

## Tumores pancreáticos

Julio Iglesias-García

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

### RESUMEN

El cáncer de páncreas es uno de los tumores de manejo más complejo en relación con su mal pronóstico. Desde el punto de vista etiopatogénico, se ha puesto en relación con diversas afecciones, como la diabetes mellitus, el tabaco y el alcohol, lesiones quísticas pancreáticas, y diferentes síndromes genéticos. Entre las opciones diagnósticas, continúa el desarrollo de la ultrasonografía endoscópica (USE), con la aplicación de la elastografía o el empleo de contrastes, y de la punción guiada por USE, aplicando nuevas mejoras técnicas que permiten mejorar su eficacia diagnóstica (como tinciones específicas, nuevas agujas de punción, etc.). También se intenta buscar nuevos biomarcadores que ayuden en el diagnóstico diferencial, como el M2PK, la adiponectina o el Reg4. En cuanto a los factores pronósticos, se confirma la importancia de la afectación ganglionar y el estudio de los márgenes de resección quirúrgico. Se continúa trabajando en la predisposición individual a la respuesta a determinados tratamientos. Se sigue trabajando en el desarrollo de la inyección de sustancias guiadas por USE y el papel del tratamiento oncológico, con datos nuevos sobre la utilidad de la gemcitabina, o de las estatinas como mediadores de supresión angiogénica o la vitamina C a dosis altas con efecto citotóxico. Para el tratamiento paliativo, es destacable el desarrollo de nuevas prótesis biliares, que tratan de disminuir las tasas de obstrucción. Acerca de los tumores quísticos pancreáticos, ha sido clave la evolución de la USE y la punción guiada por USE, sobre todo a la hora de diferenciar las lesiones benignas de las malignas o con potencial de malignidad (nódulos murales, dilatación del conducto pancreático principal, masas, concentraciones de CEA, etc.). Es fundamental determinar las características de estos tumores para valorar la mejor opción terapéutica, la cirugía o el manejo conservador.

**Palabras clave:** *Cáncer de páncreas. Tumor quístico de páncreas. Tumores pancreáticos. Ultrasonografía endoscópica.*

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

### ABSTRACT

The management of pancreatic cancer is complex and prognosis is poor. The etiopathogenesis of pancreatic cancer has been related to several factors, such as diabetes mellitus, smoking and alcohol use, the presence of pancreatic cystic lesions and distinct genetic syndromes. Among the diagnostic options, endoscopic ultrasound (EUS) continues to be developed, with the use of elastography, contrast agents and EUS-guided aspiration and the application of technical improvements that increase diagnostic efficacy (such as the use of specific stains, new aspiration needles, etc.).

New biomarkers are also being sought that would help in differential diagnosis, such as M2PK, adiponectin, and Reg4. Among prognostic factors, the importance of nodal involvement and study of surgical resection margins has been confirmed. The role of individual predisposition in determining response to specific treatments continues to be investigated. Research also continues into the development of EUS-guided injection of therapeutic substances and the role of oncological treatment, with new data on the utility of gemcitabine and of statins as mediators of angiogenic suppression or of high-dose vitamin C with cytotoxic effects.

Notable in the field of palliative treatment is the development of new biliary stents that aim to reduce obstruction rates. The development of EUS and EUS-guided fine-needle aspiration has been crucial in cystic pancreatic tumors, especially in distinguishing benign from malignant lesions or those with potential for malignant transformation (presence of mural modules, dilatation of the main pancreatic duct, the presence of masses, CEA levels, etc.). The characteristics of these tumors must be determined to evaluate whether surgery or conservative management is the best therapeutic option.

**Key words:** *Pancreatic cancer, cystic pancreatic tumor, pancreatic tumors, endoscopic ultrasound.*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es, en la actualidad, la cuarta causa de muerte por cáncer, con supervivencias que escasamente alcanzan el 5% a los 5 años<sup>1</sup>, y por ello es uno de objetivos

prioritarios en la investigación de las enfermedades del aparato digestivo, tanto su evaluación diagnóstica como terapéutica. Otra área con importancia creciente son los tumores quísticos de páncreas, al presentar un aumento en su incidencia, probablemente relacionado tanto con una mejora en las técnicas diagnósticas como con un aumento real de su incidencia<sup>2</sup>.

Durante la pasada reunión de la American Gastroenterological Association, se presentaron diversos avances para el mejor conocimiento y manejo del cáncer de páncreas y los tumores quísticos de páncreas. En esta revisión, en primer lugar nos centraremos en el cáncer de páncreas, haciendo referencia a estudios orientados a la investigación clínica. Haremos una división en función de cuatro puntos principales: la epidemiología y la etiopatogenia, la evaluación diagnóstica y la estadificación, la valoración pronóstica y, finalmente, los estudios de diferentes opciones terapéuticas. En segundo lugar, destacaremos los mejores trabajos relacionados con los tumores quísticos de páncreas.

## CÁNCER DE PÁNCREAS

### Epidemiología y etiopatogenia

Se han presentado varios estudios que evalúan factores epidemiológicos y etiopatogénicos relacionados con el cáncer de páncreas. Un trabajo analiza el fenotipo del cáncer de páncreas hereditario. Realizan un seguimiento anual, mediante ultrasonografía endoscópica (USE) y tomografía computarizada (TC) helicoidal multicorte o resonancia magnética (RM), de un total de 175 pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de cáncer de páncreas, enfermedad de Peutz-Jeghers y/o la mutación del *BRCA2*. Concluyen que la neoplasia intraepitelial (PanIN) multifocal, la atrofia parenquimatosa centrolobular, el tumor mucinoso papilar intraductal (TPMI) y/o las neoplasias endocrinas se asocian con el cáncer de páncreas precoz<sup>3</sup>. Saunders et al<sup>4</sup> intentan establecer la historia natural del cáncer de páncreas mediante un estudio de seguimiento en pacientes de alto riesgo. Seleccionaron a 100 enfermos con un seguimiento mínimo de 10 años. Emplearon la USE y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) como pruebas diagnósticas. Sus resultados muestran una rápida progresión de la enfermedad, en un período que oscila entre 1 y 5 años. Tras la realización de estas dos pruebas diagnósticas, concluyen que es posible detectar lesiones pancreáticas realmente precoces, fundamentalmente lesiones PanIN, con lo que se puede modificar el curso de la enfermedad.

Continúa la controversia sobre la asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas. Se presentaron dos trabajos interesantes sobre este campo. Pannala et al<sup>5</sup> compararon los cambios en los valores basales de glucosa y en el índice de masa corporal (IMC) en los 60 meses previos al diagnóstico del cáncer de páncreas en un grupo de 639 pacientes y 1.767 controles. Demostraron que los valores de glucosa se incrementan de forma significativa entre los 24 y los 36 meses previos al diagnóstico del cáncer, de la misma

manera que el IMC disminuía entre los 12 y los 24 meses. Concluyen que debe existir un mediador inducido por el cáncer que promueve la hiperglucemia, y que su identificación permitiría cribar a los pacientes con diabetes de reciente comienzo. El otro trabajo<sup>6</sup> trata de caracterizar la diabetes en los pacientes con cáncer de páncreas. Analizaron a 47 pacientes, de los que el 33,3% tenía una diabetes no dependiente de insulina, en su mayoría diagnosticada 1 año antes de diagnosticarse el tumor. Determinan que la diabetes asociada al cáncer de páncreas no es insulinoresistente. Indican, al igual que en el estudio previo, que el propio tumor induce una hiperglucemia relacionada con una insulinopenia, y que esto ocurre en fases precoces de la enfermedad.

Otra línea de interés fue la de la asociación del cáncer de páncreas con diferentes síndromes asociados al cáncer. Dentro de estos, Matsubara et al<sup>7</sup> trataron de relacionar los quistes pancreáticos (como hallazgo incidental) con el desarrollo del cáncer de páncreas. Analizaron a 116 pacientes con cáncer y 1.226 controles sin enfermedad pancreática. Se detectaron quistes en el 56% de los pacientes con cáncer y en el 10% del grupo control (*odds ratio* [OR] = 10,27; *p* < 0,01). El dato clave fue el tamaño del quiste (> 10 mm). Sus datos respaldan la realización de seguimiento en este grupo de pacientes.

Un estudio muy interesante fue presentado por Zolotarevsky et al<sup>8</sup>, evaluando los efectos del consumo de alcohol y tabaco en la edad de presentación del cáncer de páncreas. Incluyeron a 453 pacientes. El consumo de tabaco y alcohol disminuyó de forma significativa la edad de aparición del cáncer, sin encontrar efecto sinérgico entre ellos. La edad basal (en no fumadores ni bebedores) de diagnóstico del cáncer fue de 66,7 años. El consumo de menos de 13 g/día disminuye la edad de presentación en 4,8 años, y consumir más de 39 g/día la disminuye en 9,5 años. Por su parte, el consumo de 1-20 paquetes al año disminuye la edad de aparición en 1,8 años, pero el consumo > 40 paquetes al año la disminuye hasta en 6,7 años. Demuestran, con estos datos, el efecto pernicioso del tabaco y el alcohol, que favorecen el desarrollo más precoz del cáncer de páncreas.

### Evaluación diagnóstica y estadificación

Actualmente el diagnóstico y la estadificación (tabla I) del cáncer de páncreas se basan fundamentalmente en dos técnicas, la TC helicoidal y la USE, y el debate actual es sobre cuál de ellas puede aportar más en esta enfermedad. Se han publicado múltiples estudios, y de ambas técnicas quizá la USE aporte algo más, pues permite realizar biopsias dirigidas de lesiones pancreáticas y tener opciones terapéuticas asociadas, como veremos más adelante<sup>9</sup>. La mayor parte de los trabajos presentados han tenido como referencia la USE y los avances relacionados con ella.

Dos estudios ha evaluado uno de los grandes avances tecnológicos asociados a la USE, la elastografía (técnica que permite determinar el grado de elasticidad de los tejidos). Uno de estos trabajos, presentado por nuestro grupo, muestra en una serie de 80 enfermos con masas pancreáticas sólidas y 10 controles sanos los diferentes patrones elastográ-

**TABLA I. Estadios de clasificación tumoral (TNM) del adenocarcinoma de páncreas**

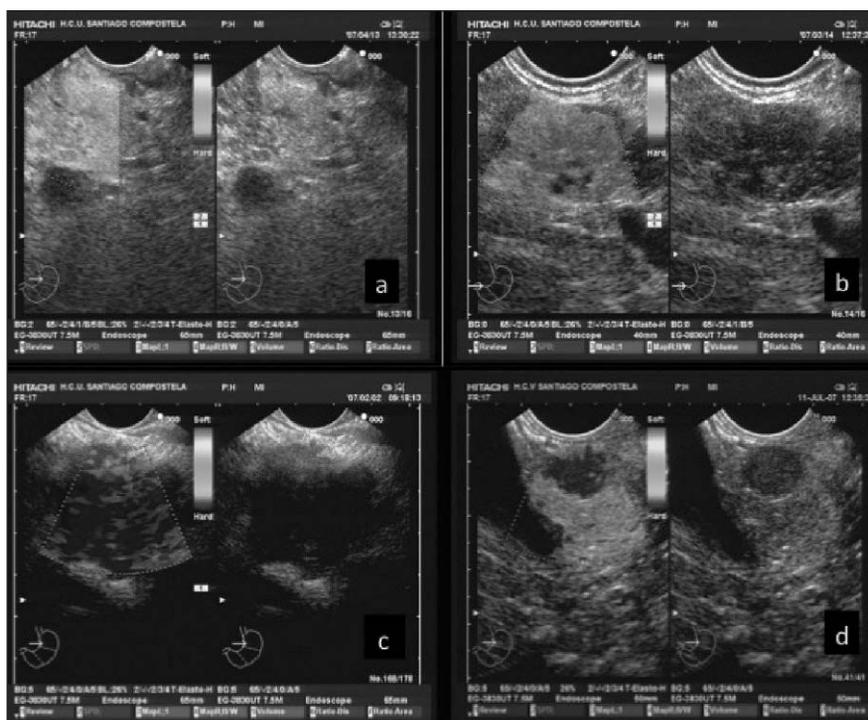
Tumor	
T <sub>x</sub>	No se puede evaluar tumor primario
T <sub>0</sub>	No hay evidencia de tumor primario
T <sub>is</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumor < 2 cm limitado a páncreas
T <sub>2</sub>	Tumor > 2 cm limitado a páncreas
T <sub>3</sub>	Extensión a órganos vecinos pero sin afectar al tronco celíaco o la arteria mesentérica superior
T <sub>4</sub>	Infiltración de tronco celíaco o arteria mesentérica superior
Afección ganglionar	
N <sub>x</sub>	No se puede evaluar la afección ganglionar
N <sub>0</sub>	Sin metástasis ganglionar
N <sub>1</sub>	Metástasis ganglionar
Metástasis a distancia	
M <sub>x</sub>	No se puede evaluar las metástasis a distancia
M <sub>0</sub>	No hay metástasis a distancia
M <sub>1</sub>	Metástasis a distancia
Estadio 0	T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IA	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IB	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IIA	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Estadio IIB	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> o T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> o T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
Estadio III	T <sub>4</sub> , cualquier N, M <sub>0</sub>
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M <sub>1</sub>

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

ficos en función de las características de las lesiones. Se pudo identificar cuatro patrones (fig. 1), uno homogéneo verde, presente sólo en controles sanos; otro heterogéneo de predominio verde, presente en 18 de las 23 masas inflamatorias; un tercero heterogéneo con predominio azul, presente en 48 adenocarcinomas y en 1 tumor metastásico, y en 5 lesiones inflamatorias; y finalmente un patrón homo-

géneo azul, asociado a los 8 casos de tumores neuroendocrinos. Con estos hallazgos, la elastografía mostró una sensibilidad diagnóstica del 100% y una especificidad del 78%, con una eficacia general del 93,7%. Concluimos en nuestro estudio que la elastografía es una herramienta muy útil para el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas pancreáticas, añadiendo información importante al mostrar patrones muy específicos que indican la naturaleza maligna o benigna de la enfermedad<sup>10</sup>. El otro estudio sobre la elastografía fue presentado por el grupo de Saftiou. Evaluaron la eficacia de la elastografía y el análisis de los histogramas obtenidos para diferenciar entre 22 páncreas normales, 11 pancreatitis crónicas, 32 adenocarcinomas de páncreas y 3 tumores neuroendocrinos pancreáticos. Empleando un umbral de 175 puntos en el histograma, la técnica mostró una sensibilidad diagnóstica del 91,4% y una especificidad del 87,9%, con una eficacia general del 89,7%. Concluyen que la elastografía permite caracterizar y diferenciar las diferentes lesiones pancreáticas y puede ser de gran utilidad para diferenciar los tumores pancreáticos y dirigir la zona ideal para la biopsia<sup>11</sup>.

Otro campo de desarrollo es el de los contrastes. Hocke et al<sup>12</sup> evalúan en su estudio la eficacia de la USE con contrastes (emplean Sonovue®) para diferenciar entre cáncer de páncreas y tumores inflamatorios. Incluyen en total a 192 pacientes, en los que analizan el estudio convencional con *power Doppler* y con los contrastes. Establecen como criterios de malignidad que no se detecte vascularización, el aspecto irregular de los vasos arteriales y que no haya vasos venosos en el interior de la lesión. La sensibilidad y la especificidad diagnóstica en modo basal fueron del 82,2 y el 87,8% respectivamente, mejorando con el uso de contrastes hasta el 91,5 y el 94,6%.



*Fig. 1. Diferentes patrones elastográficos de masas sólidas pancreáticas. A: patrón homogéneo verde de páncreas normal. B: patrón heterogéneo de predominio verde con algunas líneas amarillas de una masa inflamatoria. C: patrón heterogéneo de predominio azul con algunas líneas verdes y rojas, con distribución geográfica de un adenocarcinoma ductal de páncreas. D: patrón homogéneo azul de un tumor pancreático neuroendocrino. Cortesía de Iglesias-García et al<sup>10</sup>.*

Por su parte, Sofuni ert al<sup>13</sup> trataron de determinar la diferencia entre uno de los contrastes habituales (Levovist®) y otro de nueva generación con un bajo índice mecánico (Sonazoid®). En su análisis sobre 50 pacientes, la mayoría con tumores pancreáticos, concluyeron que con el nuevo agente se consigue una mejor visualización de la microvasculatura tumoral.

En cuanto a los avances de la punción guiada por USE, nuestro grupo presentó un estudio que evaluó la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE en una serie consecutiva no seleccionada de pacientes con masas sólidas pancreáticas y el impacto clínico de la evaluación citopatológica in situ. Se incluyó a 182 pacientes, 87 (47,8%) casos sin patólogo en sala y 95 (52,2%) con él. Se realizó un mayor número de pases cuando no se disponía de patólogo en sala ( $3,5 \pm 1$  frente a  $2 \pm 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ), lo que se relacionó con un mayor número de complicaciones (el 3,4% frente a 0). Igualmente, la presencia de patólogo se asoció a un menor número de muestras inadecuadas (el 1 frente al 12,6%;  $p < 0,001$ ) y, por ello, a un mayor número de casos con diagnóstico final correcto (el 96,8 frente al 86,2%;  $p < 0,01$ ). Concluimos que la punción guiada por USE es un método diagnóstico muy eficaz y que la evaluación citopatológica in situ es fundamental para mejorar el rendimiento diagnóstico<sup>14</sup>. Otro estudio muy interesante fue presentado por Nguyen et al<sup>15</sup>. Analizaron el impacto de usar agujas de punción de menor calibre (25 G), comparándolo con las clásicas de 22 G. Se evaluó de forma retrospectiva a 100 pacientes. En un primer grupo se emplearon las agujas de 22 G y en otro, las de 25 G. Alcanzaron una eficacia  $> 95\%$  tras realizar cinco pases con la aguja de 22 G y tras sólo dos pases con la de 25 G. Esto se relacionó con una menor contaminación con sangre de la muestra (el 9 frente al 3%). Concluyen que el uso de agujas de 25 G tiene una mayor eficacia inicial debido a una menor contaminación con sangre, y se necesita de menos pases para alcanzar el diagnóstico.

Otro estudio<sup>16</sup> trató de evaluar si la determinación de la expresión genética de diversas proteínas, obtenida de las muestras de punción, podría ayudar en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas. Determinaron la concentración de mesotelina, y encontraron que en pacientes con adenocarcinoma de páncreas era de  $10,48 \pm 11,13$  ng/ml, significativamente mayores que en la pancreatitis crónica ( $1 \pm 0,72$  ng/ml;  $p = 0,016$ ). Sin embargo, su determinación en suero no mostró diferencias significativas.

Se presentaron varios estudios sobre una nueva técnica diagnóstica, con aplicabilidad a la patología biliopancreática, el Spyglass®. Se trata de un colangioscopio que permite una visualización directa, con canal de trabajo para la toma de biopsias. De ellos, el más completo fue presentado por Loren et al<sup>17</sup>, que evaluaron su eficacia en 39 exploraciones. En su serie pudieron explorar tanto el conducto pancreático como la vía biliar principal. Hasta en un 24% de los casos con estenosis biliares su uso modificó el manejo clínico de los pacientes. Permitió la toma de biopsias en el 88% de los casos. Presentaron hasta cinco complicaciones relacionadas con la técnica, similares a las que se pueden presentar durante la realización de una CPRE. Concluyen

que el Spyglass® permite realizar coledoscopia y pancreatoscopia, con toma de muestras dirigidas, con una alta eficacia.

Continúan mostrándose estudios que tratan de evaluar la rentabilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos e incluso en su valor pronóstico. Un primer trabajo tuvo como objetivo evaluar el valor predictivo y pronóstico del marcador clásicamente relacionado con el cáncer de páncreas, el Ca 19.9 (así como el Ca 19.9 corregido por la bilirrubina). Las conclusiones del estudio fueron que ni el Ca 19.9 basal ni el corregido tienen verdadero valor pronóstico en pacientes sometidos a resección quirúrgica por adenocarcinoma de páncreas.

El equipo de Phelip<sup>19</sup> investigó la utilidad de un nuevo marcador, la adiponectina. En su estudio trataron de evaluar su tasa sérica en pacientes con cáncer de páncreas. Sus resultados mostraron que las variables independientes asociadas a unas tasas elevadas de adiponectina ( $> 10.000$  ng/l) fueron la diabetes mellitus tipo 2, la resistencia a la insulina y el cáncer de páncreas (éste último con OR = 12,03). Concluyen que la adiponectina puede ser un marcador para el diagnóstico del cáncer de páncreas.

Finalmente, un estudio de Schütte et al<sup>20</sup> evaluó la utilidad del M2PK en heces y en suero en el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma de páncreas y pancreatitis crónica. Estudiaron a 38 pacientes con cáncer de páncreas, 26 con pancreatitis crónica y 26 sin enfermedad pancreática. Encontraron en los pacientes con cáncer unos valores de M2PK en heces mayores que en los de pancreatitis crónica (57,8 frente a 20,9 U/ml;  $p = 0,07$ ), prácticamente sin diferencias en sus valores en suero.

## Evaluación pronóstica

Diversos autores han tratado de evaluar diferentes datos que permitan orientar sobre el pronóstico y/o el grado de supervivencia de los pacientes con un cáncer de páncreas e incluso estimar la posible respuesta a distintos tratamientos.

Un primer trabajo presentado por nuestro grupo<sup>21</sup> evaluó la expresión de factores de crecimiento y sus receptores, oncogenes y genes supresores y su relación con las características patológicas y de supervivencia de un grupo de 50 pacientes operados por cáncer de páncreas. Se evaluó la expresión de VEGF-R1, EGFR, Her2/neu, COX-2, p16, p21 y p53 y la asociación entre la expresión de los marcadores y las características clinicopatológicas de los pacientes. Los tumores que expresaron VEGF-R1, EGFR y/o p53 se asociaron a un mayor tamaño tumoral ( $p < 0,02$ ), mayor frecuencia en tumores pobremente diferenciados ( $p < 0,05$ ) y asociados a invasión perineural y ganglionar ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con inmunopositividad para VEGF-R1 presentaron mejor pronóstico de supervivencia, relacionado con la respuesta a la quimioterapia (supervivencia, el 36 frente al 15% a los 12 meses).

Farrell et al<sup>22</sup> estudiaron el papel de los macrófagos asociados al tumor (TAM) como factor pronóstico en una serie de

538 pacientes con cáncer de páncreas. Encontraron asociación entre la presencia de TAM y peor pronóstico de los enfermos (1,18 frente a 1,47 años de supervivencia), independientemente de otras variables ya conocidas (como el estadio linfático).

Dos estudios se centraron en el análisis tras la cirugía con intención curativa. Hwang et al<sup>23</sup> encontraron una asociación significativa entre la presencia de lesiones PanIN en la porción de páncreas no reseada y la recidiva tumoral posterior. De hecho, las proporciones de pacientes con lesiones PanIN de alto grado era del 81,8 y el 59,9% ( $p < 0,05$ ) del grupo que presentó recurrencia y el resto de los pacientes intervenidos respectivamente. La mayoría presentaban lesiones multifocales. Con ello concluyen que se debe analizar detalladamente las muestras obtenidas mediante la cirugía. En caso de detectarse estas lesiones, se debería realizar un seguimiento más exhaustivo.

El otro estudio<sup>24</sup> refuerza la importancia del estadio ganglionar como factor pronóstico. En un estudio sobre 182 pacientes, los pacientes con razón LN (número de ganglios afectados/número total de ganglios analizados)  $\geq 0,2$  presentaron una peor supervivencia a los 5 años (el 6 frente al 19%;  $p = 0,003$ ), igual que aquellos con un LN  $\geq 0,3$  (0 frente al 18%;  $p < 0,001$ ). En ese mismo estudio también se confirmó que un margen de resección positivo ( $p < 0,01$ ) y los adenocarcinomas pobremente diferenciados (G3/G4) ( $p < 0,03$ ) presentan peor pronóstico.

## Tratamiento

Hasta la actualidad el tratamiento del cáncer de páncreas tiene claramente dos vertientes: una parte de intención curativa, cuyo pilar básico es la cirugía, con o sin tratamiento adyuvante (lo que se encuentra en continuo debate), y otra parte con intención paliativa, de momento basada en la quimioterapia con gemcitabina, siempre teniendo en cuenta la opción endoscópica y quirúrgica en caso de cuadros obstructivos (bien por obstrucción intestinal, bien por obstrucción de la vía biliar principal). Continuamente surgen nuevas alternativas terapéuticas, con gran cantidad de estudios, pero no se ha establecido el estándar de actuación en estos pacientes<sup>25-27</sup>.

Es importante destacar dos trabajos de investigación básica. El primero de ellos fue presentado por Graybill et al<sup>28</sup>. Analizaron el efecto de la supresión angiogénica de las es-

tatinas en la carcinogénesis pancreática y sus implicaciones como quimioprevención. En su modelo demostraron que la administración de lovastatina en una línea celular pancreática indujo una disminución significativa de los valores de VEGF (el 66,5% del grupo control;  $p > 0,001$ ), acompañado de una disminución de HIF-1 $\alpha$  (el 42,7% del grupo control;  $p < 0,05$ ) e incluso de PCNA (el 77,8% del grupo control). Concluyen con sus resultados que las estatinas originan una supresión significativa de dos potentes mediadores de la angiogénesis del cáncer de páncreas.

El segundo trabajo<sup>29</sup> evaluó la citotoxicidad inducida por el ácido ascórbico. Demostraron que su administración a dosis altas (alcanzables en humanos mediante administración intravenosa) indujo una disminución significativa en la viabilidad de todas las líneas celulares humanas del cáncer de páncreas. Al analizar sus efectos en animales, pudieron demostrar que en el grupo de animales tratados el crecimiento tumoral fue menor, y que el día 15 de tratamiento el tumor disminuyó de tamaño hasta en 3,5 veces.

De los estudios clínicos, en primer lugar haremos referencia de los relacionados con la quimioterapia. El primero es un metaanálisis presentado por Hernández et al<sup>30</sup>, en el que tratan de determinar la verdadera utilidad del tratamiento adyuvante tras la cirugía resectiva en el cáncer de páncreas. Consideran valorables tres estudios aleatorizados, prospectivos y controlados (en la tabla II se relacionan los tratamientos y los resultados más importantes de los estudios). En su análisis concluyen que no se produce un efecto beneficioso en la supervivencia en los primeros 2 años, pero sí mejor supervivencia a los 5 años de la resección (OR = 2,291; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,002-5,246). Otro estudio<sup>31</sup> evalúa la eficacia de la quimioterapia adyuvante en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años. Incluyeron a 235 pacientes consecutivos, sometidos a pancreatoclectomía por cáncer de páncreas, de los que 89 recibieron el protocolo completo de tratamiento adyuvante. En general, los pacientes que recibieron tratamiento tuvieron mejor supervivencia (22,4 frente a 12,2 meses;  $p = 0,01$ ). Cuando analizaron al grupo de pacientes mayores de 70 años, la diferencia era aún más significativa (21,9 frente a 9,9 meses;  $p = 0,001$ ). Concluyen que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia en el cáncer de páncreas y de forma más marcada en pacientes añosos.

El estudio presentado por Matsumoto et al<sup>32</sup> analiza también el tratamiento oncológico en pacientes añosos, en este caso con tumores irresecables. Estudian la posibilidad de

TABLA II. Resultados más significativos del metaanálisis que analiza la indicación de la terapia adyuvante en el cancer de páncreas post-tratamiento quirúrgico

Tratamiento	Grado	Pacientes	Supervivencia (meses), mediana	Supervivencia a 1 año	Supervivencia 2 años	Supervivencia a 5 años	p
1-5FU/CBRT	IIIA	21	20	63%	42%	19%	0,03
1-Observación		22	11	49%	15%	8%	
2-5FU/XBRT	IIIA	60	17,1	68%	37%	20%	0,10
2-observación		54	12,6	54%	23%	10%	
3-gemcitabina	IIID	179	22,1	72,5%	48%	23%	0,06
3-observación		175	20,2	72,5%	42%	12%	

Adaptado de Hernández et al<sup>30</sup>.

administrar gemcitabina a dosis bajas como tratamiento paliativo, con el fin de atenuar los efectos secundarios. Sus resultados muestran que los pacientes tratados tienen mayor supervivencia que el grupo control (8 frente a 3 meses), con buena tolerancia al tratamiento. Ese estudio concuerda con el presentado por Hirao et al<sup>33</sup>, en el que analizan el efecto de reducir las dosis de gemcitabina por sus efectos secundarios. Comprueban que la reducción de dosis no se asocia con peor pronóstico (riesgo relativo [RR] = 0,56; IC del 95%, 0,17-1,89).

Se presentaron también nuevos avances terapéuticos. Kokura et al<sup>34</sup> estudiaron el efecto secuencial de la combinación de hipertermia y gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma irresecable de páncreas. Analizaron de forma retrospectiva a los pacientes que siguieron este protocolo y los compararon con un grupo histórico de pacientes tratados con gemcitabina sola. Mostraron datos alentadores, pues mejoraron con el tratamiento combinado tanto la tasa de control de la enfermedad (el 57,1 frente al 14,3%) como la supervivencia a 1 año (el 49 frente al 30%) y la mediana de supervivencia (326 frente a 182 días). Concluyen que esta pauta podría convertirse en una primera línea de tratamiento en este grupo de enfermos.

Un trabajo multicéntrico de Löhr et al<sup>35</sup> evalúa la eficacia de una nueva línea de tratamiento, EndoTAG-1 (complejo catiónico lipídico paclitaxel, una nueva terapia contra la proliferación vascular, dirigida a evitar la formación de neovasos en el tumor) asociado a la gemcitabina. Realizaron un estudio controlado y aleatorizado de fase II, que compara este protocolo con la monoterapia con gemcitabina. Se incluyó a 213 pacientes. Se documentaron 124 reacciones adversas, 33 de ellas relacionadas con el EndoTAG-1, sin muertes asociadas al tratamiento. Lo más frecuente fue fiebre y reacciones en el momento de infundir, así como alteraciones analíticas menores. De momento no se dispone de los resultados sobre la eficacia del tratamiento.

De los estudios que aplican nuevas alternativas de tratamiento intratumoral guiado por USE, destaca el de Meenan et al<sup>36</sup>, que evaluaron la braquiterapia con un estudio multicéntrico sobre viabilidad. Inyectan 32P Biosilicon® (partículas en suspensión radiactiva) a 17 pacientes. El tiempo medio de la exploración fue 7 min. No detectaron complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Otro trabajo estudió la seguridad y la factibilidad de inyectar por USE agentes biológicos antitumorales en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en fase avanzada. Los autores inyectaron complejos de inmunoterapia, TNFerade u OncoVEX. En los 24 pacientes analizados el tratamiento fue satisfactorio. No se presentaron complicaciones relacionadas con el procedimiento, pero sí por las sustancias empleadas que, sin embargo, fueron leves y bien toleradas. Otra alternativa presentada fue sobre la factibilidad de la implantación de marcadores radiológicos (*fiducials*) para guiar la radiocirugía. Los autores incluyeron a 16 pacientes en el estudio. Fueron capaces de colocar los marcadores en 14 de ellos (empleando agujas de 19 G), que no tuvieron complicaciones relevantes, pero con el inconveniente de que se indujeron alteraciones anatómicas en caso de fallar en su posicionamiento<sup>38</sup>. También se presentó un metaaná-

lisis sobre la eficacia de la neurólisis del plexo celíaco guiado por USE. Los autores<sup>39</sup> consideraron para el análisis cuatro estudios, que incluyeron a 129 pacientes, y concluyen que el tratamiento fue eficaz en el 74,52% (IC del 95%, 0,4829-0,9407) de los casos (39).

Una opción terapéutica podría ser la ablación por radiofrecuencia de tumores irresecables. Logue et al<sup>40</sup> presentaron un estudio piloto en 5 pacientes. Se empleó el sistema Cool-tip, con inyección intraoperatoria, y se confirmó la correcta ubicación mediante ecografía intraoperatoria. Se presentaron 3 complicaciones graves, 1 muerte directamente relacionada con la técnica y 2 casos de hemorragia severa que precisaron tratamiento angiográfico. Con esto concluyen que esta opción terapéutica es inaceptable. Sin embargo, merece la pena destacar un estudio que, si bien no hace referencia a pacientes con cáncer de páncreas, puede abrir una luz en este sentido. Varadajulu et al<sup>41</sup> realizaron un tratamiento de radiofrecuencia guiado por endoscopia sobre lesiones hepáticas en un modelo animal. Emplearon una aguja de 19 G modificada, con un paraguas retráctil que se abre en el interior de la lesión, y no encontraron complicaciones graves relacionadas con la técnica.

Otros importantes estudios relacionados con opciones terapéuticas sobre el cáncer de páncreas están relacionados con la CPRE, fundamentalmente con la colocación de prótesis biliares como tratamiento de la ictericia obstructiva. Dos estudios ha comparado las prótesis metálicas con las plásticas. Buxbaum et al<sup>42</sup> critican de algún modo el empleo de prótesis metálicas en pacientes con tumores inoperables que reciben tratamiento con quimioterapia. De las 111 CPRE que realizaron, las prótesis metálicas fueron empleadas en la mayoría de los enfermos. El 50% de los pacientes que presentaron una supervivencia mayor de 10 meses reingresaron por colangitis, significativamente más que los de menor supervivencia (4%). La estancia media fue de 7,4 días. Con estos datos, concluyen que quizá la colocación de prótesis plásticas con recambios programados pueda ser más eficiente, dado que la supervivencia con tratamiento parece superar la durabilidad de las prótesis metálicas.

Sin embargo, un trabajo presentado por Bordas et al<sup>43</sup> muestra datos a favor del uso de prótesis metálicas, ya que con ellas se consigue una más rápida reducción de las cifras de colestasis (las cifras de transaminasas y bilirrubina se reducen al 50% con las prótesis metálicas en 7 días, mientras que con las plásticas, esto se consigue a los 15 días), lo que probablemente tenga repercusión en el pronóstico del enfermo. Otra serie de estudios ha analizado directamente las diferentes prótesis metálicas disponibles. Jiménez-Pérez et al estudiaron la eficacia y la seguridad de las prótesis autoexpandibles recubiertas en 33 pacientes con tumores pancreáticos de dudosa resecabilidad, sometidos a un protocolo de tratamiento neoadyuvante con gemcitabina y radioterapia. Concluyen que el empleo de estas prótesis antes de la cirugía es eficaz y permite el tratamiento neoadyuvante sin toxicidad y que es posible la retirada no traumática de la prótesis (mediante asa de polipectomía); no encontraron un mayor número de complicaciones en el postoperatorio.

Otro estudio presentado por Gostamagna et al<sup>45</sup> analiza de forma prospectiva un nuevo modelo de prótesis de nitinol

autoexpandible, pero sólo parcialmente recubierta. Fue posible la colocación de este tipo prótesis en 65 de 69 pacientes, y al mes se consiguió una reducción media de la bilirrubina del 81%, y el 63% de los pacientes quedaron libres de síntomas. Sólo se describieron complicaciones en 3 pacientes (una colangitis, una perforación duodenal y una pancreatitis).

Por su parte, Petersen et al<sup>46</sup> realizaron un estudio similar, pero en este caso con una prótesis de nitinol totalmente recubierta. Incluyeron a 56 pacientes y consiguieron colocar la prótesis en el 98% de los casos. En el seguimiento medio realizado (40 días), los valores de colestasis mejoraron de forma mantenida y significativa. Sin embargo, se describen hasta 8 complicaciones relacionadas con la técnica. Concluyen que con este tipo de prótesis es posible paliar la obstrucción biliar en la mayoría de los casos y que podrían estar indicadas en casos en que se espera una larga supervivencia al tumor (al evitar el crecimiento del tumor en el interior de la prótesis) o en casos de duda en el diagnóstico o la estadificación.

González-Huix et al<sup>47</sup> realizan un estudio aleatorizado y controlado para comparar las prótesis metálicas autoexpandibles recubiertas y las no recubiertas. Analizaron a 114 pacientes, y no encontraron diferencias significativas entre las dos prótesis en su durabilidad, la supervivencia o las complicaciones, salvo que la migración era más frecuente en las prótesis recubiertas.

Rogart et al<sup>48</sup> realizaron un estudio de revisión retrospectivo para analizar el manejo y el resultado de los pacientes tratados con prótesis metálicas. En el 52% de los casos se necesitó más de una intervención endoscópica. La colocación de una segunda prótesis fue lo que condujo a una menor tasa de reoclusión (el 43 frente al 55% de las prótesis plásticas y el 100% de limpieza mecánica), así como un tiempo para la reintervención más largo (172 frente a 66 frente a 43 días). Los enfermos con prótesis no recubiertas como primera intervención necesitaron un menor número de nuevas CPRE (0,6), frente a las 0,89 de las recubiertas y las 1,27 de las prótesis plásticas. Con sus resultados concluyen que la mejor estrategia es colocar una prótesis metálica autoexpandible no recubierta.

Destaca un trabajo presentado por Liu et al<sup>49</sup> sobre el uso de prótesis biliares radiactivas en el tratamiento del cáncer de páncreas. En 11 enfermos tratados (6 de ellos con adenocarcinoma de páncreas, 3 con ampulosas y 2 con colangiocarcinomas), consiguieron una supervivencia media de 150 días. A los 2 meses, 8 enfermos tenían enfermedad estable, y en todos objetivaron una mejoría en las escalas de calidad de vida.

## TUMORES QUÍSTICOS DE PÁNCREAS

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

diagnóstico diferencial, sobre todo la distinción entre los tumores quísticos benignos (cistadenoma seroso y pseudoquistes) y los malignos o con potencial de malignización (tumores mucinosos: cistadenoma, cistadenocarcinoma mucinoso y tumor mucinoso papilar intraductal [TPMI])<sup>50</sup>.

De los estudios relevantes que se han presentado, destaca el de Rebours et al<sup>51</sup>, acerca de la historia natural y la evolución morfológica del cistadenoma seroso. En un análisis tras 4 años de seguimiento de 51 pacientes, en los que el tumor quístico fue un hallazgo incidental en el 86%, no se mostraron alteraciones clínicas ni modificaciones morfológicas, y se concluye que el tratamiento conservador es el de elección. Tres estudios analizan el riesgo de malignización de los TPMI. Tanno et al<sup>52</sup> evaluaron el riesgo de degeneración a adenocarcinoma en pacientes en seguimiento con TPMI de ramas laterales. En su cohorte de 89 pacientes con un seguimiento mínimo de 2 años, encontraron un adenocarcinoma en el 4,5% de los pacientes, mientras que la tasa esperada era del 0,25%, con lo que concluyen que realmente existe un alto riesgo de degeneración a adenocarcinoma de páncreas en este grupo de pacientes, y es necesario realizar un seguimiento estricto.

Otros dos se centraron en la asociación de los TPMI con otros tumores. En uno de ellos, en los que se analizó una serie 104 pacientes con TPMI, en 36 pacientes se desarrollaron tumores extrapancreáticos. En la mayoría de los casos fueron cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, tumores uroteliales, etc. Con ello, es recomendable realizar estudio sistemáticos y de seguimiento general en este grupo de enfermos<sup>53</sup>. En el otro, presentado por Yoon et al<sup>54</sup>, los resultados fueron similares, con una incidencia de tumores extrapancreáticos en pacientes con TPMI del 29,6%, superior al 11,4% encontrado en pacientes con tumores quísticos distintos del TPMI. Finalmente proponen una probable asociación genética entre el TPMI y la presencia de tumores extrapancreáticos.

Sobre la mejoría en el diagnóstico de estos tumores, se puede destacar dos trabajos. Uno de ellos es el de Gill et al<sup>55</sup>, en el que analizan la rentabilidad de un nuevo cepillo de citología (Echobrush), desarrollado para optimizar el diagnóstico de los tumores quísticos, que se introduce por la aguja de 19 G (fig. 2). Compararon la eficacia de este cepillo con la técnica estándar en 22 pacientes. El epitelio mucinoso se pudo identificar en 16 pacientes con el Echobrush y sólo en 6 con el método clásico, y sólo con el Echobrush se pudo detectar 2 casos de displasia. Estos hallazgos indican que el empleo de este nuevo dispositivo mejorará de forma significativa el diagnóstico de estas lesiones.

Otro estudio, presentado por Hara et al<sup>56</sup>, muestra la utilidad de un nuevo pancreatoscopio con la posibilidad de realizar estudio con *narrow band imaging* (NBI). Incluyeron a 121 pacientes, de los que en 9 realizaron también NBI. Detectaron lesiones protruyentes en 73 pacientes. Clasificaron los hallazgos en cinco tipos de lesiones, y con esta clasificación obtuvieron sensibilidad, especificidad y eficacia general para determinar malignidad del 65, el 78 y el 73% respectivamente. El uso del NBI mejoró aún más la rentabilidad diagnóstica.



Fig. 2. Imagen en detalle del Echobrush, cepillo empleado con la aguja de 19 G en el diagnóstico de las lesiones quísticas de páncreas. Cortesía de Wilson-Cook®.

Por último, un estudio sobre el manejo de los TPME en una experiencia clínica de 10 años. En el análisis realizado, encontraron que son factores predictivos de malignidad el dolor, la pérdida de peso, la ictericia y la elevación del Ca 19.9, y el principal factor pronóstico independiente es el crecimiento invasivo. En sus conclusiones determinan que, dado que el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad, en la práctica clínica, aún no está bien establecido, se debería remitir a cirugía a todos los pacientes<sup>57</sup>.

## CONCLUSIONES

En la actualidad, el cáncer de páncreas continúa siendo una entidad de difícil manejo, con una incidencia que se mantiene prácticamente estable y con elevada morbimortalidad. Continúan surgiendo nuevos estudios epidemiológicos que identifican factores del desarrollo de cáncer de páncreas, como diferentes síndromes genéticos, lesiones quísticas y el consumo de tabaco y alcohol. La relación entre cáncer de páncreas y diabetes mellitus continúa siendo controvertida. Las dos herramientas básicas en el manejo de la enfermedad son la TC helicoidal y la USE, hecho confirmado en varios estudios. Pero la técnica con mayor evolución probablemente siga siendo la USE, tanto en el desarrollo de la imagen, con el uso de contrastes y la elastografía, como con la mejora de la punción guiada, que obtiene y procesa mejor las muestras y permite realizar análisis inmunohistoquímicos, moleculares y/o genéticos. En el campo diagnóstico, se han mostrado también algunos avances sobre el empleo de marcadores serológicos. Otro grupo de trabajos destacable es el que ha evaluado diferentes factores pronósticos, de los que destaca el estudio de oncogenes, genes supresores y marcadores proteómicos y su relación con la supervivencia. Se ha mostrado la importancia del estudio de la pieza de resección para detectar zonas residuales de displasia y analizar la proporción de ganglios infiltrados, que continúa mostrando una relación directa con la supervivencia. De las opciones terapéuticas, se ha confirmado la importancia de realizar tratamiento adyuvante tras la cirugía, así como la importancia del tratamiento paliativo, con diferentes estudios basados en pautas ajustadas de gemcitabina. Se continúa con el desarrollo del

tratamiento local de tumores localmente avanzados mediante la inyección de sustancias guiadas por USE e incluso de marcadores para radiocirugía. Se han mostrado resultados prometedores sobre el uso de la hipertermia combinada con quimioterapia. Se están desarrollando nuevos modelos de prótesis autoexpandibles, cubiertas, no recubiertas o parcialmente recubiertas, con resultados similares, pero todas ellas de elevada eficacia en el tratamiento de la ictericia obstructiva secundaria.

Sobre los tumores quísticos de páncreas, continúa siendo destacable la incidencia creciente de este tipo de lesiones. La USE, con la punción asociada, se ha situado como la técnica de elección en la evaluación diagnóstica de la enfermedad. La mayoría de los estudios se encaminan a la optimización diagnóstica (p. ej., mediante el análisis de distintos parámetros del contenido de los quistes o con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos como el Echobrush que permiten obtener más y mejor material para analizar). Se ha incidido también sobre cómo seleccionar a los pacientes para el manejo conservador o el tratamiento quirúrgico.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Konner J, O'Reilly E. Pancreatic cancer: epidemiology, genetics, and approaches to screening. *Oncology*. 2002;16:1615-22.
2. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasm of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasm. *Surg Clin North Am*. 2001;81:497-509.
3. Canto MI, Goggins MG, Schulick RD, Yeo CJ, Fishman EK, Kamel IR, et al. The phenotype of familial pancreatic neoplasm. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A45-6.
4. Saunders MD, Byrd DR, Bronner MP, Maurer J, Hirsch I, Hwang JH, et al. Surveillance and natural history of high risk patients who inherit pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A92-3.
5. Pannala R, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom JE, Andrade M, et al. Temporal association of changes in fasting blood

- glucose and body mass index to diagnosis of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A92.
6. Roblin X, Baconnier M, Durand A, Benhamou PY, Phelip JM. Characteristics of the non insulin-dependent diabetes (NIDD) in pancreatic cancer (PC): Insulinopenia and not insulin-resistant (Ir). *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A695-6.
  7. Matsubara S, Tada M, Kawabe T, Tsujino T, Yagioka H, Kogure H, et al. Description of incidental pancreatic cysts on magnetic resonance imaging and relationship to pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A696.
  8. Zolotarevsky E, Brand R, Lee SY, Sherman S, Whitcomb DC, Sasson AR, et al. Dose-dependent effects of alcohol and tobacco on age of presentation in pancreatic cancer: a multicenter, international study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A696-7.
  9. Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:561-7.
  10. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Dominguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound elastography in the differential diagnosis of pancreatic solid masses: towards the virtual biopsy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A47.
  11. Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Gheonea DI, Gorunescu M, Ciurea T, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB97.
  12. Hocke M, Dietrich CF, Stallmach A. The use of contrast enhanced ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB200-1.
  13. Sofuni A, Itoi T, Itokawa F, Kurihara T, Tsuji S, Ishii K, et al. Usefulness of new techniques using a second generation contrast agent in biliary and pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A342-3.
  14. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Eugenyea E, Abdulkader I, Lozano-Leon A, Vieites B, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the cytological diagnosis of solid pancreatic masses and clinical impact of on-site cytopathological evaluation. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A697.
  15. Nguyen TTH, Lee CE, Whang CS, Ashida R, Lee JG, Chang K, et al. A Comparison of the diagnostic yield and specimen adequacy between 22 and 25 gauge needles for endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: is bigger better? *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB100.
  16. Wang D, Jin Z, Li Z, Li F. Measuring mesothelin protein level in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration specimens – a novel method in pancreatic adenocarcinoma detection. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB96.
  17. Loren D, Kowalski TE, Conn M, Singu B, Haluszka O, Tokar JL, et al. Clinical applications of the Spyglass direct visualization system: A multicenter experience. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB230.
  18. Barton JG, Bois JP, Wood CM, Qin R, Kendrick ML, Farnell MB. Predictive and prognostic value of Ca 19.9 in resected pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A871.
  19. Phelip JM, Roblin X, Baconnier M, Durand A, Benhamou PY. Adiponectin: A new tracer for the diagnosis of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A695.
  20. Schütte K, Belluti M, Monkemüller K, Khal S, Wex T, Malfertheiner P. Is tumor M2-pyruvate kinase a potential marker for the discrimination between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A695.
  21. Lozano-Leon A, Vieites B, Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Varo E, Forteza J, et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas: expression of growth factor receptors, oncogenes and suppressor genes and its relationship to pathological features, staging and survival. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A455.
  22. Farrell JJ, Garcia M, Dicker A, Guha C, Elsaleh H. Tumor-associated macrophages (TAMMs) are poor prognostic indicators in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A454.
  23. Hwang C, Rotterdam H, Bill AZ, Verna E, Lucas AL, Goetz N, et al. High-grade pancreatic intraepithelial neoplasia is associated with local recurrence of pancreatic adenocarcinoma after "curative" surgical resection. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A93.
  24. Makowicz F, Riediger H, Fischer E, Keck T, Opitz OG, Adam U. The lymph node-ratio is the strongest factor predicting survival after resection of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A870.
  25. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1999;117:1464-84.
  26. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, Bassi C, Stocken DD, Tait DM, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol*. 2003;14:675-92.
  27. Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment for pancreatic cancer: Current therapy and continued progress. *Gastroenterology*. 2005;128:1642-54.
  28. Graybill TN, Koersier J, Kunte D, Wali RK, Roy HK. Statins suppress angiogenic mediators in pancreatic carcinogenesis: implications for chemoprevention. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A455.
  29. Cullen J, Buettner GR, Du J, Levine M. Ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A694-5.
  30. Hernandez JM, Molloy D, Cooper JC, Bowers CN, Cowgill S, Golden SB. Is adjuvant therapy indicated after pancreatectomy for adenocarcinoma? *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A889.
  31. Nguyen NQ, Johns AL, Leong W, Merret N, Biankin AV. Adjuvant chemotherapy is more beneficial in elderly patients with resected pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A93.
  32. Matsumoto K, Toyokawa T, Miyake Y, Yasumura H, Takahara M, Kaji E, et al. Low dose gemcitabine improves the prognosis of elderly patients with unresectable advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A453-4.
  33. Hirao K, Kawamoto H, Harada R, Tsutsumi K, Fujii M, Kato H, et al. Early dose reduction of gemcitabine base due to adverse events is not associated with the survival of the patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A302.
  34. Kokura S, Ishikawa T, Ando T, Takagi T, Handa O, Naito Y. The effect of sequential combination of hyperthermia and gemcitabine for the treatment of advanced unresectable pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A455-6.
  35. Löhr JM, Arlt A, Bechstein WO, Bodoky G, Cwiertka K, Fischbach W, et al. First line treatment of inoperable pancreatic adenocarcinoma with lipido complexed nanoparticles (Endotag-1) plus gemcitabine with gemcitabine monotherapy: A prospective randomized controlled phase II study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A451.
  36. Meena J, Mesenas S, Mahon B, Chow PK, Foo KF, Goh A, et al. Multi-center, feasibility study on the use of an EUS delivered P32-labeled liquid based brachytherapy implant in advanced pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB109.
  37. Muthusamy R, Ashida R, Lee JG, Chang K. The safety and feasibility of endoscopic ultrasound guided fine needle injection of local biologic anti-tumor agents (BAA) in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB109-10.
  38. Sanders MK, Khalid A, Fasanella KE, Zeh H, Moser AJ, Burton SA. EUS-guided fiducial placement for stereotactic radiosurgery in pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB201.
  39. Singh G, Kaufman MS, Erber JA, Das S, Micames C, Cristescu B, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound guided celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with pancreas cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A454.
  40. Logue J, Leen E, Moug SJ, Carter R, McKay C. Radiofrequency ablation of locally advanced pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A871.
  41. Varadajulu S, Jhala N, Drellichman ER. Experimental study evaluating EUS-guided RFA using a prototype retractable needle electrode array. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB110.
  42. Buxbaum JL, Bagatelos KC, Chang EY, Niho HK, Ostroff JW. Inoperable pancreatic cancer patients receiving contemporary chemotherapeutic regimens who have prolonged survival exhibit an increase risk of metal stent occlusion and cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A453.
  43. Bordas JM, Adet A, Llach J, Mondelo F, Pellisé M, Gines A, et al. Palliation of tumora biliary obstruction. Short time effect cholestasis by self-expanding metal stents vs plastic stents. Prospective, randomised study. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB155.
  44. Jimenez-Perez J, Urman J, Bolado F, Irisarri R, Vicuña M, Borda F. Covered self expandable metal stents in border line resectable pancreatic adenocarcinoma: Prospective study concerning effectiveness and safety. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB168.

45. Gostamagna G, Reddy DN, Deviere J, Bruno M, Ponchon T, Neuhaus H, et al. A multicenter, single arm, prospective study of a new partially covered nitinol self-expanding stent for the palliative treatment of malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB169.
46. Petersen BT, Kahaleh M, Kozarek RA, Loren DE, Gupta K, Kowalski TE, et al. A multi-site, single arm, prospective study of a new nitinol, self-expanding, biliary fully-covered stent for the palliative treatment of malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:232.
47. Gonzalez-Huix F, Huertas C, Figa M, Igea F, Juzgado D, Espinos JC, et al. A randomized controlled trial comparing the covered versus uncovered self-expandable metal stents for the palliation of malignant biliary obstruction: Interim analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB166.
48. Rogart JN, Siddiqui UD, Jamidar PA, Aslanian HR. Repeat metal stenting may be optimal initial treatment for biliary metal stent occlusion in malignancy. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB167.
49. Liu Y, Lu Z. Intraluminal implantation of radioactive stents for treatment of unresectable pancreatic cancer, extrahepatic bile duct carcinoma and ampullary carcinoma: A pilot trial. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB227-8.
50. Moparty B, Brugge WR. Approach to pancreatic cystic lesion. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:130-5.
51. Rebours V, Vullierme MP, Aubert A, Pelletier AL, Hentic O, Maire F, et al. Natural history and morphological evolution of pancreatic serous cystadenoma. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A699.
52. Tanno S, Nishikawa T, Koizumi K, Sasajima J, Nakamura K, Mizukami Y, et al. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in long-term followed-up patients with branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A698-9.
53. Miki I, Kutsumi H, Ajiki T, Matsumoto I, Yoshida S, Morita Y, et al. The incidence of other malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Emphasis on the whole-body surveillance. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A698.
54. Yoon WJ, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. Extrapancratic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Incidence, risk factors, and comparison with patients with other pancreatic cystic neoplasms. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A700.
55. Gill KR, Al-Haddad MA, Krishna M, Gross SA, Jamil LH, Woodward TA, et al. Cytological evaluation of cystic pancreatic lesions: comparison of Echobrush vs standard EUS-FNA techniques in a blinded prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB97.
56. Hara T, Yamaguchi T, Sudo K, Nakamura K, Denda T, Ishihara T. Diagnosis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas by using peroral pancreatoscopy (POPs). The usefulness of POPs with narrow-band-imaging (NBI). *Gastrointest Endosc.* 2008;67:AB227.
57. Grützmann R, Dittert D, Hildenbrand R, Post S, Saeger D, Niedgerthmann M. Management of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. A 10 years experience in two pancreatic centres in Germany. *Gastroenterology.* 2008;134 Suppl 1:A887.