J, Wachowiak R, et al. Strong prognostic value of nodal and bone marrow micro-involvement in patients with pancreatic ductal carcinoma receiving no adjuvant chemotherapy. *Worl J Gastroenterol*. 2006;12:6515-21.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:197-209.
- Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;99:742-6.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Causes Control*. 2002;13:417-26.
- Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, et al. Statin use and risk for pancreatic cancer: a metaanalysis. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1099-111.
- Carey F, Hart A, Littel M, Pugh T, Dennison A, Metcalfe M, et al. The differential effects of statins on the risk of developing pancreatic cancer. A case-control study in two centers in the UK. *DDW 2013*. AB Mo 1425.
- Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Takahara N, Miyabayashi K, Yamamoto K, et al. Diabetes mellitus is a very useful clue to improve the prognosis of pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2013;13:285-9.
- Toki M, Yamaguchi Y, Kurata I, Tabei K, Hata H, Hasue T, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer for realization of efficient screening of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus. *DDW 2013*. AB Mo 1411.
- Majumder S, Bockorny B, Baker W. Association of HbsAg positivity and pancreatic cancer: a meta-analysis. *DDW 2013*. AB Mo 1417.
- Fiorino S, Chili E, Bacchi-Reggiani L, Masetti M, Deleonardi G, Grondona AG, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2013;13:147-60.
- Soriano A, Catells A, Ayuso C, Ayuso JR, De Caralt Mt, Gines MA, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:492-501.
- Einersen P, Epelboym I, Winner M, Leung D, Chabot J, Allendorf J. Positron emission tomography (PET) has limited utility in preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *DDW 2013*. AB Su 1642.
- Scoenemeier B, Metzger J, Rosendahl J, Plentz R, Wiegand J, Mischak H, et al. Urinary peptide analysis differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis. *DDW 2013*. AB 820 [oral communication].
- Raimondo M, Yab T, Mahoney D, Taylor W, Anderson K, Ahlquist D. Methylated DNA markers in pancreatic juice discriminate pancreatic cancer from chronic pancreatitis and normal controls. *DDW 2013*. AB 487 [oral communication].
- Napoleon B, Álvarez-Sánchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy*. 2010;42:564-70.
- Fusaroli P, Dércole MC, Ceroni L, Caletti G. Role of contrast harmonic endoscopic ultrasonography (CH-EUS) in the characterization of pancreatic metastases. *DDW 2013*. AB Mo 1528.
- Seicean A, Zaharia T, Moldovan A, Vultur S, Tantau M, Badea R, et al. The utility of the contrast enhanced endoscopic ultrasound in guiding fine needle aspiration for pancreatic masses. *DDW 2013*. AB Mo 1507.
- Iglesias-García J, Lariño Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography (Q-EUS-E) in the differential diagnosis of solid pancreatic masses: a validation study. *DDW 2013*. AB Sa 1193.
- Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Domínguez-Muñoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. 2010;139:1172-80.
- Giovanninni M, Caillol F, Bories E, Filoche B, Napoleon B. Clinical evaluation of Needle-Based Confocal LASER Endomicroscopy (nCLE) for the diagnosis of pancreatic masses (Contact Study). *DDW 2013*. AB Mo 1557.
- Kasrtensen J, Cartana T, Hassan H, Gheonea D, Popescu C, Linneman D, et al. Needle-based Confocal LASER Endomicroscopy examination of pancreatic masses. *DDW 2013*. AB Mo 1517.
- Xu C, Zhu M, Yu J, Wu Y, Jin Z, Li Z. Computer-aided analysis of endoscopic ultrasonography (EUS) images in differentiation of pancreatic cancer from chronic pancreatitis. *DDW 2013*. AB 197.
- Vanvierblit G, Fumex F, Saint-Paul MC, Wangermez M, Fabre M, Bichard P, et al. Prospective randomized controlled trial with crossover of endoscopic ultrasound fine needle-aspiration (EUS-FNA) using 22G procure and 22G Echotip needle for solid pancreatic mass: the “Picore” study. *DDW 2013*. AB 1019.
- Ramesh J, Bang Y, Hebert-Magee S, Trevino J, Hasan M, Logue A, et al. Multi-center randomized trial comparing the 19G and

- 25G needles for EUS-guided FNA of solid pancreatic mass lesions. DDW 2013. AB 1022.
27. Wani S, Mullady D, Early D, Rastogi A, Collins B, Wang F, et al. Clinical impact of immediate on-site cytopathology (CyP) evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of pancreatic mass: Interim analysis of a multicenter randomized controlled trial. DDW 2013. AB 2.
28. Repaka A, Poplin E, August D, Ben-Menacham T, Michael H, Artymyshyn R, et al. Phase I trial of endoscopic ultrasound (EUS) guided intratumoral vaccination with recombinant Panvac-F and systemic Panvac-V in patients with locally advanced pancreatic cancer. DDW 2013. AB 350.
29. Wang D, Jin Z, Lei W, Leung J, Zhaoshen L. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation in the treatment of advanced pancreatic carcinoma. DDW 2013. AB Mo 1524.
30. 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. *Pancreatology*. 2012;12:183-97.
31. Palta R, Bechien Wu, Mehta S, Lee L. Evaluation of the revised Sendai 2012 Guidelines for EUS-based investigation of pancreatic cysts: a multicenter study. DDW 2013. AB 194.
32. Lawson R, Hunt G, Master S, Savides T. Validation of 2012 modified Sendai Criteria for predicting risk of cancer development in pancreatic cysts. DDW 2013. AB 195.
33. Gaddam S, Mahendra D, Early D, Mullady D, Aqzar R, Murad F, et al. Development of a prediction model for premalignant and malignant pancreatic cystic lesions using clinical and endoscopic ultrasound (EUS) features: implications for risk stratification. DDW 2013. AB 484.
34. Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Malignant predictors for branch duct type IPMN. DDW 2013. AB Tu 1230.
35. Suzuki R, Thosani N, Irisawa A, Ohira H, Annangi S, Fleming J, et al. Diagnostic yield of endoscopic procedures to distinguish malignant and benign intraductal papillary mucinous neoplasms - a meta-analysis and systematic review of literatures. DDW 2013. AB Tu 1237.
36. Jin D, Small A, Bernstein R, Shah P, Ginsberg G, Kochman M, et al. A low CEA cut-off identifies mucinous pancreatic cystic lesions with increased accuracy. DDW 2013. AB Tu 1222.
37. Ngamruengphong S, Bartel M, Raimondo M. Diagnostic performance of intracystic carcinoembryonic antigen (CEA) in differentiating benign from malignant pancreatic cysts: a meta-analysis. DDW 2013. AB Tu 1225.
38. Pai M, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy D, Cicinnati V, Kabra Y, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) for cystic neoplasms and neuroendocrine tumors of the pancreas. DDW 2013. AB 351.