

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 continúa siendo una entidad de pésimo pronóstico. Además del tabaco, la obesidad y la diabetes mellitus de reciente aparición emergen como importantes factores de riesgo. La ultrasonografía endoscópica continúa siendo el pilar fundamental del diagnóstico y sobre la que se sustentan la mayor parte de los avances. En este sentido cobra importancia el papel de la endomicroscopia láser confocal a través de la aguja, para el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas y estudios que comparan los diferentes tipos de agujas (citología frente a histología) para la punción guiada por ultrasonografía endoscópica. El uso de contrastes endovenosos y la elastografía son otras herramientas asociadas a la ultrasonografía endoscópica que podrían contribuir en el diagnóstico del cáncer de páncreas. En cuanto a los factores pronósticos, se insiste en el papel de la resección vascular portomesentérica. Como en años anteriores, los avances en el campo del tratamiento son escasos. En relación con los tumores quísticos, los trabajos se centran en validar las nuevas guías internacionales de Fukuoka de 2012 (criterios revisados de Sendai) y en determinar los factores predictivos de malignidad de las lesiones quísticas, fundamentalmente del tumor mucinoso papilar intraductal. Desde el punto de vista terapéutico se especula sobre la utilidad del alcohol y la combinación del paclitaxel + gemcitabina en la ablación de lesiones quísticas mucinosas de pequeño tamaño a través de la inyección mediante ultrasonografía endoscópica. © 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pancreatic cancer;
Pancreatic cystic
tumors;
Endoscopic
ultrasonography;
Intraductal papillary
mucinous tumor

Pancreatic tumors: recent developments

Abstract Pancreatic cancer (PC) still typically has a poor prognosis. In addition to smoking, obesity and new-onset diabetes mellitus are considered to be significant risk factors. An endoscopic ultrasound (EUS) remains the mainstay for diagnosis and on which the majority of advances are based. In this sense, needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE) is gaining importance in the differential diagnosis of solid pancreatic lesions and studies comparing different needle types (cytology vs. histology) for EUS-guided puncture. Intravenous contrast (IC-EUS) and elastography are additional tools associated with EUS that can assist in diagnosing PC. Regarding prognostic factors, the importance of the role of mesenteric-portal vein resection was emphasized, given the limited advances in treatment, as in previous years. Regarding cystic tumors, work focuses on validating the new international guidelines from Fukuoka 2012 (revised Sendai criteria) and on

Correo electrónico: jlarnoi1976@hotmail.com

determining predictors of cystic lesion malignancy, mainly of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). From a therapeutic point of view, there are theories regarding the usefulness of alcohol and the gemcitabine-paclitaxel combination in the ablation of small mucinous cystic lesions through EUS-injection.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) representa la quinta causa de muerte por cáncer en España y Europa. Según datos recientes publicados por la agencia GLOBOCAN¹, agencia internacional para la investigación sobre el cáncer adscrita a la OMS, en 2012 se diagnosticaron en España 6.367 casos de cáncer de páncreas y fallecieron ese mismo año 5.720 personas por la enfermedad. Con una supervivencia global a 5 años inferior al 5%, una incidencia casi igual a la mortalidad y una supervivencia media estimada de 6 a 10 meses², el CP es la neoplasia más letal que puede padecer un ser humano. Esto fundamentalmente se debe a la diseminación precoz de la enfermedad, puesta de manifiesto en varios estudios³, que conlleva 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 pancreatometomía con intención curativa, el resto de los pacientes recibe tratamiento oncológico, fundamentalmente paliativo; por ello es básico remarcar la importancia de todo aquello que conlleve una optimización del pronóstico de esta enfermedad.

Durante el último congreso de la Digestive Disease Week (DDW) que tuvo lugar en Chicago (Illinois, USA) se presentaron los últimos avances para el mejor conocimiento y manejo de los tumores pancreáticos. En esta revisión nos centraremos inicialmente en el cáncer de páncreas (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, factores pronósticos e 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 que se creen asociados al desarrollo del CP (tabla 1); de ellos, el tabaco ha sido el más ampliamente evaluado, considerándose como responsable de una cuarta parte de los casos⁴; otros presentan una asociación más que discreta^{5,6}. En los últimos años también se ha confirmado la obesidad como factor de riesgo a considerar en el desarrollo del CP⁷.

Haciendo referencia a esto último se ha presentado un interesante estudio⁸ que trata de relacionar el papel de la grasa intravisceral y subcutánea con la prevalencia de lesiones precancerosas (las conocidas como PanIn). Para ello se analizan las piezas quirúrgicas de 110 pacientes (con índice de masa corporal [IMC] normal y elevado) intervenidos de tumores neuroendocrinos benignos. Se objetivó una correlación entre la presencia de PanIns y el páncreas graso, la fibrosis intralobular, un alto IMC ($p < 0,02$), la esteatosis hepática y con la grasa intravisceral y subcutánea. El número de lesiones tipo PanIn se correlacionó con la gravedad de la esteatosis hepática y con el porcentaje de la grasa intravisceral, pero no con la subcutánea. Por todo ello, los autores concluyen que la obesidad, principalmente la androide, con un incremento de la grasa intravisceral, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas en el páncreas.

En los últimos años ha adquirido gran relevancia el papel de la diabetes mellitus (DM), sobre todo la DM de reciente comienzo, como marcador precoz de desarrollo de CP⁹. En este sentido se presenta un estudio¹⁰ que trata de ver qué características añadidas a la DM de reciente aparición se pueden identificar que nos hagan sospechar la presencia de un CP. Para ello analizan retrospectivamente una base de datos de pacientes diagnosticados de CP en un período de 7 años. De 452.804 pacientes incluidos, 1.092 (0,24%) desarrollaron CP; 73.811 (16,3%) eran diabéticos. De estos, 147 (0,19%) con DM de reciente aparición fueron diagnosticados de CP en los siguientes 2 años al diagnóstico de la diabetes, mientras que la incidencia anual en los controles (diabéticos en los que la neoplasia no se presentó en los 2 primeros años desde el diagnóstico) fue del 0,04% (riesgo relativo [RR]: 2,58; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,12-3,15; $p < 0,0001$). Entre los pacientes con DM de reciente aparición, el riesgo de desarrollar un CP en los

Tabla 1 Factores de riesgo vinculados al desarrollo de cáncer de páncreas

- Tabaco
- Obesidad
- Dieta rica en grasas saturadas
- Consumo de fármacos (estatinas)
- ¿Escaso ejercicio físico?
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Infección por VHC y VHB
- Diabetes mellitus (reciente aparición)
- ¿Consumo de alcohol?

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

siguientes 2 años del diagnóstico fue mayor entre: a) pacientes no obesos en comparación con los obesos (el 0,25 frente al 0,14%; RR: 1,76; IC del 95%, 1,25-2,48; $p = 0,001$); b) pacientes con historia previa de pancreatitis crónica frente al resto de los pacientes (RR: 4,99; IC del 95%, 2,53-9,82; $p < 0,0001$). De hecho, el riesgo de desarrollar CP es mayor en los sujetos que cumplen las 2 condiciones frente al resto. Por ello, los autores consideran que para “enriquecer” la cohorte de pacientes con DM de reciente aparición con la eventual finalidad de realizar un cribado de CP se debería incluir a los pacientes que además de la DM de reciente aparición tengan un diagnóstico previo de pancreatitis crónica y no sean obesos. De igual forma se presenta un estudio muy similar, que establece como factores de riesgo añadidos a la DM de reciente aparición la edad avanzada, la ausencia de una historia familiar de DM y los valores elevados de hemoglobina A1c, considerando a estos sujetos como “subsidiarios” de cribado del CP¹¹.

Finalmente se presenta un metaanálisis sobre la relación entre los pacientes gastrectomizados y el CP¹². Excluyendo a pacientes sometidos a una gastrectomía por enfermedad maligna, se incluyen 11 estudios casos-control (3.951 casos/9.609 controles) y se evidencia que el riesgo de CP no es superior en los gastrectomizados (*odds ratio* [OR]: 1,39; IC del 95%, 0,95-2,03; $p = 0,09$) frente a los controles.

Avances diagnósticos

Todos los avances en la parte diagnóstica se centran en la ultrasonografía endoscópica (USE) y herramientas asociadas a ella, como el uso de los contrastes intravenosos (CE-USE), la elastografía (EE), la endomicroscopia láser confocal a través de la aguja (nCLE), así como en evaluar diversos aspectos de la punción guiada por USE.

Uso de contrastes intravenosos y elastografía asociados a la ecoendoscopia

En la última década se ha puesto de relevancia el importante papel del uso de contrastes intravenosos en modo armónico asociados a la ecoendoscopia (CE-USE) y la EE^{13,14}, sobre todo en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas

pancreáticas (fig. 1). Los CE-USE evalúan la microvascularización de un tejido o lesión y según determinados patrones de captación se infiere un determinado tipo de lesión (p. ej., patrón hipocaptante = adenocarcinoma). La EE estudia mediante una determinada gama de colores (azul y verde, predominantemente) que aparecen superpuestos sobre la pantalla, la dureza de un tejido o lesión, de tal forma que una determinada distribución de colores permite deducir un tipo de lesión concreta (p. ej., patrón heterogéneo azul = adenocarcinoma). Por novedoso y original merece especial atención el estudio presentado en forma de póster, en el que se evalúa la concordancia interobservador entre diferentes grupos de ecoendoscopistas sobre la base de su experiencia para el diagnóstico de lesiones sólidas pancreáticas por CE-USE y EE¹⁵. Se evalúan de forma prospectiva 60 lesiones sólidas pancreáticas mediante CE-USE, 2 min tras la administración de Sonovue®, y EE (un vídeo de 30 s de EE cualitativa) y se establecen 4 grupos de ecoendoscopistas: a) larga experiencia en USE, CE-USE y EE; b) corta experiencia en USE, CE-USE y EE; c) larga experiencia en USE y pobre en CE-USE y EE, y d) no experiencia en USE, CE-USE ni EE. Los resultados de concordancia entre los diferentes grupos aparecen reflejados en la tabla 2. Las conclusiones de este trabajo sugieren una buena reproducibilidad de los 2 métodos entre ecoendoscopistas expertos; esta es ligeramente superior para la EE.

Endomicroscopia láser confocal a través de la aguja

La posibilidad de emplear la sonda de la CLE a través de la aguja de 19G (nCLE), comúnmente empleada en las punciones guiadas por USE, proporciona una observación microscópica en tiempo real de tejidos o lesiones. La nCLE ha sido ampliamente evaluada en estos últimos años para el diagnóstico diferencial de lesiones quísticas de páncreas¹⁶. Sin embargo, hasta hoy apenas existía experiencia en lesiones sólidas de páncreas. Haciendo referencia a este punto se presentaron 2 interesantes trabajos^{17,18}, pero por motivos de espacio nos centraremos solo en uno¹⁷. Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico francés, continuación del estudio CONTACT para el estudio de lesiones quísticas, en el que se evalúan 35 lesiones sólidas de páncreas mediante

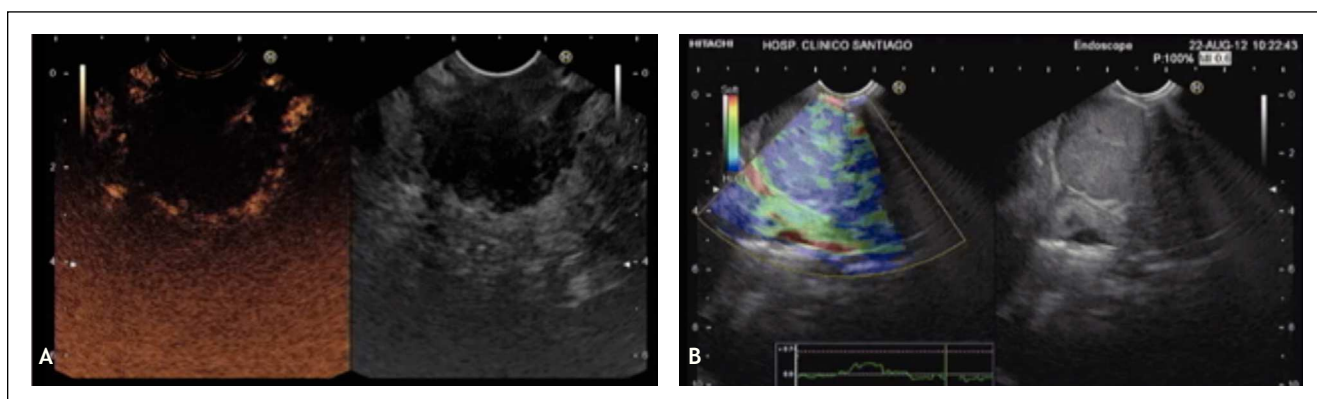


Figura 1 Adenocarcinoma de páncreas. A) Imagen de contraste intravenoso (Sonovue®) por ecoendoscopia (patrón hipocaptante). B) Imagen de elastografía por ecoendoscopia cualitativa (patrón de predominio azul). Esta figura se muestra a todo color en la versión electrónica del artículo.

Tabla 2 Resultados de la concordancia interobservador para cada grupo y modalidad

Grupo	CH-EUS		EUS-E	
	Kappa	Interpretación de concordancia	Kappa	Interpretación de concordancia
A	0,63 (0,45-0,85)	Considerable	0,80 (0,65-1,00)	Casi perfecta
B	0,38 (0,22-0,55)	Buena	0,54 (0,40-0,71)	Moderada
C	0,54 (0,39-0,71)	Moderada	0,54 (0,39-0,68)	Moderada
D	0,21 (0,07-0,36)	Buena	0,28 (0,14-0,40)	Buena
Global	0,32 (0,22-0,41)	Buena	0,42 (0,33-0,52)	Moderada

Los datos son mostrados como kappa (intervalo de confianza del 95%).

CH-EUS: ecoendoscopia potenciada con contraste; EUS-E: elastografía ecoendoscópica.

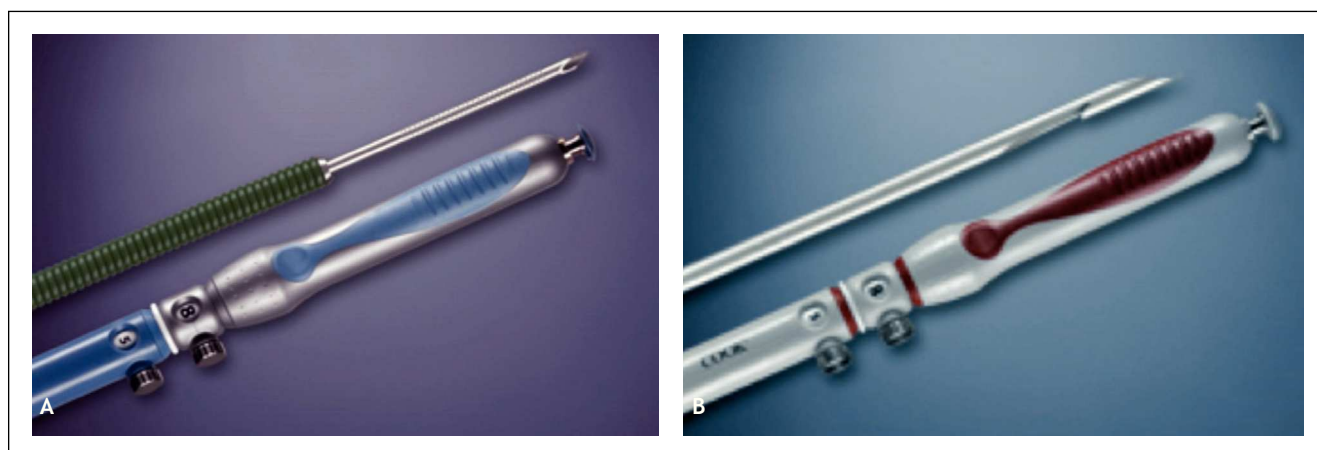


Figura 2 A) Agujas de punción por ecoendoscopia para obtención de material citológico. B) Nuevas agujas Procore™ para obtención de material histológico.

nCLE. Se les pedía a los endoscopistas revisar los vídeos y establecer características descriptivas de las lesiones y sobre la base de ello relacionarlas con un diagnóstico final si era posible. En 31 casos se obtuvo un diagnóstico final histológico: 21 adenocarcinomas, 1 adenocarcinoma de estroma fibroso, 4 tumores neuroendocrinos, 1 tumor sólido pseudopapilar y 3 pancreatitis crónicas. No se registraron complicaciones. A la hora de revisar los vídeos, todos los adenocarcinomas mostraban 2 signos: agregados de células oscuras con aspecto pseudoglandular y elementos rectos hiperdensos más o menos gruesos correspondientes a fibrosis tumoral. Estos signos estaban ausentes en el tumor de células acinares y en el tumor neuroendocrino. Este mostraba una red muy densa de pequeños vasos sobre un fondo oscuro. Más aún, el páncreas normal mostraba el aspecto de granos de café correspondiente a los acinos. Por lo tanto, los autores concluyen que la nCLE constituiría una herramienta útil en la valoración de lesiones sólidas pancreáticas, contribuyendo a diferenciar un adenocarcinoma de un tumor neuroendocrino.

Estudios que evalúan el papel de la punción guiada por ultrasonografía endoscópica

Agujas de punción. Tras el desarrollo de nuevas agujas de punción para obtención de material histológico (Procore™).

En los últimos años, varios estudios han tratado de compararlas con las convencionales (aptas para la obtención de material citológico) (fig. 2) en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas. Destacamos el estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado¹⁹ en el que se evalúa el rendimiento diagnóstico de ambas agujas (las de histología, a las que nos referiremos por FNB, de *fine needle biopsy*, frente a las de citología, que nos referimos como FNA, de *fine needle aspiration*) en 128 lesiones, de las cuales 73 eran lesiones sólidas pancreáticas, empleando agujas de 19, 22 y 25G. En los 2 casos (para la FNB y para la FNA) se realizaron 3 pases con la presencia de patólogo in situ; en caso de no alcanzar un diagnóstico positivo tras 3 pases se cambia al paciente de grupo y se realizan otros 3 pases más de la lesión. El rendimiento diagnóstico para la FNB fue numéricamente superior al de la FNA, pero sin alcanzar significación estadística (FNB: 92%, FNA 78%; $p = 0,19$). La calidad de las muestras fue superior en el grupo de la FNB para todas las lesiones, no se registraron complicaciones y se obtuvo un significativo efecto de rescate en el grupo de las FNB ($p = 0,0003$), motivo por el cual los autores concluyen una superioridad de las agujas de histología (Procore™) frente a las agujas convencionales en el rendimiento diagnóstico en lesiones sólidas de páncreas. A pesar del correcto diseño hay que mencionar que se permitió a los endoscopis-

tas utilizar el calibre de aguja que ellos consideraban apropiado y, casualmente, en el grupo de las agujas de citología (FNA) no se empleó nunca la aguja de 19G y sí en el grupo de la FNB, que se empleó en 5 casos, lo cual podría influir en el buen rendimiento diagnóstico.

Interesante también mencionar el trabajo en el que se intenta responder a la pregunta, ¿cuál es el calibre de aguja adecuado para la obtención de material apto para realizar un análisis molecular en lesiones sólidas de páncreas? Para ello Hebert-Magee et al²⁰ comparan el material citológico recogido en Cytolit y formalina mediante agujas de 19 y 22G de citología en USE-punción aspiración con aguja fina (PAAF) de lesiones sólidas de páncreas. Se realizan 2 pases de forma aleatorizada sobre la misma lesión, uno con cada aguja, y se evalúa la cantidad de ADN obtenido y la calidad de este ADN usando Cytolit o formalina (ADN productor ≥ 300 bp). De 60 pacientes aleatorizados (19G = 15 Cytolit, 19G = 15 formalina, 22G = 15 Cytolit, 22G = 15 formalina), en 49 muestras se obtuvo material diagnóstico y se extrajo ADN. Las muestras de 19G tenían una media de concentración de ADN de 6,44 ng/ul (desviación estándar [DE] = 2,1) y las de 22G una concentración media de 5,94 ng/ul (DE = 1,7) ($p = 0,34$). Adicionalmente, las muestras de 19G, 16/25 (64%), tenían productos de proteína C reactiva (PCR) ≥ 300 mb y las de 22G, 11/24 (46%) ($p = 0,26$). Lo mismo sucedía en cuanto a la concentración media de ADN y productos de PCR para las muestras recogidas en Cytolit y formalina (no había diferencias significativas). La conclusión importante de este estudio es que tanto las agujas de 19G como las de 22G son comparables en obtener material de cantidad y calidad suficiente para realizar un análisis molecular en lesiones sólidas pancreáticas, independientemente del método de preservación utilizado.

Por último, destacar por su importancia el trabajo de Wani et al²¹, 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 de tamaño muestral se muestran los resultados finales de 241 pacientes (120 sin citopatólogo en la sala, CyP-, 121 con citopatólogo presente, CyP+). No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en rendimiento diagnóstico de malignidad (CyP+ 75,2% frente a CyP- 71,7%; $p = 0,53$) y la proporción de muestras inadecuadas (CyP+ 9,9% frente a CyP- 13,3%; $p = 0,4$). Los procedimientos realizados en el grupo de CyP+ tenían un número de pases en la USE-PAAF significativamente inferior (CyP+ 3,7 frente a CyP- 7; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias en cuanto al tiempo global del procedimiento, complicaciones, número de procedimientos repetidos y costes. Por lo tanto, los autores concluyen que, sin demostrar una superioridad en el diagnóstico de malignidad ni en la cantidad de muestras adecuadas en lesiones sólidas de páncreas, el hecho de disponer de patólogo en la sala permitiría reducir el número de pases. Estos resultados contrastan, en parte, con trabajos previos publicados²² e incluso con el análisis in interim del mismo estudio comunicado en este mismo congreso el año pasado. Lo que no se comenta para nada en este estudio es lo “entrenado” que tiene que estar el patólogo en patología pancreática y en la interpretación de las muestras conside-

rando la importancia que tiene la experiencia del patólogo en este campo.

Factores pronósticos y tratamiento

A diferencia del año anterior son varios los trabajos que hacen referencia a factores pronósticos (supervivencia, respuesta a tratamiento) en el CP. También haremos mención a un par de estudios de determinados avances terapéuticos en CP localmente avanzado.

Factores pronósticos en el cáncer de páncreas

Importancia de la afectación vascular portomesentérica.

Las posibilidades de realizar un tratamiento curativo del CP vienen, en muchos casos, limitadas por la afectación vascular del confluente venoso portomesentérico. En este sentido destaca el estudio en fase I de Waxman et al²³, en el que se plantea ver la factibilidad y seguridad de puncionar la vena porta vía USE (USE-PAAF) en pacientes con CP, con la finalidad de detectar células tumorales circulantes (CTC) y compararlas con las obtenidas en sangre periférica. Claramente, el hallazgo de CTC supone un importante factor negativo pronóstico porque habitualmente se detectan en sangre periférica cuando el CP se encuentra en fase avanzada. Por ello, en este trabajo se incluye a 10 pacientes con CP a los que se les realiza USE-PAAF con aguja de 19G de la vena porta; una muestra de sangre se remitió para estudio de CTC (junto a una muestra de sangre periférica). La detección de las CTC en la vena porta fue significativamente superior (media, 71,8 CTC; error estándar de la media [SEM], 28,2) comparado con sangre periférica (media, 0,3 CTC; SEM 0,3; $p < 0,05$). No se objetivaron complicaciones. La importancia de este trabajo radica en que la técnica es segura y que, además, abriría nuevas oportunidades de investigación para una mejor estadificación de pacientes hasta ahora considerados como CP resecables. Lo que no se menciona es el propio efecto negativo en cuanto a diseminación tumoral en CP que la punción con una aguja de 19G puede tener sobre un vaso, sobre todo si no es posible evitar atravesar el tumor.

La importancia de la afectación vascular, en especial la venosa portomesentérica, en el devenir del CP se ha evaluado en otros 2 trabajos^{24,25}. En el primero de ellos se evalúa el efecto de realizar una resección parcial de las venas porta y mesentérica superior sobre la supervivencia en CP. Se analizan 937 pancreaticoduodenectomías y se separa a los CP en 3 grupos: resecables, *borderline* resecable (con afectación portomesentérica) y *borderline* resecable por mínima afectación arterial. Lo que se objetiva es que, aun encontrándose los tumores con afectación portomesentérica en estadio más avanzado y requiriendo mayor tiempo de intervención, la morbilidad quirúrgica no difiere en relación con los CP en los que no se resecta la vena porta ni mesentérica. Además, no hay diferencias de supervivencia en el análisis multivariante en los 3 grupos, pero sí tras la administración de quimioterapia adyuvante en los grupos resecable y *borderline* resecable con afectación portomesentérica. Por tanto, lo que se puede extraer de este trabajo es que la resección de las venas porta y mesentérica proporciona una

adecuada supervivencia en pacientes con CP sin incrementar la morbilidad, y es obligatoria la quimioterapia adyuvante. En el segundo estudio²⁵ se evalúa la morbilidad perioperatoria y los resultados a largo plazo de las resecciones locales extendidas en CP (esto incluye resección parcial de venas porta y mesentérica superior y resecciones multiviscerales). Tras evaluar a 291 pacientes sometidos a resección de cabeza de páncreas (103 con resección de vena porta y 18 con resecciones multiviscerales que incluyen colon, hígado, estómago e intestino delgado) se llega a la conclusión de que las resecciones multiviscerales solo incrementan la morbilidad perioperatoria, conducen a una mayor mortalidad y a una supervivencia inferior. Por el contrario, las resecciones de vena porta se pueden realizar de forma segura para alcanzar margen libre de resección y proporcionan beneficios en cuanto a supervivencia.

Asociación entre obesidad visceral y mal pronóstico. El hecho de que la obesidad visceral constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CP es bien conocido. Lo novedoso es el estudio presentado en forma de póster que evalúa el papel de la obesidad como factor pronóstico²⁶. Con un análisis retrospectivo de 237 pacientes (136 con índice bajo de obesidad visceral y 101 con índice alto), el riesgo de recurrencia y la tasa de progresión de enfermedad fueron significativamente superiores en el grupo de índice alto de obesidad (riesgo de recurrencia: el 60 frente al 100% [$p = 0,031$]; tasa de progresión: el 89,6 frente al 98% [$p = 0,011$]). La tasa de mortalidad también fue superior en el grupo de alto índice de obesidad visceral. Por ello, los autores concluyen que los pacientes que al diagnóstico presentan obesidad visceral tienen un peor pronóstico de la enfermedad.

Impacto de la neurólisis del plexo celíaco en la supervivencia en cáncer de páncreas. La neurólisis del plexo celíaco (CN), mediante el empleo de alcohol y fundamentalmente guiada por USE, constituye un método analgésico comúnmente empleado en el manejo de CP refractarios a analgesia convencional y en tratamiento con fármacos opiáceos. Sin embargo, su impacto sobre la supervivencia global no está muy documentado. Por ello, Fujii et al²⁷ identifican a pacientes de una base de datos prospectiva a los que se les ha realizado una CN por CP y comparan, en cuanto a resultados de supervivencia, con controles (pacientes con CP a los que no se les realizó CN). Se incluyeron 417 pacientes y 820 controles. La supervivencia media de los pacientes que recibieron CN fue significativamente inferior en comparación a los controles (195 frente a 281 días; $p < 0,001$); esta diferencia de supervivencia persistió para todos los estadios y fue independiente de la cantidad de alcohol administrada. Los autores comentan en sus conclusiones, como parece evidente, que los pacientes con CP que se someten a una CN presentan un peor *performance status* (con mayor pérdida de peso y más dolor) y es necesario evaluar mediante estudios prospectivos si la menor supervivencia se relaciona con este mal estado general o con la propia CN.

Aspectos terapéuticos

Pocos son los trabajos que hacen referencia a nuevos trata-

mientos para el CP. Tan solo destacaremos 2: en el primero de ellos²⁸ se evalúa el papel de la inyección de alcohol guiada por USE sobre 8 tumores sólidos pancreáticos malignos *borderline* (2 tumores neuroendocrinos no funcionantes, 3 insulinosas, 1 gastrinoma y 2 neoplasias sólidas pseudopapilares). A pesar de mostrarse como una técnica factible, además de producirse varios casos de recurrencia, alguno de ellos sometidos finalmente a cirugía, también hay que destacar la presencia de una pancreatitis aguda grave como efecto adverso, lo cual pone bastante en duda la eficacia real y la seguridad de esta técnica en este contexto. En el segundo trabajo²⁹ se evalúa la seguridad y factibilidad en la implantación de fiduciales como marcadores para la radioterapia mediante punción guiada por USE en CP localmente avanzado. Empleando una aguja de 19G se incluye de forma prospectiva a 18 pacientes y la colocación de los fiduciales fue factible, sin producirse ningún tipo de complicación, lo cual avalaría este método en el manejo de pacientes con CP avanzado.

Tumores quísticos de páncreas

La mayor parte de los trabajos presentados en la última edición de la DDW hacen referencia al TPML. Básicamente se centran en validar la reciente guía internacional de manejo de estas neoplasias, que tuvo lugar tras la reunión de Fukuoka en 2012³⁰ (criterios revisados de Sendai), así como en buscar predictores de desarrollo de malignidad en esta neoplasia. Algún trabajo se centra en el papel de los contrastes en la valoración de los nódulos murales, mientras otros se refieren a tratamientos alternativos a la cirugía.

Validación de los criterios revisados de Sendai 2012 y evaluación de factores de riesgo para la progresión de neoplasias quísticas mucinosas

Los criterios revisados de Sendai surgen como resultado de una conferencia de consenso que tuvo lugar en Fukuoka en 2012 y fundamentalmente tratan de establecer, entre otras cosas, características morfológicas de alto riesgo que nos ayuden a tomar decisiones en el manejo de las neoplasias quísticas mucinosas (cistoadenomas mucinosos y tumores mucinosos papilares intraductales-TPMI). Las guías establecen 2 tipos de características: los *worrisome features* (o hechos preocupantes) y los *high risk stigmata* (o estigmas de alto riesgo) (tabla 3), y en función de la ausencia o presencia de estos sugieren un determinado algoritmo diagnóstico-terapéutico.

Tratando de evaluar la validez de los criterios revisados de Sendai, Cronley et al³¹ estudian de forma retrospectiva 67 TPML de rama lateral resecados, de los cuales 11 tenían transformación maligna (8 adenocarcinomas y 3 carcinomas in situ). Realizan un análisis multivariante que evaluó los criterios revisados de Sendai y otras variables (multifocalidad, incremento de tamaño de la lesión, valor del Ca19.9 sérico) y concluyen que solo la dilatación del Wirsung (OR: 6,1; IC del 95%, 1,3-29,3; $p = 0,02$) y el incremento de tamaño (OR: 1,5 para 1 cm; IC del 95%, 1,0-2,1; $p = 0,03$) se asociaron significativamente al riesgo de desarrollar adenocarcinoma. Los autores concluyen que su tra-

Tabla 3 Características morfológicas de las lesiones quísticas pancreáticas según guías internacionales de Fukuoka 2012 (criterios revisados de Sendai)

<i>Worrisome features</i>	<i>High-risk stigmata</i>
Tamaño quiste > 30 mm	Ictericia obstructiva
Nódulos murales sin realce	Componente sólido con realce
Cambio abrupto tamaño Wirsung	Dilatación Wirsung > 10 mm
Dilatación Wirsung 5-9 mm	
Adenopatías	
Engrosamiento de la pared	

High-risk stigmata: estigmas de alto riesgo; *Worrisome features*: hechos preocupantes.

bajo válida en parte los criterios de Sendai. De forma similar se presenta otro estudio retrospectivo³² en 92 pacientes con lesiones quísticas resecaadas, que trata de evaluar si los criterios revisados de Sendai de 2012 confieren mayor especificidad frente a los de 2006. Los autores concluyen una sensibilidad y especificidad para los criterios de 2006 en la detección de malignidad del 91,7 y el 23,8%, respectivamente, frente al 75 y el 43,8% de los criterios de 2012. Por lo tanto se gana especificidad a costa de sensibilidad, y además se advierte del riesgo de dejar de diagnosticar lesiones mucinosas con displasia de alto grado empleando los criterios de 2012.

Interesante resulta el estudio multicéntrico, prospectivo, de cohortes e internacional presentado por Moris et al³³, en el que se analizan los factores de riesgo para progresión a malignidad de 280 pacientes con diagnóstico de TPML con un seguimiento de 13 años. De estos, 12 fueron finalmente diagnosticados de carcinoma invasivo o displasia de alto grado y se compararon con el resto de la cohorte (268). Se encontró una débil asociación con el consumo de tabaco ($p = 0,10$), los síntomas pancreáticos, en especial pancreatitis aguda ($p = 0,07$) y diabetes ($p = 0,04$). En cuanto a las características morfológicas de los quistes, solo la presencia de nódulos murales ($p = 0,02$) y la afectación del conducto pancreático principal ($p = 0,001$) se asociaron significativamente al riesgo de progresión maligna. Ni el tamaño del quiste, la localización, el número de quistes, ni el tamaño del nódulo mural tuvieron relación. El mensaje, por lo tanto, continúa siendo positivo para los criterios de Sendai de 2012.

También es interesante el estudio de Kwong et al³⁴, en el que valoran el ritmo de crecimiento de las lesiones quísticas como predictor de desarrollo de malignidad. Para ello analizan retrospectivamente a 410 pacientes con lesiones quísticas (20 de ellas finalmente malignas, 18 adenocarcinomas) y objetivan que el ritmo de crecimiento de los adenocarcinomas es significativamente superior al de las lesiones quísticas benignas (11,54 mm/año frente a 0,62 mm/año; $p < 0,001$). De hecho, el crecimiento de 1 mm por mes predice malignidad, con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 99%, por lo que los autores sugieren que este ritmo de crecimiento debería considerarse también

como un *worrisome feature*, valorándose la cirugía o acortando el período de observación en estos casos.

De forma parecida, Oza et al³⁵ evalúan los factores de progresión a adenocarcinoma de los TPML de rama principal de forma retrospectiva en 65 casos. De estos 65 TPML de rama principal resecaados, 29 resultaron adenocarcinomas en la pieza (44,6%). En el análisis univariante, la presentación como ictericia obstructiva y el componente sólido se asociaron con el riesgo de adenocarcinoma. Sin embargo, en el análisis multivariante tan solo la edad (en incrementos de 5 años) fue el único factor relacionado (OR: 1,6; IC del 95%, 1,1-2,3; $p = 0,01$), por lo que este hecho se debe ponderar en la evaluación preoperatoria de estos tumores.

Uso de contrastes intravenosos asociados a la ultrasonografía endoscópica para valoración de nódulos murales

El uso de CE-USE en modo armónico se ha extendido mucho en los últimos años en varios campos: diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas, adenopatías, pólipos vesiculares y lesiones submucosas. Asimismo es de especial relevancia su papel en la detección de los nódulos murales asociados a los tumores quísticos: cuando existe algo de realce en el componente sólido es que se trata de un auténtico nódulo mural o sospechoso de neoplásico, frente a la ausencia completa de captación, que correspondería a los grumos de mucina. En este sentido se presentaron 2 trabajos^{36,37} que avalan el papel del CE-USE como determinante de nódulo mural. Mencionaremos únicamente el de Konno et al³⁶, que evalúan de forma prospectiva el papel del CE-USE en 21 lesiones quísticas con sospecha de nódulo mural. El realce de contraste se objetivó en 14 lesiones en 12 pacientes y no se objetivó captación alguna en 7 lesiones en 7 pacientes. Seis de los 12 pacientes con realce se sometieron a tratamiento quirúrgico, de los cuales 3 resultaron ser adenocarcinomas y los otros 3 adenomas. Todos los pacientes sin captación del contraste permanecen en seguimiento y tras 1 año no ha aparecido ningún nódulo mural en ellos. Por lo tanto, aunque habitualmente no empleado, el CE-USE constituye una herramienta importante en la detección real de los nódulos murales y, por consiguiente, en determinar la necesidad de cirugía.

Tratamientos alternativos a la cirugía

De forma anecdótica mencionar un estudio piloto, prospectivo y aleatorizado³⁸, en el que se evalúa el papel de la ablación de lesiones quísticas mucinosas de 1,5 cm sin signos de malignidad. Se aleatorizaron tan solo 7 pacientes de inicio (tamaño muestral esperado de 78) en 2 grupos: en uno de ellos la ablación de la lesión quística se hace con USE empleando alcohol, mientras que en el otro grupo se utiliza una combinación de salino con gemcitabina-paclitaxel. A los 3 meses, la reducción de tamaño fue del 59% en el grupo del alcohol y del 75% en el de la gemcitabina-paclitaxel, con tan solo una complicación en cada grupo (dolor abdominal moderado en el del alcohol y leve en el otro). Por lo tanto, los autores concluyen que la ablación guiada por USE de tumores quísticos mucinosos es segura y factible con sustancias alternativas al alcohol.

Conclusiones

En la actualidad, el CP continúa siendo una entidad de difícil manejo, con una incidencia creciente y una elevada morbimortalidad. 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, además del tabaco, la obesidad y la DM de reciente aparición se asientan como factores importantes 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; en este campo destacaremos los avances en la nCLE. Hablando de agujas surgen estudios comparativos entre las agujas tradicionales de citología y las nuevas Procore™ de histología, con resultados positivos para estas últimas, volviéndose a recalcar la importancia de la presencia del patólogo “en la sala” (si bien no tanto, y esto sí que sorprende, en aumentar el rendimiento diagnóstico, si en acortar el tiempo de procedimiento y el número de pases). En cuanto a factores pronósticos, se insiste en la relevancia de la resección vascular portomesentérica para incrementar supervivencia en CP sin aumentar la tasa de complicaciones, y son escasos o nulos los avances en terapéutica. Respecto a los tumores quísticos, la mayoría de los trabajos se centran en validar las recientes guías de consenso internacional de Fukuoka de 2012 (criterios revisados de Sendai) y en los factores de riesgo en la progresión a malignidad de los TPMI, fundamentalmente a base de criterios ecoendoscópicos. El uso de los contrastes intravenosos por ecoendoscopia para definir el nódulo mural aparece reflejado en varios trabajos y anecdóticamente destaca algún estudio que emplea un cóctel de quimioterapia para la ablación de lesiones quísticas mucinosas de pequeño tamaño.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2012
2. Domínguez Muñoz JE. Clinical pancreatology for practising gastroenterologist and surgeons. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
3. 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. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6515-21.
4. Lowenfels AB, Maissoneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:197-209.
5. 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.
6. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes A. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Causes Control*. 2002;13:417-26.
7. Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. *Surg Oncol*. 2014;23:61-71.
8. Rebours V, Gaujoux S, Gaspard D, Sauvanet A, Ruszniewski P, Levy P, et al. Obesity is a risk factor for pancreatic precancerous lesions. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-185-6.
9. 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.
10. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Higher pancreatic cancer risk following new onset of diabetes mellitus in Non-obese patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-186.
11. Khalid G, Patel NM, Mawri S, Hachey B, Michaels A, Willens D, et al. What risk factors in patients with new onset diabetes mellitus increase the likelihood of developing pancreatic cancer? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-276.
12. Kanth R, Samji NS, Rivera R, Antillon M, Roy P. Gastrectomy is not a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1048-9.
13. Napoleón 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.
14. 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.
15. Gonçalves B, Iglesias-García J, Lindkvist B, Lariño-Noia J, Bastos P, Caetano A, et al. Interobserver agreement of contrast enhanced harmonic endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasound elastography in the evaluation of solid pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB440-1.
16. Konda V, Meining A, Jamil L, Giovanninni M, Hwang J, Wallace M, et al. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy*. 2013;45:1006-13.
17. Giovanninni M, Cailloil F, Kucidarme D, Pujol B, Poizat F, Monges G, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE) for the diagnosis of pancreatic masses: preliminary criteria (Contact study). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-575.
18. Pittayanon R, Kongkam P, Sampatanukul P, Aniwan S, Angsuwatchakorn P, Treeprasertsuk S, et al. EUS guided needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE) to distinguish between benign and malignant lesions in solid pancreatic masses: preliminary results of a prospective single-blind study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB190-1.
19. Adam A, Ashley E, Shah J, Hamerski C, Bhat Y, Klapman J, et al. A multicenter prospective randomized controlled cross-over trial comparing endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) and fine needle biopsy (FNB) for pancreatic and non-pancreatic masses. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB188-9.
20. Herbert-Magee S, Varadajulu S, Corpus G, Eberwein E, Krall K, Logue A, et al. Molecular analysis of EUS-FNA of the pancreas: is there a better needle? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1.
21. Wani S, Mullady D, Early D, Rastogi A, Collins B, Wang J, et al. The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of pancreatic mass: final results of a multicenter, prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB192-3.

22. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Abdulkader I, Lariño-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-León A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:1705-10.
23. Waxman I, Koons A, Konda V, Siddiqui U, Gelrud A, Xu P, et al. Detection of portal vein circulating tumor cells in pancreatic cancer patients obtained by EUS guided Pv sampling: a safety and feasibility trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB173-4.
24. Murakami Y, Uemura K, Satoi S, Shio M, Motoi F, Honda G, et al. Is partial resection of portal or superior mesenteric vein justified for patients with pancreatic head carcinoma? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1047.
25. Kuleman B, Wittel U, Wellner U, Keck T, Laphsyrn H, Bronsert P, et al. Perioperative and long term outcome after extended (portal vein, multivisceral) resection for cancer of the pancreatic head. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1047.
26. Kim B, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Song S, et al. The association of visceral obesity and poor prognosis in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-279.
27. Fujii L, Bamlet W, Chari S, Gleeson F, Abu Dayyeh B, Clain J, et al. Impact of celiac neurolysis on overall survival in patients with pancreatic cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB416.
28. Paik W, Seo D, Dhir V, Wang HP. EUS-guided ethanol ablation of small solid pancreatic neoplasm. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB413.
29. Lei W, Jin ZD, Li Z. EUS-guided fiducial placement for stereotactic body radiotherapy in advanced pancreatic cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB409-10.
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. *Pancreatol*. 2012;12:183-97.
31. Cronley K, Sklaw B, Oza V, Porter K, Bloomston M, Muscarella P, et al. Resected branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: validation of Sendai criteria in defining risk for adenocarcinoma and post-resection follow-up. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-808-9.
32. Zaimakliotis P, Small A, Chandrasekhara V, Ginsberg G, Kochman M, Ahmad N. Do the updated Sendai guidelines improve diagnosis of advanced neoplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-484.
33. Moris M, Wallace M, Raimondo M, Woodward T, Skinner V, Boemo C, et al. Risk factors for malignant progression of intraductal papillary mucinous neoplasms: an international registry cohort. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-483.
34. Kwong W, Lawson R, Giap A, Hunt G, Fehmi S, Krinsky M, et al. Pancreatic cyst growth rate greater than 1 mm/month predicts the presence of adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB436.
35. Oza V, Sklaw B, Cronley K, Li F, Park J, Thomas J, et al. Risk of adenocarcinoma in resected intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with involvement of the main pancreatic duct. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-807-8.
36. Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Sugimoto H, Sumi H, et al. The importance of Ce-EUS (contrast enhanced EUS) for the detection of malignancy related findings reconsideration of new international consensus guidelines for IPMN/MCN. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB440.
37. Konno N, Takagi T, Hikichi T, Sato M, Suzuki R, Watanabe K, et al. Usefulness of contrast enhanced endoscopic ultrasound for assessing mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB442.
38. Moyer M, Sharzeni S, Dye C, El-Deiry W, McGarrity T, Mathew A. The CHARM trial (Chemotherapy for ablation and resolution of mucinous pancreatic cysts): the initial pilot study for the prospective, randomized, double-blind, single-center clinical trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;79 Suppl:AB418.