



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances en tumores pancreáticos

José Lariño Noia

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, 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. Apenas existen avances terapéuticos en los últimos años, por lo que la mayor parte del esfuerzo se centra en tratar de diagnosticar la enfermedad en un estadio precoz. En este sentido, la ultrasonografía endoscópica y diferentes herramientas asociadas a esta, como la elastografía o el uso de contrastes intravenosos, continúan siendo la piedra angular en el diagnóstico diferencial. Los tumores quísticos del páncreas, en especial el tumor papilar mucinoso intraductal, con su conocido potencial de malignidad, inundan de trabajos esta última edición de la Digestive Disease Week. Además de incidir en los problemas para su caracterización preoperatoria, tanto por la evaluación citológica por ultrasonografía endoscópica, incluso con la presencia de patólogo “en la sala”, como por el estudio de marcadores intraquísticos, se potencia el papel de otras técnicas como la endomicroscopia láser confocal o el uso de contrastes intravenosos para la caracterización del nódulo mural. Abundan los trabajos acerca de la historia natural del tumor papilar mucinoso intraductal, que en mayor medida validan el espíritu, cada vez más conservador, de las recientes guías internacionales de Fukuoka. Ciertos aspectos, como las comorbilidades, a la hora de considerar la cirugía o el ritmo de crecimiento de la neoplasia se ponen de relieve. En el campo del tratamiento comienza a tomar relevancia, en casos concretos, la inyección mediante ultrasonografía endoscópica de gemcitabina y paclitaxel sin necesidad de alcohol como tratamiento ablativo de las neoplasias quísticas mucinosas

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pancreatic cancer;
Pancreatic cystic
tumours
Endoscopic ultrasound;
Intraductal papillary
mucinous tumours

Latest advances in pancreatic tumours

Abstract Pancreatic cancer continues to have an extremely poor prognosis. There have been hardly any therapeutic advances in the last few years and consequently attention is focussed on early diagnosis. In this regard, endoscopic ultrasonography and several associated techniques, such as elastography or the use of intravenous contrast agents, continue to be the cornerstone of differential diagnosis. In the latest Digestive Diseases Week, numerous presentations were made on cystic pancreatic tumours, especially intraductal papillary mucinous tumours, with their well-known potential for malignant trans-

formation. In addition to the problems of the preoperative characterization of these entities, by both endoscopic ultrasound cytological evaluation-even with the presence of an on-site pathologist-and by intracystic markers, the role of other techniques was also mentioned, such as confocal laser endomicroscopy or the use of intravenous contrast agents to characterize the wall nodule. There were numerous studies on the natural history of intraductal papillary mucinous tumours, which mainly supported the increasingly conservative approach adopted by the recent Fukuoka international guidelines. Certain aspects were highlighted, such as comorbidities, when considering surgery, or the growth rate of the tumour. In treatment, endoscopic ultrasound-guided injection of gemcitabine and paclitaxel, without the need for alcohol as an ablative treatment of mucinous cystic tumours, is gaining ground in specific cases.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de páncreas (CP) representa la quinta causa de muerte por cáncer en España y Europa. Según los últimos datos de incidencia publicados por la agencia GLOBOCAN¹, agencia internacional para la investigación sobre el cáncer adscrita a la Organización Mundial de la Salud, en 2012 se diagnosticaron en España 6.367 casos de CP y ese mismo año fallecieron 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. Considerando que la mayor parte de los casos se diagnostican en estadios avanzados, en los que no se puede aplicar un tratamiento curativo, así como las escasas terapias existentes en la actualidad, cobra especial relevancia el diagnóstico precoz de la enfermedad. En este sentido, en los últimos años, tras el descubrimiento del tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI) y la clara asociación de las neoplasias quísticas mucinosas con el CP, han surgido infinidad de artículos y trabajos que hacen referencia a este tipo de neoplasia, a la búsqueda de factores predictivos de malignidad, de métodos que nos permiten identificarla, a la evaluación de su historia natural y a terapias alternativas a la cirugía para su tratamiento. Hasta tal punto es así que los tumores quísticos de páncreas, en especial el TPMI, superan ya con holgura en número los trabajos presentados en esta última edición de la Digestive Disease Week (DDW) en relación con el CP.

Durante el último congreso de la DDW, que tuvo lugar en Washington DC (Estados Unidos), se presentaron los últimos avances para el mejor conocimiento y manejo de los tumores pancreáticos. En esta revisión, nos centraremos inicialmente en el CP (es decir, en el adenocarcinoma pancreático, por lo que los tumores neuroendocrinos quedan excluidos), para posteriormente hacer referencia al campo de los tumores quísticos de páncreas, fundamentalmente el TPMI, y focalizándonos en trabajos basados en investigación clínica.

Cáncer de páncreas

Optimizando el pronóstico: ¿listos para el cribado?

A pesar de las medidas preventivas generales, fundamentalmente evitar el consumo de tabaco así como la mejora en

las técnicas de imagen, el pronóstico del CP no ha mejorado sustancialmente en relación con otros tipos de neoplasias. Tanto es así, que haciendo referencia a un trabajo presentado en forma de póster en el que se evaluaba la supervivencia tras cirugía pancreática (duodenopancreatectomía cefálica) por CP en 2 periodos distintos: período 1 (1999-2005) y período 2 (2006-2012), no se objetivaban diferencias significativas en cuanto a supervivencia (18 frente a 21 meses de mediana de supervivencia; $p = 0,83$), y se concluye la necesidad de mejorar las terapias sistémicas de la enfermedad³.

Por este motivo, en los últimos años se ha tratado de optimizar el pronóstico del CP tratando de diagnosticar a los pacientes cuando no presentan síntomas: el cribado, de forma similar a lo que se realiza en otras neoplasias. Si bien es cierto que por multitud de razones (que no se pueden exponer por falta de espacio), no es asumible el cribado poblacional a día de hoy, se ha intentado identificar grupos de riesgo sobre los que realizar un “cribado selectivo” de la enfermedad. En este sentido, y continuando en la línea de trabajos ya publicados⁴, McCarthy et al⁵ tratan de identificar lesiones precursoras en sujetos de alto riesgo, aquellos con riesgo genético para CP y que se agrupan en: CP familiar (3 o más familiares afectados o 2 de primer grado), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de múltiple melanoma mola familiar atípico, mutaciones en el *SPINK 1* y *PRSS1*, mutaciones en el *BRCA 1* o 2 en familiares de pacientes con CP, empleando como métodos de cribado la ecoendoscopia (USE) y la resonancia magnética (CPRM/RM). En un grupo final de 23 sujetos sometidos a cribado, en 17 de ellos (74%) se identificó algún tipo de patología por alguna de las 2 técnicas, desde quistes pancreáticos, datos de pancreatitis crónica, hasta una lesión sólida de 2 cm que se diagnosticó tras cirugía de adenocarcinoma. A destacar que a este último paciente se le había realizado una CPRM/RM 14 meses antes en la que no se objetivaba anomalía alguna. La conclusión es que los hallazgos patológicos en pacientes de alto riesgo son muy frecuentes, pero probablemente haya que mejorar los métodos de cribado actuales.

Avances diagnósticos

En el campo del diagnóstico diferencial, la ultrasonografía endoscópica (USE) y las herramientas asociadas a esta, que se comentarán más adelante, continúan siendo el centro de todos los trabajos presentados. De hecho se presenta un

metaanálisis⁶ en el que se evalúa la utilidad de una USE en sujetos con sospecha clínica de CP que presentan un estudio de tomografía computarizada (TC) previo negativo. Se agrupan finalmente 4 trabajos y en este campo se evidencia una sensibilidad para la USE del 87% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,52-0,89) y una especificidad del 56% (IC del 95%, 40-71); por tanto, se sugiere firmemente la necesidad de realizar una USE, aun cuando la TC no evidencia masa pancreática, cuando existe la sospecha de CP.

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 elastografía ecoendoscópica (EE)⁷, sobre todo en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas pancreáticas.

Los CE-USE evalúan la microvascularización de un tejido o lesión y sobre la base de determinados patrones de captación se infiere un determinado tipo de lesión (p. ej., patrón hipocaptante = adenocarcinoma). Por lo tanto, se estima un tipo de lesión sobre la base de una interpretación subjetiva que se realiza de la imagen, lo cual conlleva diferentes problemas en cuanto a la variabilidad interobservador⁸. En los últimos años han aparecido diferentes *softwares* asociados a los equipos de ecografía que permiten una cuantificación del contraste (fig. 1), esto es, medir diferentes parámetros (tales como la intensidad de base-BI, el pico de intensidad-PI, el tiempo en alcanzar este pico-TTP, la ganancia de intensidad-IG, la intensidad a los 60 s-I60 y la tasa de reducción del contraste-RR), que se agrupan en lo que se llama *time intensity curve* (TIC), que lo que en definitiva permite es aportar valores numéricos a determinados patrones de captación y según estos valores concretar qué tipo de lesión sólida se está afrontando (p. ej., un adenocarcinoma frente

a una tumoración neuroendocrina o una lesión inflamatoria). Según esto, Omoto et al⁹ evalúan a 76 pacientes consecutivos con lesiones sólidas de páncreas a los que les realizan estudio de CE-EUS (empleando Sonazoid®) y análisis TIC empleando como patrón oro la pieza quirúrgica (de estos, 41 resultaron CP, 14 lesiones inflamatorias, 14 tumores neuroendocrinos y 7 otros tipos). Tras realizar un análisis de curvas ROC y establecer puntos de corte óptimos para las diferentes variables, y sin “inundar” al lector con múltiples cifras, establecen que el CP exhibe patrones de captación diferenciados en el análisis TIC frente al resto de las lesiones y que empleando este análisis cuantitativo se podría obviar el factor experiencia del profesional que realiza el procedimiento.

La EE estudia mediante una determinada gama de colores (azul y verde, predominantemente) que aparecen sobreimpuestos 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). De igual forma a lo que sucede con el uso de CE, la evaluación cualitativa presenta un claro sesgo de subjetividad de quien realiza el procedimiento. Por ello, los *softwares* de EE reciente incorporan la posibilidad de realizar una “cuantificación” de la elastografía, que en líneas generales supone aportar un valor numérico concreto a una determinada distribución de colores, asociando este valor a un determinado grado de elasticidad que oriente a un tipo concreto de lesión pancreática. Hay 2 métodos para la cuantificación: el *strain ratio* (SR) y el análisis por histogramas (HHA) (fig. 2). De los trabajos presentados de elastografía cuantitativa hay que destacar el de nuestro grupo¹⁰, que de forma prospectiva compara 162 pacientes consecutivos con lesiones sólidas de páncreas evaluados por estos 2 métodos. Empleando como patrón oro la pieza quirúrgica, el resultado de la biopsia por



Figura 1 Análisis cuantitativo del uso de contrastes intravenosos asociados a la ecoendoscopia (CE-USE) en lesiones sólidas pancreáticas.

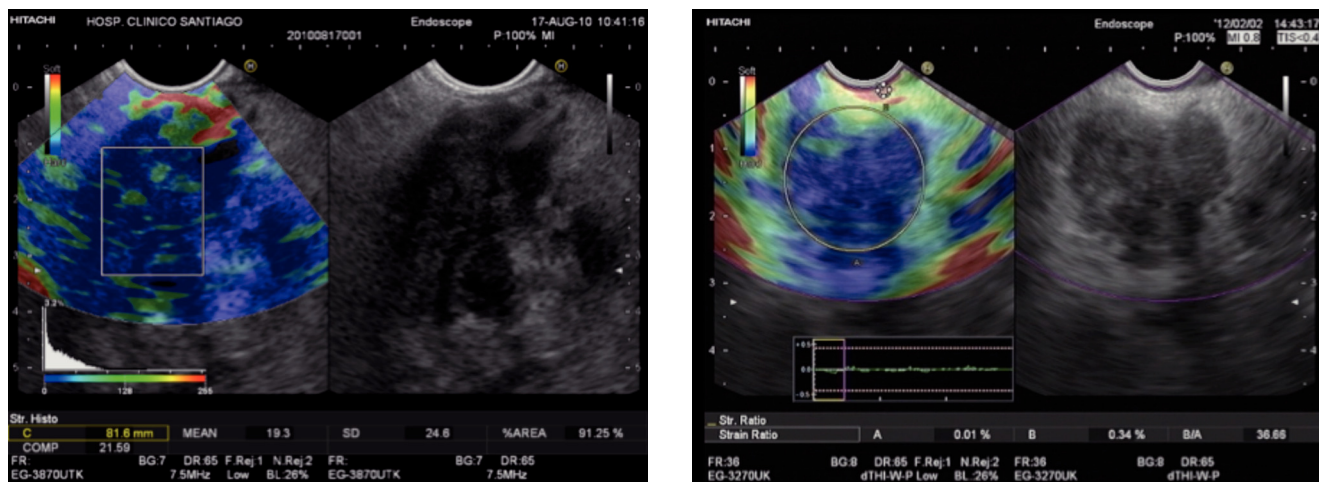


Figura 2 Elastografía cuantitativa: análisis por histogramas (HHA-izquierda) frente a cociente de elasticidad (SR-derecha).

USE o bien el seguimiento a 12 meses y tras cálculo de la eficacia diagnóstica mediante curvas ROC se obtienen los siguientes resultados: HHA, 84,42 (76,4-92,45) en lesiones benignas frente a 26,33 (24,7-28) en lesiones malignas ($p < 0,001$), y SR, 8,73 (5,21-12,2) en lesiones benignas frente a 43,9 (37,8-50) en lesiones malignas ($p < 0,001$). La sensibilidad y especificidad del SR en diagnosticar malignidad fue del 100 y el 92,1% (punto de corte 9,74; AUC = 0,942; IC del 95%, 0,88-1), y para el HHA del 100 y el 92% (punto de corte 62; AUC = 0,961; IC del 95%, 0,91-1), respectivamente.

Tumores quísticos de páncreas

Importancia del problema

Existe una auténtica “epidemia” de lesiones quísticas pancreáticas en la actualidad dada la disponibilidad y mejora de las técnicas de imagen. El hecho de que puedan aparecer en población asintomática y que muchas de ellas, a día de hoy, se consideren TPMI (con conocido potencial de malignidad) ha hecho que en los últimos años el estudio de este tipo de lesiones haya relegado al CP en cuanto a número y relevancia de los trabajos presentados.

A los estudios ya publicados¹¹ que establecían una prevalencia de lesiones quísticas en población asintomática del 2,4%, se suman varios trabajos presentados en forma de póster, entre los que destaca el presentado por Mizuno et al¹², en el que se evalúa la prevalencia de lesiones quísticas y en especial de TPMI en población general sometida a un “chequeo” médico mediante RM abdominal. En un período comprendido entre 2006 y 2013 se evaluó a 5.296 sujetos y se encontró un 13,7% de lesiones quísticas pancreáticas y, en particular, lesiones compatibles con TPMI en un 7,4%. Este hecho debería hacernos reflexionar sobre el impacto que estas cifras pueden tener en nuestro sistema de salud y la necesidad de establecer una racionalización de los métodos de diagnóstico y seguimiento de estos sujetos.

El diagnóstico diferencial: ¿es posible un diagnóstico preoperatorio?

Uno de los principales problemas a la hora de abordar una lesión quística pancreática es alcanzar un diagnóstico

preoperatorio certero. A pesar de los avances en las técnicas de imagen, las características morfológicas por sí mismas no permiten, en la mayoría de los casos, un diagnóstico definitivo. El papel de la evaluación citológica por USE se encuentra también limitado por la ausencia de celularidad habitual de las muestras, que provoca que el rendimiento citológico sea bastante pobre¹³. De los marcadores intraquísticos, el más evaluado ha sido el antígeno carcinoma embrionario (CEA), que ha mostrado a determinado punto de corte un buen rendimiento diagnóstico en la identificación de neoplasias quísticas mucinosas¹⁴.

Haciendo referencia a todo esto se han presentado 2 comunicaciones orales^{15,16}. En la primera de ellas¹⁵ se evaluó la eficacia diagnóstica de la citología por USE, el CEA y la amilasa intraquística en un registro multicéntrico internacional de pacientes para el diagnóstico de TPMI. En un período comprendido entre 1997 y 2014 se incluyeron 1.167 pacientes con diagnóstico clínico de TPMI; de ellos 237 fueron intervenidos y en 180 se les había realizado USE con punción preoperatoria. Para diferenciar TPMI benignos de malignos, el análisis citológico mostró una alta especificidad (88%), pero una baja sensibilidad (39%), con un valor predictivo positivo del 76%, un valor predictivo negativo del 60% y una eficacia del 64%. Para diferenciar TPMI de neoplasias quísticas no mucinosas, el CEA tiene un valor medio de 525,5 ng/ml en los TPMI ($n = 78$) frente a 9,7 ng/ml en los quistes no mucinosos ($n = 6$). El punto de corte óptimo para esta distinción es de 129 ng/ml, en donde la sensibilidad es del 76,9% y la especificidad del 83,3%, con un valor predictivo positivo del 95,9% y un valor predictivo negativo del 41,9%. A pesar de las diferencias existentes en los valores de amilasa en los TPMI frente a los cistoadenomas mucinosos, este test muestra una pobre eficacia global mostrando un área bajo la curva (AUC) de 0,65. Lo mismo sucede en la amilasa en la diferenciación de lesiones mucinosas frente a las no mucinosas (AUC de 0,25). Por lo tanto, este estudio viene a confirmar el limitado papel de la citología para diagnosticar TPMI por su baja sensibilidad y el modesto papel del CEA para diferenciar lesiones mucinosas frente a las no mucinosas, mientras que la amilasa no muestra ninguna ventaja en este campo. En el segundo de ellos¹⁶ se hace referencia a lo

que sucede con los pacientes con un valor de CEA intraquístico “indeterminado”, que se considera entre 5 y 200 ng/ml. Mediante un estudio multicéntrico retrospectivo se evalúan 2.385 casos en los que se realiza USE-PAAF en lesiones quísticas pancreáticas, de las que 1.141 (47,6%) tienen valores de CEA < 200 ng/ml. Lo que se observa es que un total de 185 pacientes (16,2%) que presentaban valores de CEA < 200 ng/ml fueron diagnosticados de una lesión mucinosa o tenían una citología positiva para malignidad. La conclusión de este trabajo, en línea con lo que se viene constatando en los últimos años, es que el punto de corte de 200 ng/ml (considerado como óptimo hasta hace poco tiempo) es subóptimo y no se debe emplear en la toma de decisiones clínicas.

De las herramientas asociadas a la USE para caracterizar las lesiones quísticas pancreáticas, la que más evolución ha tenido en los últimos años es la endomicroscopia láser confocal, que permite una evaluación “in vivo”, en tiempo real y microscópica de la superficie interna del quiste, y así poder determinar el tipo de lesión/tumor quístico que se está afrontando¹⁷. Se presentan 2 trabajos^{18,19} en forma de póster, que vienen a incidir en determinadas características endomicroscópicas de las diferentes lesiones quísticas y que proporcionan una cada vez más robusta evidencia científica que apoya su uso y que amplían su validación no solo a los TPML y cistoadenomas serosos, sino también a los seudoquistes¹⁹.

El uso de contrastes asociados a la ecoendoscopia (CE-USE) no se limita solo al campo del diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas pancreáticas. En la diferenciación del “auténtico” nódulo mural (considerado como factor de riesgo para el desarrollo de malignidad en los TPML, como se mencionará más adelante) se ha evidenciado de utilidad, al demostrar la captación vascular de este frente a la mucina, que es típicamente avascular. En este sentido destaca el trabajo de Tang et al²⁰, en el que mediante el uso de contraste intravenoso (Sonovue®) son capaces de diferenciar por los patrones de captación el cistoadenoma seroso típico de otras neoplasias quísticas de aspecto sólido, así como identificar el 100% de nódulos murales en el contexto de TPML de rama lateral, si bien es cierto que con un pequeño tamaño muestral.

Finalmente, considerando el bajo rendimiento de la citología por USE en el diagnóstico preoperatorio de las distintas lesiones quísticas pancreáticas, se plantea si la presencia del citopatólogo “en la sala” podría mejorar este rendimiento. Así, se presenta un trabajo²¹ en el que se eva-

lúan 100 punciones de lesiones quísticas pancreáticas, 46 con evaluación in situ y 54 sin patólogo (comparación no prospectiva, sino empleando una cohorte histórica), en el que no se evidencian diferencias en tener o no el patólogo “en la sala”, ni para el rendimiento diagnóstico global ($p = 0,30$) ni en el número de muestras no diagnósticas ($p = 0,69$). El trabajo concluye además que el rendimiento diagnóstico global (con o sin patólogo presente), como se ha dicho previamente, es muy bajo.

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 (o criterios de Fukuoka) 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 ayuden a tomar decisiones en el manejo de las neoplasias quísticas mucinosas (cistoadenomas mucinosos y TPML). Las guías²² establecen 2 tipos de características: los *worrisome features* (o hechos preocupantes) y los *high risk stigmata* (o estigmas de alto riesgo) (tabla 1), y en función de la ausencia o presencia de estos sugieren un determinado algoritmo diagnóstico-terapéutico. Recientemente se han publicado las guías de la American Gastroenterological Association (AGA) sobre el manejo de lesiones quísticas asintomáticas²³, que quedan fuera de la evaluación en este congreso dado que la publicación es del mes anterior a la celebración de la DDW, pero que en líneas generales inciden en el carácter conservador de las guías de Fukuoka con relación a las guías previas de 2006.

La mayor parte de los trabajos presentados van en la línea de validar los criterios de Fukuoka o bien de estudiar otros factores de riesgo en el desarrollo de malignidad de los TPML, así como de estudiar diversas características clínicas de los pacientes portadores de estas neoplasias y su relevancia en la historia natural de la enfermedad.

Por curioso merece la pena destacar el trabajo de Crippa et al²⁴, presentado como comunicación oral, en el que se evalúa qué sucede con los pacientes con un TPML que cumplen criterios de resección según las guías, pero que no llegan a operarse, y los factores relacionados con la supervivencia. De forma retrospectiva y multicéntrica se incluyen 260 pacientes (151 TPML de rama lateral y 109 TPML de rama principal), con una mediana de seguimiento de 51 meses. La supervivencia global a 5 años es del 80,4% y la supervivencia relacionada con la enfermedad del 89,9%. Se advier-

Tabla 1 Características morfológicas de las lesiones quísticas pancreáticas según las guías internacionales Fukuoka 2012 (criterios revisados de Sendai)

<i>Worrisome features</i> (hechos preocupantes)	<i>High-risk stigmata</i> (estigmas de alto riesgo)
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	

Tabla 2 Rendimiento diagnóstico de las tasas de crecimiento y crecimiento total de los TPML de rama lateral para predecir carcinoma invasivo

	Sensibilidad, %	Especificidad, %	Valor predictivo positivo, %	Valor predictivo negativo, %	Eficacia, %
2 mm/año tasa de crecimiento	78	90	18	99	88
5 mm/año tasa de crecimiento	56	97	36	99	95
10 mm total crecimiento	100	95	40	100	95

te una supervivencia inferior en los pacientes con TPML de rama principal frente a rama lateral (el 72,4 frente al 85,9%; $p = 0,002$) y los que presentan *estigmas de alto riesgo* frente a *hechos preocupantes* (el 60,7 frente al 96%; $p < 0,0001$). Además de resaltar la buena supervivencia global de los TPML en general, incluso los que requerirían cirugía y no se operan, se concluye que el riesgo de muerte relacionada con el TPML es 10 veces mayor en pacientes con estigmas de alto riesgo frente a los que tienen hechos preocupantes (el 40 frente al 4%).

En la línea de trabajos similares presentados en ediciones anteriores, destaca la comunicación oral de Kwong et al²⁵, en la que se evaluó si el ritmo de crecimiento supone un factor de riesgo para el desarrollo de malignidad en los TPML de rama lateral. Se estudiaron de forma retrospectiva 256 pacientes con sospecha clínica de TPML de rama lateral sin estigmas de alto riesgo ni hechos preocupantes durante un período de 56 meses. Lo que se objetivó es que los TPML de rama lateral malignos crecían a un ritmo superior que los TPML benignos (18,6 frente a 0,8 mm/año; $p = 0,05$). Los TPML de rama lateral que crecen entre 2 y 5 mm/año se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de malignidad, con una *hazard ratio* (HR) de 11,4 (IC del 95%, 2,2-58,6), si se comparan con los sujetos en los que crecen menos de 2 mm/año ($p = 0,004$). Los TPML que crecen a un ritmo superior a los 5 mm/año tienen una HR de 19,5 (IC del 95%, 2,4-157,8; $p = 0,005$). En la tabla 2 aparecen reflejados la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y la eficacia de las diversas tasas de crecimiento para el desarrollo de malignidad. La conclusión es clara: no solo importa el tamaño inicial; algo que crece rápido tiene más probabilidades de convertirse en algo malo, hecho por otra parte que no aparece claramente reflejado en las guías.

Tratando de validar los criterios de Fukuoka se presentó como comunicación oral²⁶ una revisión prospectiva de una base de datos de 364 pacientes con TPML de rama lateral (135 resecados), que evaluó la relación entre los estigmas de alto riesgo y los hechos preocupantes con la presencia de malignidad en la pieza quirúrgica. La presencia de una dilatación del Wirsung entre 5-9 mm en la TC o RM se asoció con mayor probabilidad de malignidad, con una sensibilidad del 44%, una especificidad del 81% y una eficacia del 78%. Basado en los hallazgos de la USE-punción, los nódulos murales, la sospecha de afectación del conducto pancreático principal y la citología sospechosa/positiva para malignidad, se detectaron más frecuentemente en lesiones malignas, con sensibilidad, especificidad y eficacia del 33/94/86%, 42/91/83% y 33/91/82%, respectivamente. Usando un análisis de Kaplan-Meier, los pacientes con lesiones malignas

tenían mayor riesgo de recurrencia durante el período de seguimiento medio de 131 meses ($p < 0,01$). Realmente, este trabajo valida en gran parte los signos de alarma de las guías de Fukuoka. De forma parecida, Mukewar et al²⁷ tratan de ver qué sucede con los pacientes con TPML de rama lateral que son negativos para estigmas de alto riesgo o hechos preocupantes y se observa la posibilidad de padecer un efecto adverso a 3 y 5 años, el desarrollo de signos de alarma, de la necesidad de cirugía pancreática y/o de CP. De una base de datos inicial de 766 pacientes, finalmente cumplían los criterios de inclusión 287 y además se realizó un análisis de los eventos adversos por subgrupos en función del diámetro mayor del quiste (< 1 , 1-2 y 2-3 cm). De los 287 pacientes, 121 tenían un quiste < 1 cm, 133 entre 1-2 cm y 33 entre 2-3 cm, con una mediana de seguimiento de 4,8 años (1 a 14,2). La probabilidad de desarrollar hechos preocupantes o estigmas de alto riesgo, cirugía pancreática por la lesión quística o CP fue del 8,2, 1,4 y 1,4%, respectivamente, para quistes < 1 cm; del 2,9, 0 y 0% para quistes de entre 1-2 cm, y del 42,9, 4,8 y 0% para quistes de entre 2-3 cm a los 5 años. Este estudio, al igual que el comentado previamente, viene también a validar el uso de los criterios de Fukuoka, al evidenciar que la ausencia de signos de alarma en lesiones sospechosas de TPML conlleva una tasa extremadamente baja de desarrollo de CP o de requerimientos de cirugía pancreática.

Interesante es también el trabajo de Sahora et al²⁸, en el que se evalúa la importancia de las comorbilidades (según el índice de comorbilidades de Charlson-CACI) a la hora de indicar una cirugía pancreática por TPML. Para ello revisan su base de datos de 725 pacientes, de los cuales un 55% fue resecado. Tras una mediana de seguimiento de 5 años (1-19 años), 177 (24%) habían fallecido, el 55% en los primeros 5 años. La muerte no estaba relacionada con desarrollo de cáncer-TPML en el 78% de ellos. La mediana de supervivencia (muerte no relacionada con TPML-cáncer) en todos los pacientes con CACI > 7 era de 43 meses comparada con la mediana de supervivencia en pacientes operados por TPML-cáncer de 57 meses. En el análisis de regresión logística, la posibilidad de fallecer sin relación con el TPML-cáncer en sujetos con un CACI > 7 era de 11 veces. Lo que viene a concluir este trabajo es que los TPML son tumores propios de gente mayor y habitualmente con múltiples comorbilidades, por lo que se debe ser muy cauto a la hora de indicar la cirugía. En pacientes con importantes comorbilidades, este riesgo muchas veces excede el riesgo de desarrollo/progresión a cáncer del TPML y su mortalidad relacionada y, por lo tanto, podrían no beneficiarse de ninguna cirugía pancreática ni programa de vigilancia.

Tabla 3 CHARM trial. Resultados en la reducción del tamaño del quiste y presencia de complicaciones

	% reducción quiste 3 meses	% reducción quiste 6 meses	Respuesta completa tras 6 meses (%)	Respuesta completa tras 12 meses (%)	Complicaciones mayores (%)	Complicaciones menores (%)
Alcohol	74	91	3/5 (60)	3/4 (75)	1/10 (10)	3/10 (30)
Sin alcohol	81	90	3/5 (60)	3/4 (75)	0/12 (0)	0/10 (0)
Ambos grupos	77,5	90,5	6/10 (60)	6/8 (75)	1/22 (4,5)	3/22 (14)

Inciendiando en el manejo conservador de los TPML, en concordancia con las últimas guías publicadas, destacan también varios trabajos a los que se hace referencia a continuación. En el primero de ellos²⁹ se realizó un análisis retrospectivo de 136 TPML de “alto riesgo” (el cual incluye TPML de rama principal, mixtos y TPML de rama lateral con nódulos murales, dilatación del Wirsung > 10 mm e ictericia obstructiva) (41 no operados frente a 95 operados). La mortalidad tras un seguimiento medio de 36 meses no difirió entre los que se operaron o no desde el diagnóstico de TPML de alto riesgo. La presencia de síntomas ($p = 0,018$) y el tamaño > 2 cm ($p = 0,011$) fueron factores de riesgo de progresión en el análisis univariante. Los autores concluyeron que la observación es incluso una alternativa a pesar de presentar signos de “alto riesgo”, particularmente en quistes < 2 cm. De forma similar destacan finalmente 2 trabajos^{30,31}, en los que se sugiere que es posible la observación de los TPML de rama lateral con diámetro > 30 mm, con una vigilancia cuidadosa mediante pruebas de imagen, y de los TPML de rama lateral con nódulos murales cuando estos son < 6 mm visualizados por ecoendoscopia.

Terapias alternativas a la cirugía

El tratamiento habitual para los TPML de rama principal, mixtos y TPML de rama lateral con signos de alarma es el quirúrgico. Como se ha mencionado con anterioridad, los TPML son tumores propios de gente de edad avanzada y, en muchas ocasiones, con importantes comorbilidades que complican la realización de una pancreatomectomía por la importante morbilidad asociada a este acto quirúrgico. Por ello, en los últimos años se han evaluado distintos tratamientos alternativos, fundamentalmente basados en la inyección de sustancias mediante ecoendoscopia.

La inyección de sustancias mediante ecoendoscopia (USE-inyección) se ha evaluado en la última década como tratamiento ablativo de las neoplasias mucinosas (cistoadenomas mucinosos y TPML de rama lateral). De las sustancias comúnmente empleadas destacan el alcohol y el paclitaxel. A este respecto destaca la presentación de 2 trabajos en forma de comunicación oral que se detallan a continuación. En el primero de ellos³² se evaluó de forma prospectiva la USE-inyección de alcohol en 23 pacientes con cistoadenomas mucinosos y TPML de rama lateral > 1 cm, se realizaron pruebas de imagen a los 6 y 12 meses y se consideró éxito de tratamiento la reducción en un 80% del volumen del quiste. El tratamiento finalmente fue efectivo en 12 pacientes (52%) y se observó una completa resolución del quiste en tan solo 2 pacientes, con un 9% de tasa de complicaciones. Con estos resultados, los autores concluyen que

esta técnica no es lo suficientemente efectiva para que pueda ser ampliamente utilizada. El segundo trabajo es el CHARM trial³³, estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, continuación del presentado en este mismo congreso hace 1 año, en el que se evalúa a 22 pacientes con neoplasias quísticas mucinosas de 1-5 cm y a los que se aleatoriza: grupo 1, USE-inyección de alcohol + un cóctel de gemcitabina y paclitaxel; grupo 2, inyección de gemcitabina y paclitaxel + salino (libre de alcohol). Tras la realización de pruebas consecutivas de imagen y considerando como variable principal la reducción global del tamaño del quiste, los resultados se reflejan en la tabla 3. Lo que se deduce de este trabajo es que el alcohol no parece ser necesario para la ablación por USE de neoplasias quísticas mucinosas, sino que además conlleva un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones (tabla 3).

Conclusiones

El CP constituye una enfermedad letal, con un pronóstico ominoso y supervivencias marginales a 5 años. Apenas hay avances en el campo del tratamiento, por lo que la mejora en el pronóstico se centra en tratar de detectarlo precozmente mediante programas de cribado a grupos de alto riesgo. En el campo del diagnóstico, la USE continúa siendo el pilar fundamental y se emplean herramientas asociadas a esta como la elastografía y el uso de contrastes intravenosos para el diagnóstico diferencial con otras entidades. En los últimos años se ha objetivado un número cada vez mayor de trabajos acerca de los tumores quísticos pancreáticos, fundamentalmente del TPML, conocida lesión premaligna precursora del CP, que gracias a la mejora en las técnicas de imagen se diagnostica cada vez más de forma incidental. Su manejo se basa en las guías internacionales de 2012 (criterios de Fukuoka) y las recientemente publicadas de la AGA de 2015 (a las que no se hace mención). Estas guías establecen un manejo más conservador con respecto a las guías de Sendai de 2006 y, de hecho, la mayor parte de trabajos presentados sobre TPML de rama lateral acerca de su historia natural validan los resultados de las guías. De hecho, se hace hincapié en la importancia de las comorbilidades a la hora de valorar un acto quirúrgico, dado el carácter indolente de muchas lesiones hasta ahora consideradas de mayor agresividad, e incluso se especula con la posibilidad de un abordaje conservador en algunos casos con lesiones que presentan signos de alarma. El ritmo de crecimiento de la lesión (a pesar de no estar especificado por las guías) parece también

constituir un factor de riesgo de progresión a malignidad. En cuanto al diagnóstico diferencial de las diferentes lesiones quísticas, se vuelve a confirmar el escaso valor de la citología por USE, lo mismo con la presencia del patólogo “en la sala” para mejorar el rendimiento diagnóstico en este campo, se cuestiona el límite del CEA intraquístico en la diferenciación de las lesiones mucinosas (probablemente muy inferior al hasta ahora considerado de 193 ng/ml) y se potencia el papel de la endomicroscopia láser confocal para la caracterización de las distintas lesiones. Finalmente, en el campo de la terapéutica, como alternativa a la cirugía, se postula la inyección, en casos seleccionados, mediante USE, de un cóctel de gemcitabina + paclitaxel; así se evitan los efectos adversos del alcohol y se mantiene la capacidad ablativa sobre la neoplasia.

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. Salem A, Alfi M, Winslow E, Cho C, Weber S. Has survival following pancreaticoduodenectomy for pancreas adenocarcinoma improved over time? Poster presentation Mo1655. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
4. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62:339-47.
5. McCarthy S, Hosmer A, Scheiman J, Raymond V, Kwon R, Stoffel E. Prevalent and incident lesions identified with pancreatic cancer screening in high risk individuals. Oral communication 1033. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
6. Krishna S, Rao B, Hinton A, Blaszczyk A, Conwell D, Hart P. Endoscopic Ultrasound for diagnosing pancreatic cancer in the absence of a definitive mass on multidetector CT: A meta-analysis. Poster presentation Tu1681. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
7. Iglesias-García J, Lariño-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.
8. Fusaroli P, Kypraios D, Mancino MG, Spada A, Benini MC, Bianchi M, et al. Interobserver agreement in contrast harmonic endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1063-9.
9. Omoto S, Kitano M, Kudo M. Quantitative perfusion analysis with contrast enhanced harmonic EUS in pancreatic tumors. Poster presentation Tu1664. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
10. Lariño J, Iglesias-García J, Abdulkader I, Domínguez-Muñoz JE. Quantifying endoscopic ultrasound (EUS) - guided elastography for the differential diagnosis of solid pancreatic masses: Hue Histogram or Strain Ratio? Poster presentation Tu 1662. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
11. De Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, Van Eijck C, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:806-11.
12. Mizuno S, Nakai Y, Yoshikawa T, Takahara N, Hamada S, Miyabayashi K, et al. Prevalence of pancreatic cystic lesions on magnetic resonance imaging: a cross-sectional study of 5296 individuals. Poster presentation Su 1475. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
13. De Jong K, Poley JW, Van Hooft J, Visser M, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy*. 2011;43:585-90.
14. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydio T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126:1330-6.
15. Moris M, Raimondo M, Woodward T, Skinner V, Arcidiacono P, Petrone M, et al. International multicenter IPMN registry: role of EUS-FNA cytology, CEA and amylase in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. Oral communication 102. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
16. Jaiyeola D, Grande D, Wani S, Brauer B, Fukami N, Shah R, et al. Characteristics and outcomes of pancreatic cystic neoplasms with indeterminate CEA levels obtained by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration (EUS-FNA): results of a multicenter study. Oral communication 1038. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
17. Nakai Y, Iwashita T, Park Do H, Samarasekera JB, Lee JG, Chang KJ. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:1204-14.
18. Krishna S, Swanson B, Muscarella P, Bloomston M, Pidlaon V, El-Dika S, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided needle based confocal LASER endomicroscopy (nCLE) for diagnosis of cystic pancreatic lesions (CPLs): implications for management. Poster presentation Mo1461. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
19. Sejpal D, Haluszka O, Gress F, Woods K, George B, Vegesna A. EUS guided needle based confocal LASER endomicroscopy (nCLE): preliminary results from a prospective, multicenter study of pancreatic cystic lesions. Poster presentation Tu1661. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
20. Tang R, Teoh A, Chong C, Chan F, Lau J. Utility of contrast enhanced ultrasound (CE-EUS) in the evaluation of solid-appearing cystic neoplasms and suspected mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas. Poster presentation Tu 1665. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
21. Estrada P, Walker A, Benson M, Gipal D, Pfau P. Cytology with rapid on site examination (ROSE) does not improve diagnostic yield of EUS-FNA of pancreatic cystic lesions. Poster presentation Tu1673. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
22. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12:183-97.
23. Vege S, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819-22.
24. Crippa S, Marchegiani G, Malleo G, Salvia R, Bassi C, Partelli S, et al. Long-term outcomes of IPMNs with consensus guidelines criteria for resection undergoing nonoperative management. Oral communication 43. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
25. Kwong W, Lawson R, Abbas S, Savides T. Rapid growth rates of suspected pancreatic cyst branch duct intraductal papillary

- mucinous neoplasms predict malignancy. Oral communication 45. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
26. Ridditid W, Schmidt M, DeWitt J, Roch A, Stuart J, Sherman S, et al. Management of branched duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single center study to assess predictors of malignancy and recurrence on long term follow-up. Oral communication 106. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
27. Mukewar S, Khanal A, Takahashi N, Vege S, Topazian M, Levy M, et al. Risk for developing adverse outcomes in suspected intraductal papillary mucinous neoplasms without high risk or worrisome features. Oral communication 1035. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
28. Sahora K, Ferrone C, Brugge W, Morales V, Warshaw A, Lillemoe K, et al. Effects of high comorbidity in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: a single center analysis of 725 patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-145.
29. Jang D, Chung K, Lee B, Park J, Lee S, Ryu J, et al. Prognosis of non surgery patients with high risk intraductal papillary mucinous neoplasm. Poster presentation Su1465. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
30. Kubo A. Follow up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with a cyst over 30mm in diameter: a single center experience. Poster presentation Su1472. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
31. Kin T, Maguchi H, Takahasi K, Katanuma A, Osanai M, Yane K, et al. Clinical observation is possible for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms with mural nodules <6mm. Poster presentation Su1471. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
32. Gómez V, Takahasi N, Jones A, Huang Y, Chari AS, Clain J, et al. EUS guided ethanol injection of pancreatic cyst neoplasms: outcomes of a prospective study. Oral communication 103. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.
33. Moyer M, Dye C, Ancrile B, Sharzeni S, Mathew A, McGarrity T, et al. Is alcohol required for effective pancreatic cyst ablation? The prospective randomized CHARM preliminary trial pilot study. Oral communication 104. DDW 2015. Washington, D.C. May 16-19, 2015.