

Biopsia guiada por ecografía endoscópica en la evaluación de los tumores pancreáticos

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. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

RESUMEN

Ante una lesión pancreática, la clave era excluir su malignidad, para posteriormente valorar la reseccabilidad y la operabilidad del paciente. Se rechazaba la biopsia porque un resultado negativo no excluía la malignidad, que la punción podría impedir una cirugía curativa por el riesgo de recidiva en el trayecto de punción, la baja morbimortalidad quirúrgica y la alta sensibilidad diagnóstica de las técnicas de imagen. Por ello, la biopsia se limitaba a tumores irresecables y a los casos de sospecha de tuberculosis, linfoma, tumor neuroendocrino o tumores quísticos. Actualmente, la biopsia pancreática se está convirtiendo en una técnica esencial para el correcto manejo de cualquier lesión pancreática, ayudando a un mejor manejo terapéutico. La punción guiada por ecografía endoscópica es una técnica segura, con bajo índice de complicaciones y una precisión diagnóstica no alcanzable por otros procedimientos y, probablemente, es la técnica de elección para el estudio de lesiones pancreáticas.

ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED BIOPSY FOR THE EVALUATION OF PANCREATIC TUMORS

In the classical approach to pancreatic lesions, the key used to be to exclude malignancy and evaluate tumor resectability and the patient's suitability for surgery. Pancreatic biopsy was rejected because a negative result does not exclude malignancy, the risk of seeding, which could make curative surgery impossible, the low surgical risk of morbidity and mortality, and the high diagnostic efficacy of imaging techniques. In this context, pancreatic biopsy was limited to irresectable tumors, and cases with suspicion of tuberculo-

sis, lymphoma, neuroendocrine tumors or cystic tumors. Currently, pancreatic biopsy is becoming essential for the correct management of all types of pancreatic lesions, improving therapeutic management. Endoscopic ultrasound-guided biopsy has been proven to be safe, with a low complications rate, and with higher diagnostic efficacy than that of other procedures and is probably the technique of choice for the study of pancreatic lesions.

INTRODUCCIÓN

Ante la evidencia de una lesión pancreática, clásicamente se planteaba la duda diagnóstica entre una enfermedad benigna o maligna, para posteriormente valorar la reseccabilidad de la lesión y la operabilidad del paciente para remitirlo a una resección quirúrgica. Este algoritmo de manejo, en el que se excluía la opción de la biopsia de la lesión pancreática, se basaba en que el resultado negativo de una punción no excluía la posibilidad de que realmente se tratase de una lesión maligna, en que la realización de la biopsia pancreática podría impedir una cirugía curativa, sobre todo por el riesgo de recidiva tumoral en el trayecto de la biopsia con el acceso clásico percutáneo (guiado por ecografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal), los datos disponibles de una baja morbimortalidad quirúrgica y, finalmente, por la alta sensibilidad diagnóstica de los diferentes métodos de imagen. Ante todos estos hechos, la biopsia de las lesiones pancreáticas se limitaba a los tumores irresecables, previo al tratamiento oncológico paliativo, y a casos aislados en los que el diagnóstico diferencial incluía la tuberculosis, el linfoma, la sospecha de un tumor neuroendocrino o tumores quísticos de naturaleza incierta. Sin embargo, este algoritmo plantea ciertos problemas relacionados, por ejemplo, con la imposibilidad de aplicar protocolos en el manejo del cáncer de páncreas, la imposibilidad de conocer mejor las características histológicas de procesos benignos (pancreatitis

Correspondence: Dr. J. Iglesias-García.
Servicio de Aparato Digestivo. Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo (FIENAD).
Hospital Clínico Universitario.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: jliglesias@fienad.com

Recibido el 6-2-2007; aceptado para su publicación el 6-2-2007.

crónica) e, igualmente, no poder derivar a estos pacientes a centros especializados, tanto desde el punto de vista quirúrgico —especialmente relevante, ya que estudios recientes han mostrado la importancia de realizar la cirugía pancreática en centros especializados, con un elevado volumen de intervenciones quirúrgicas, en los que las cifras de morbimortalidad son significativamente inferiores¹— como oncológico, con lo que se puede ofrecer a nuestros pacientes consejos sobre diferentes opciones terapéuticas o incluso aplicar tratamientos neoadyuvantes². Con ello, probablemente las indicaciones que se deberían plantear en la actualidad para la obtención de biopsias de masas pancreáticas deberían incluir, aparte de los tumores irsecables, los casos en que se precise realizar un diagnóstico diferencial entre una pancreatitis crónica y un cáncer de páncreas, el diagnóstico preoperatorio de los tumores pancreáticos, la sospecha de tumores neuroendocrinos, ante la presencia de una lesión quística de páncreas y en la evolución de los pacientes con una pancreatitis crónica, entre otras. En este contexto clínico surge la necesidad creciente de obtener muestras de biopsia de las diferentes lesiones pancreáticas. A continuación revisaremos el gran avance que supone la ecografía endoscópica y la biopsia dirigida mediante esta técnica para el estudio de las enfermedades pancreáticas.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA Y PUNCIÓN GUIADA POR ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

La ecografía endoscópica, técnica que combina una imagen endoscópica con una imagen ecográfica, se encuentra en continuo desarrollo desde su implantación en los años ochenta. De hecho, con los equipos electrónicos disponibles en la actualidad es posible realizar estudios vasculares mediante las distintas opciones Doppler (Doppler-color, angio-Doppler y pulsados)³. La realización de la ecografía endoscópica mediante equipos sectoriales ha supuesto un gran avance, al permitir acceder a la realización de biopsias dirigidas de territorios difícilmente accesible por otros medios, como el mediastino, la región pararrectal y, por supuesto, el páncreas, entre otros, así como realizar estas biopsias con un gran margen de seguridad, aportado por el estudio vascular previo a la biopsia, con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas (fig. 1). Para la realización de la punción-aspiración con aguja fina se dispone de diferentes agujas para la toma de muestras en un estudio citológico, con calibres entre 19 y 25 G, y en la actualidad se dispone de agujas de 19 G tipo trucut, que permiten obtener muestras para realizar no sólo estudios citológicos, sino también estudios histológicos^{4,5}.

TUMORES PANCREÁTICOS SÓLIDOS

En la actualidad, la punción guiada por ecografía endoscópica es la vía ideal para la obtención de muestras de los tumores pancreáticos (fig. 2). Los primeros resultados obtenidos de rentabilidad diagnóstica publicados en relación con la punción guiada por ecografía endoscópica datan



Fig. 1. Imagen de tumoración en la cabeza del páncreas mediante ecografía endoscópica con eco-Doppler color.



Fig. 2. Punción-aspiración con aguja fina de 22 G de un tumor en la cabeza del páncreas.

del año 1995, Giovaninni et al⁶ obtuvieron una eficacia diagnóstica en su serie del 79%. En los años posteriores, estos resultados han mejorado, fundamentalmente por la optimización de la técnica y del material disponible para su realización, alcanzado unas elevadas cifras de eficacia diagnóstica para la detección de malignidad, que oscilan entre el 72 y el 96% (tabla I)⁶⁻¹⁶. En estas publicaciones los resultados se obtienen mediante un estudio citológico, en la mayor parte de los casos mediante agujas de 22 G. En la actualidad, mediante las agujas tipo trucut es posible obtener material para el estudio histológico; sin embargo, aun hay limitaciones con dicha técnica, ya que esta aguja sólo puede emplearse a través del estómago, por lo que su utilización transduodenal es difícil y presenta mayor riesgo de complicaciones. Con esta técnica se mantiene una eficacia diagnóstica similar a la referida previamente para la citología (alrededor del 80%)¹⁷⁻¹⁹, con la opción de poder realizar estudios especiales con las muestras (inmunohistoquímica, marcadores moleculares, obtención de ADN y ARN), que pueden ayudar en la va-

TABLA I. Eficacia diagnóstica de la punción guiada por ecografía endoscópica

Autores	Año	n	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Eficacia (%)
Giovannini et al ⁶	1995	43	75	100	79
Bhutani et al ⁷	1997	47	64	100	72
Gress et al ⁸	1997	121	80	100	86
Chang et al ⁹	1997	44	92	100	95
Faigel et al ¹⁰	1997	45	94	100	96
Wiersema et al ¹¹	1997	124	87	100	88
Williams et al ¹²	1999	144	72	100	76
Voss et al ¹³	2000	90	75	88	84
Gress et al ²²	2001	102	95	100	96
Harewood et al ¹⁴	2002	184	94	71	–
Raut et al ¹⁵	2003	233	91	100	92
Eloubeidi et al ¹⁶	2003	158	84	97	84
Iglesias-García et al ²⁰	2007	62	84	100	90
Total		1.397	86	97	89

loración de tumores pancreáticos diferentes al adenocarcinoma, como es el caso de los linfomas o tumores metastáticos. Sin embargo, mediante modificaciones en la técnica de punción con aguja fina de 22 G es posible obtener muestras válidas para realizar estudios histológicos. En nuestro centro, en un estudio realizado sobre 62 pacientes con masas pancreáticas, mediante la combinación del estudio de muestras citológicas clásicas y muestras histológicas, obtenidas mediante una modificación de la técnica, hemos logrado una eficacia global en la evolución de las masas pancreáticas sólidas de un 90,32%, con la ventaja de haber podido detectar con el estudio histológico una metástasis pancreática por un microcítico de pulmón o un linfoma pancreático²⁰. En este contexto, otro de los puntos clave en el estudio de los tumores pancreáticos es el diagnóstico diferencial con lesiones inflamatorias focales, fundamentalmente con la pancreatitis crónica focal, donde la ecografía endoscópica también ha demostrado su eficacia. En un trabajo publicado por Takahashi et al²¹, se evaluó la utilidad de la técnica en el diagnóstico diferencial entre el cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica focal, con una eficacia global del 86% y un valor predictivo negativo del 58%.

Pero las ventajas de la punción guiada por ecografía endoscópica se observan también en los casos en que la técnica se emplea tras el fracaso en la obtención de muestra por otras vías; por ejemplo, en un estudio de Gress et al²², tras el fracaso del acceso percutáneo y de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la punción por ecografía endoscópica permitió acceder al diagnóstico anatómopatológico en aproximadamente el 85% de los casos.

Finalmente, se ha observado que en el estudio de los tumores pancreáticos, la punción guiada por ecografía endoscópica también tiene implicaciones clínicas importantes, que llegan a contraindicar la cirugía hasta en el 41% de los pacientes, y evitar la realización de otras pruebas diagnósticas en el 57%, para modificar la actitud terapéutica en el 68% de los casos²³.

LESIONES PANCREÁTICAS BENIGNAS

Una indicación que cobra una mayor trascendencia con el desarrollo de la técnica es el estudio de las lesiones be-

nignas, entre las que destacan la pancreatitis crónica y la pancreatitis autoinmunitaria, sin descartar otras como la tuberculosis. De hecho, en la actualidad hay un número creciente de estudios encaminados a la evaluación de estas lesiones.

Para la evaluación diagnóstica de la pancreatitis autoinmunitaria, Levy et al²⁴ destacan, en un estudio inicial, la elevada eficacia diagnóstica de la biopsia guiada por ecografía endoscópica mediante agujas tipo trucut, que permite optimizar el tratamiento de este tipo de pacientes. Deshpande et al²⁵ evaluaron igualmente la utilidad de la punción guiada por ecografía endoscópica en el estudio de esta entidad, describiendo algunas de las características citohistológicas que ayudan a establecer el diagnóstico.

La posibilidad de obtener muestras de pacientes con el diagnóstico de pancreatitis crónica puede ser de gran utilidad para un alcanzar un mejor conocimiento de la enfermedad. En un estudio realizado en nuestro centro, fue posible evaluar, mediante punción guiada por ecografía endoscópica, las características histológicas de 14 pacientes con pancreatitis crónica, observando diferentes características histológicas en función de la gravedad de la enfermedad²⁶.

Quizá una de las grandes ventajas con el estudio citohistológico es no sólo evaluar las características anatómopatológicas de las distintas enfermedades, sino la posibilidad de realizar estudios inmunohistoquímicos específicos, moleculares y de mutaciones genéticas, que ayuden a definir y conocer mejor este grupo de enfermedades.

TUMORES QUÍSTICOS DE PÁNCREAS

La ecografía endoscópica es muy útil para la detección de lesiones quísticas pancreáticas, incluso las de pequeño tamaño, no observables o no accesibles por otras técnicas (seudoquistes, cistoadenoma seroso, cistoadenoma y cistoadenocarcinoma mucinoso, tumor mucinoso papilar intraductal [TMPI], etc.). La punción guiada permite la obtención, mediante aspiración, de material de estas lesiones, que puede emplearse no sólo para su estudio citohistológico (ya sea del contenido de la lesión o de áreas sólidas presentes en las lesiones), sino también para el

TABLA II. Marcadores en el aspirado de lesiones quísticas pancreáticas

Diagnóstico	Viscosidad	Amilasa	CA 72-4	CEA	CA 15-3	CA 19-9
Seudoquistes	Baja	Alta	Baja	Baja	Baja	Variable
Cistadenoma seroso	Baja	Variable	Baja	Baja	Baja	Variable
Cistadenoma mucinoso	Alta	Variable	Alta	Alta	Alta	Variable
Cistadenocarcinoma mucinoso	Alta	Variable	Alta	Alta	Alta	Variable

CA: marcador tumoral; CEA: antígeno carcinoembrionario.

análisis bioquímico del líquido^{27,28}. Se han empleado distintos marcadores en la valoración de estas lesiones (tabla II). La obtención de un material viscoso del aspirado de la lesión suele ser característico de los tumores mucinosos, pero no de los de los cistadenomas serosos o de las lesiones inflamatorias²⁹. Los valores de amilasa se encuentran elevados en las lesiones quísticas comunicadas con el conducto pancreático, como los seudoquistes o en casos concretos de TPMI²⁹. Diversos estudios han demostrado una elevación del CEA y el CA 72-4 en el aspirado de tumores mucinosos, con una sensibilidad diagnóstica alrededor del 80%); de hecho, en la actualidad, la determinación de los valores de CEA en el contenido de las lesiones quísticas se considera fundamental para un estudio correcto de estas lesiones: los tumores mucinosos se caracterizan por presentar unos valores por encima de 192 ng/ml^{30,31}. En actualidad también se está evaluando la utilidad de evaluar las mutaciones, como la del *k-ras*, presente en casos de cistadenocarcinomas³². De forma global, la eficacia diagnóstica, en las diferentes series publicadas en la literatura médica se encuentra próxima al 90%.

Con todo ello, la punción guiada por ecografía endoscópica se considera en la actualidad como la técnica de elección en el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas de páncreas.

PUNCIÓN GUIADA POR ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA Y SUS COMPLICACIONES

Una vez que hemos evaluado la alta rentabilidad diagnóstica de la punción guiada por ecografía endoscópica en el estudio de las lesiones pancreáticas, cabe destacar la baja tasa de complicaciones relacionadas con esta técnica. En este sentido, el riesgo de bacteriemia es muy bajo, el riesgo de pancreatitis aguda oscila entre el 1 y el 2% de los casos, y la probabilidad de sangrado o peritonitis es raro; el grupo más delicado es el de las lesiones quísticas, sobre todo por riesgo de complicaciones infecciosas, por lo que es recomendable la utilización de profilaxis antibiótica³³. En el estudio más amplio, que incluye un total de 355 pacientes sometidos a punción de lesiones pancreáticas sólidas, se describe únicamente una tasa de complicaciones del 2,5% (3 casos de dolor abdominal, 2 casos de síndrome febril autolimitado, 2 episodios de pancreatitis aguda), sin evidencia de perforaciones, hemorragia significativa y, sobre todo, sin ninguna muerte asociada³⁴. En nuestra experiencia, en el total de las 105 punciones pancreáticas realizadas por ecografía endoscópica, tanto de lesiones sólidas como quísticas, únicamente se han pro-

ducido dos complicaciones, un caso de pancreatitis aguda y otro de hemorragia en el punto de punción (por lo que no se ha incrementado la estancia hospitalaria de los pacientes), y no se ha presentado ningún caso de muerte relacionada con la técnica.

Por otra parte, la tasa de diseminación tumoral con esta técnica se ha mostrado significativamente más baja que la obtenida mediante la punción percutánea. En el trabajo de Micames et al³⁵, en los paciente sometidos a punción guiada por ecografía endoscópica el porcentaje de carcinomatosis peritoneal fue del 2,2%, significativamente inferior al obtenido mediante la punción percutánea (16,3%).

CONCLUSIONES

La realización de una biopsia pancreática se está convirtiendo en la actualidad en un punto fundamental para el correcto manejo de los pacientes con lesiones pancreáticas de cualquier etiología, que es útil no sólo para la evaluación de la malignidad sino para el mejor estudio y conocimiento de cualquier tipo de enfermedad, con lo que ayudará a un mejor manejo terapéutico de estos pacientes. La punción guiada por ecografía endoscópica es una técnica segura, con un bajo índice de complicaciones y una precisión diagnóstica no alcanzable por otros procedimientos; probablemente, es la técnica de elección para el estudio de lesiones pancreáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AS, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in United States. *N Engl J Med.* 2003;349:2117-27.
- Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment for pancreatic cancer: current therapy and continued progress. *Gastroenterol.* 2005;128:1642-54.
- Niwa K, Hirooka Y, Niwa Y, Itoh A, Ohmiya N, Hashimoto S, et al. Comparison of image quality between electronic and mechanical radial scanning echoendoscopes in pancreatic diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:454-9.
- Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:267-79.
- Levy MJ, Wiersema MJ. EUS-guided trucut biopsy. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:417-26.
- Giovannini M, Seitz JF, Monges F, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy.* 1995;27:171-7.
- Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, Van Velse A, Osborne JF, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy.* 1997;29:854-8.
- Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy

- using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:243-50.
9. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:387-93.
 10. Faigel DO, Ginsberg GG, Bentz JS, Gupta PK, Smith DB, Kochman ML. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration biopsy of the pancreas in cancer patients with pancreatic lesions. *J Clin Oncol.* 1997;15:1439-43.
 11. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997;112:1087-95.
 12. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, Van Velse A, Web J. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single center experience. *Gut.* 1999;44:720-6.
 13. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut.* 2000;46:244-9.
 14. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1386-91.
 15. Raut CP, Grau AM, Staerckel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:118-26.
 16. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-days complications. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2663-8.
 17. Levy MJ, Jondal ML, Clain J, Wiersema MJ. Preliminary experience with an EUS-guided trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:101-6.
 18. Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, Roberts S, Wildi S, Hawes RH, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2004;36:397-401.
 19. Larghi A, Verna EC, Stavropoulos SN, Rotterdam H, Lightdale CJ, Stevens MD. EUS-guided needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:185-90.
 20. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Lozano-León A, Abdulkader I, Lariño-Noia J, Antúnez J, et al. Impact of endoscopic-ultrasound fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol.* 2007;13:289-93.
 21. Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:76-9.
 22. Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscope ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 2001;134:459-64.
 23. Lambert R. International workshop on the clinical impact of endoscopic ultrasound in gastroenterology. *Endoscopy.* 2000;32:549-84.
 24. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:467-72.
 25. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB, Castillo CF, Warshaw AL, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1464-71.
 26. Iglesias-García J, Abdulkader I, Lariño-Noia J, Forteza J, Domínguez-Muñoz JE. Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic-ultrasound fine needle biopsy. *Gut.* 2006;55:1661-2.
 27. Brugge WR. The role of EUS in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:S18-22.
 28. Vázquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. The role of endoscopic ultrasonography in diagnosis, staging, and management of pancreatic disease states. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000;2:125-32.
 29. Sand JA, Hyoty MJK, Mattila J, Dagorn JC, Norback IH. Clinical assessment compared with cyst fluid analysis in the differential diagnosis of cystic lesions in the pancreas. *Surgery.* 1996;119:275-80.
 30. Hammel P, Voitot H, Vilgrain V, Levy P, Ruszniewski P, Bernades P. Diagnostic value of CA 72-4 and carcinoembryogenic antigen determination in the fluid of pancreatic cystic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:345-8.
 31. Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S, Guolo P, Liessi G. Expression of mucin-like carcinoma-associated antigen in the cyst fluid differentiates mucinous from nonmucinous pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:672-5.
 32. Bartsch D, Bastian D, Barth P, Schudy A, Nies C, Kisker O, et al. K-ras oncogene mutations indicate malignancy in cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 1998;228:79-86.
 33. Adler DG, Jacobson BC, Davila RE, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi WA, Rajan E. ASGE guidelines: complications of EUS. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:8-12.
 34. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:622-9.
 35. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:690-5.