



## 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;  
Ecoendoscopia;  
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 prevenir su aparición y diagnosticar lesiones precursoras. El uso de estatinas como factor preventivo y la implementación de programas de cribado en pacientes de alto riesgo van ganando terreno en este sentido. En el campo del tratamiento se profundiza en el papel de la terapia neoadyuvante en el cáncer de páncreas y en el abordaje multimodal de la enfermedad, con apenas avances en cuanto a terapias novedosas y eficaces. Los tumores quísticos del páncreas, en especial el tumor mucinoso papilar intraductal, con su conocido potencial de malignidad, acaparan la mayor parte de trabajos. La validación de las guías internacionales de Fukuoka 2012 y las muy controvertidas guías AGA 2015 son objeto de múltiples trabajos. Destacan los que evidencian el subóptimo valor predictivo positivo y que cuestionan aspectos muy relevantes de estas, como la discontinuación del seguimiento o los criterios de derivación quirúrgica. Entre los procedimientos diagnósticos destacan la quistoscopia y la endomicroscopia láser confocal, asociadas a la punción guiada por ecoendoscopia, como técnicas más prometedoras por su alta eficacia y valor predictivo negativo a la hora de detectar lesiones quísticas mucinosas. Los trabajos sobre historia natural de los tumores mucinosos papilares intraductales, que nos ayudan a profundizar en su conocimiento y en la búsqueda de factores predictivos de desarrollo de cáncer, también proliferan.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

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

### Latest advances in pancreatic tumours

**Abstract** Pancreatic cancer continues to have a bleak prognosis. Hardly any therapeutic advances have been made in the last few years and consequently most efforts have focused on preventing its development and on diagnosing precursor lesions. In this regard, the use of statins as a preventive factor and the implementation of screening programmes in high-risk patients are gaining ground. In the field of treatment, there is greater focus on the role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer and on a multimodal approach to the disease, with few advances in effective novel therapies. Most studies concerned cystic tumours of the pancreas, especially intraductal mucinous papillary tumour, with its known potential for malignant transformation. Multiple studies were devoted to

Correo electrónico: joselarnoi@outlook.es

validation of the 2012 Fukuoka international guidelines and the highly controversial 2015 AGA guidelines. Notable among these studies were those demonstrating the suboptimal positive predictive value and questioning important aspects of the guidelines, such as discontinuation of follow-up or the criteria for surgical referral. Notable among diagnostic procedures were cystoscopy and endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy as the most promising techniques due to their high efficacy and negative predictive value in detecting mucinous cystic lesions. There were also a large number of studies on the natural history of intraductal papillary mucinous tumours, which help deepen knowledge of these entities and the search for predictive factors of cancer development.

© 2016 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 GLOBOCAN<sup>1</sup>, 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 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 meses<sup>2</sup>, 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 la prevención y el diagnóstico precoz de la enfermedad. En este sentido, en los últimos años, tras el descubrimiento del tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI) 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 permitan identificarla, la evaluación de su historia natural y, finalmente, guías de consenso<sup>3,4</sup> que sirvan de ayuda al médico en la toma compleja de decisiones cuando se afronta este tipo de lesiones.

Durante el último congreso de la Digestive Disease Week (DDW), que tuvo lugar en San Diego (CA, 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 TMPI, y focalizarnos en trabajos basados en investigación clínica.

## Cáncer de páncreas

### Optimizando el pronóstico: ¿existe algo para protegernos?

A pesar de las medidas preventivas generales, así como de la mejoría en las técnicas de imagen, el pronóstico del CP no ha mejorado sustancialmente en relación con otros tipos

de neoplasias. Los factores demográficos y el estilo de vida han sido ampliamente estudiados durante años tratando de buscar algún tipo de correlación que ayudase en la prevención. En la línea de lo conocido se presenta un trabajo en forma de póster<sup>5</sup>, que viene a corroborar el efecto deletéreo del tabaco, de la historia familiar de CP y la diabetes como factores de riesgo para padecer la enfermedad.

Sin embargo, es un grupo de fármacos el que ha emergido con fuerza recientemente como factor de prevención del CP: las estatinas. Estas parecen inhibir el crecimiento tumoral vía estimulación de la apoptosis, inhibición de la angiogénesis y supresión de la invasión metastásica. En este sentido, se presenta como comunicación oral un metaanálisis sobre el impacto de las estatinas en la supervivencia global del CP<sup>6</sup>. Englobando 4 estudios de cohortes retrospectivos y sobre un total de 8.334 pacientes se objetiva un incremento del 10% en la supervivencia (*hazard ratio* [HR]: 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,852-0,948;  $p < 0,001$ ) con la toma de estatinas; destaca la importante heterogeneidad de los estudios y, por tanto, la necesidad de realizar estudios prospectivos aleatorizados para verificar este efecto positivo. Quizás más interesante sea el trabajo comunicado por Archibugi et al<sup>7</sup>, que trata de investigar el posible efecto beneficioso de las estatinas junto a la aspirina a través de un estudio de casos-controles (395 casos y 790 controles). Tras realizar un análisis de regresión logística se confirma que, además de los conocidos factores de riesgo como el tabaco, pancreatitis crónica, historia familiar de CP y diabetes, el uso de estatinas es el único factor preventivo para el desarrollo de CP (*odds ratio* [OR]: 0,63; IC del 95%, 0,44-0,91;  $p = 0,01$ ), y no se muestra ningún efecto beneficioso de la aspirina ni de forma aislada ni en combinación con las estatinas. Similares estudios van en la misma línea y las conclusiones se antojan prometedoras: el uso de estatinas parece actuar como factor protector en el CP.

El mismo grupo presenta un interesante trabajo en el que se analiza el CP en mujeres, que indaga sobre la influencia de determinados factores hormonales<sup>8</sup>. Mediante un estudio de casos-controles (160 casos y 320 controles pareados), en el análisis multivariante se advierte que la edad tardía de inicio de la menopausia (OR: 0,9 por año; IC del 95%, 0,92-1), el uso de terapia hormonal sustitutiva (OR: 0,14; IC del 95%, 0,04-0,49) y el hecho de haber dado a luz 2 hijos (OR: 0,62%; IC del 95%, 0,39-0,98) constituían factores protectores independientes para el desarrollo de CP, sin encontrarse diferencias en cuanto a la nuliparidad, edad de menarquia, historia de abortos ni uso de anticonceptivos

orales. Hay que destacar que, si bien estudios previos habían evaluado diferentes variables asociadas al desarrollo de CP en las mujeres, este es el primer trabajo que evidencia un posible factor protector de la terapia hormonal sustitutiva.

Finalmente, destacar la comunicación oral presentada acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de CP en el contexto de una diabetes mellitus (DB) de reciente aparición (conocido y documentado en múltiples artículos como factor de riesgo para CP). Tomando como referencia una cohorte de pacientes con DB de los últimos 3 años y diagnóstico de CP en el último año, Mansoor et al<sup>9</sup> analizan las variables relacionadas con el desarrollo de CP en esta cohorte. Sobre 2.020 pacientes con CP en el análisis multivariante, los factores relacionados con mayor riesgo de padecer CP en DB de reciente aparición son: ser varón, tener más de 65 años, fumador, bebedor, historia de pancreatitis crónica e infección por virus de la hepatitis B y C; pero, sin embargo, la obesidad no presenta ningún grado de asociación (OR: 0,93; IC del 95%, 0,85-1,01;  $p = 0,0944$ ).

### Optimizando el pronóstico: ¿es posible el cribado del cáncer de páncreas?

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 a grupos de riesgo sobre los que realizar un “cribado selectivo” de la enfermedad. En este sentido se presentan los datos del International CAPS Consortium Registry<sup>10</sup>, que pretende indagar sobre la eficacia del cribado en pacientes de alto riesgo para CP. Incluyen 76 pacientes de “alto riesgo” (el 74% con CP familiar y el 24% portadores de mutaciones de riesgo), 71 de los cuales son sometidos a un tratamiento quirúrgico; 33 de los 71 pacientes operados (47%) tenían CP o displasia de alto grado, adicionalmente se detectaron 7 tumores endocrinos, uno de ellos con metástasis. Ocho de los 22 CP se detectaron en el cribado inicial, mientras que 14 durante el seguimiento. Ocho de los 17 (47%) CP asintomáticos y 15/16 (94%) de las displasias de alto grado detectadas durante la vigilancia continúan vivos en la última visita (mediana 22 meses). Por lo tanto, las conclusiones que se pueden extraer son que hasta el 57% de los individuos de alto riesgo que se operaron presentan lesiones neoplásicas que fueron detectadas mediante un programa de vigilancia. Estos datos constituyen un punto de partida muy importante, de cara a hacer efectivo un programa de cribado en CP, mejorando la selección de los pacientes que se derivan a cirugía, circunstancia que se pone de manifiesto en el metaanálisis de Signoretti et al<sup>11</sup>, en el que la tasa de cribado “exitoso” se sitúa en el 3%, con pacientes que son sometidos a un gran número de cirugías innecesarias.

### Diagnóstico de cáncer de páncreas: ¿algo nuevo?

En el campo del diagnóstico diferencial, la ecoendoscopia (EE) y las herramientas asociadas a esta continúan siendo el

centro de todos los trabajos presentados. De ellas cabe destacar el papel de la punción guiada por EE para alcanzar el diagnóstico definitivo. Uno de los problemas fundamentales es la eficacia de la técnica (sobre todo su valor predictivo negativo [VPN]) cuando no se dispone de un citopatólogo en la sala. Las preguntas clásicas que nos surgen en este contexto suelen ser: ¿cuándo sabemos que el material que obtenemos es suficiente?, ¿cuántos pases debemos realizar para estar seguros? Tratando de responder a esta última cuestión se presenta como comunicación oral un trabajo que intenta definir precisamente el número idóneo de pases, así como los factores relacionados con la eficacia diagnóstica<sup>12</sup>. Para ello se realiza un estudio controlado y aleatorizado en sujetos con masas pancreáticas que se dividen en 2 grupos: las que se puncionan guiadas por EE sin la presencia de patólogo (en este grupo se dan 7 pases) y con la presencia de patólogo (se dan tantos pases como requiera el patólogo). Finalmente se incluyen 239 pacientes y se llega a las siguientes conclusiones: cuando no se dispone de citopatólogo en sala es preciso la realización de al menos 4 pases en masas > 2 cm (ya que es a partir de este número de pases cuando se alcanza una mayor sensibilidad diagnóstica), mientras que si la masa es < 2 cm son necesarios al menos 6 pases. Teniendo en cuenta lo que semejante conclusión supondría en cuestiones de tiempo (¡que en nuestros hospitales públicos es auténtico oro!), lo que también se sugiere es la búsqueda de métodos alternativos de muestreo, por ejemplo mediante el empleo de agujas de histología, ampliamente disponibles en el mercado.

### Factores pronósticos y tratamiento

A diferencia de ediciones anteriores proliferan los estudios acerca de factores relacionados con el pronóstico de la enfermedad. En este punto destaca, por lo novedoso del mismo, el trabajo de Chapman et al<sup>13</sup>, que investiga si la determinación de células tumorales a nivel de la vena porta (obtenidas mediante punción guiada por EE) en sujetos con CP tiene alguna relación pronóstica en cuanto a recurrencia posquirúrgica, supervivencia o respuesta a tratamiento neoadyuvante. De 14 pacientes (es comprensible el bajo número de pacientes que se evalúan dado lo “sorprendente” de esta técnica, de hecho se trata de un estudio piloto de factibilidad y seguridad), 7 eran tumores *borderline* y 7 CP irresecables. Se advirtió una correlación positiva entre el número de células tumorales presentes en la vena porta y el tiempo corto de recurrencia de la enfermedad (lógico, a mayor número de células la recurrencia es más temprana), mientras que el paciente con supervivencia más prolongada era el que menor número de células tumorales portales presentaba. Las conclusiones de este trabajo parecen claras: la determinación de las células tumorales portales proporciona información relevante adicional acerca del riesgo de recurrencia perioperatoria y las posibilidades de supervivencia. Cabe destacar que no se menciona complicación alguna, y eso que los autores introdujeron una aguja de grueso calibre (19G) en un vaso tan importante como la vena porta.

También habría que remarcar el estudio de Cerullo et al<sup>14</sup>, en el que se evalúa el efecto beneficioso de la metformina (por sus propiedades antitumorales) en la supervivencia de pacientes intervenidos por CP. Identificó, en una

base de datos, un total de 284 pacientes intervenidos por CP durante un período de 2 años en tratamiento con metformina; se demuestra una mejoría significativa de la supervivencia empezando a los 18 meses tras la cirugía. De hecho, al realizar un análisis multivariante, el único factor relacionado de forma significativa e independiente con una disminución de la mortalidad fue el uso de este fármaco (HR: 0,71; IC del 95%, 0,58-0,88;  $p < 0,001$ ), frente a la edad y las comorbilidades. Estudios futuros deberán aclarar el supuesto papel beneficioso de la metformina en este campo.

Con el paso de los años, se está implementado cada vez más la neoadyuvancia como parte del tratamiento del CP. En este sentido cabe señalar el estudio presentado por Mirkin et al<sup>15</sup>, en el que se analiza el impacto de la terapia neoadyuvante sobre la supervivencia en pacientes operados de un CP. A través de un análisis retrospectivo de una base de datos en 8 años se evalúan un total de 11.989 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante + cirugía frente a 6.338 que tan solo fueron intervenidos, y concluye que, a pesar de que la mayoría de las personas tras terapia neoadyuvante no modifican su estadio, los pacientes que responden o permanecen en el mismo estadio sí experimentan un beneficio sobre la supervivencia. Otra conclusión relevante es que, en estadios precoces, la terapia neoadyuvante con quimioterapia sola es similar en cuanto a supervivencia frente a la combinación de quimio y radioterapia.

Finalmente, de forma anecdótica (dada la escasez de trabajos en este sentido), cabe destacar, en relación con el tratamiento de la enfermedad, el papel de la ablación por EE mediante el empleo del Nd:YAG (un tipo especial de láser). En un estudio de factibilidad y seguridad, Di Matteo et al<sup>16</sup> analizan el papel de la técnica en CP localmente avanzados tras fallo de la terapia convencional en 7 pacientes, sin objetivarse efectos adversos. La escasez de pacientes incluidos no permite extraer conclusiones acerca de la eficacia real de la técnica, pero sí se intuye un beneficio potencial de este tipo de terapias para el futuro próximo.

## Tumores quísticos de páncreas

### Importancia del problema

Con la mejoría de las técnicas de imagen y la proliferación de los llamados “exámenes de salud”, que incluyen resonancia magnética abdominal, están proliferando en la práctica clínica diaria las lesiones quísticas pancreáticas (LQP) incidentales, camino de convertirse en una auténtica “epidemia” que amenace en traducirse en un problema real de salud pública. Así se puede extraer de la revisión sistemática presentada en forma de póster<sup>17</sup>, en la que se establece una incidencia de LQP en población asintomática de hasta el 11%, y la neoplasia más común es el TMPI, que se incrementa claramente con la edad.

### Validación de las guías internacionales de consenso (Fukuoka 2012 y American Gastroenterological Association - AGA 2015)

Las LQP se dividen en neoplásicas y no-neoplásicas. De entre las primeras, las neoplasias mucinosas son las más rele-

vantes por su frecuencia y conocido potencial de malignización y, por ende, son las que debemos identificar en la práctica clínica y saber manejar, con la finalidad de prevenir el desarrollo de un CP. En este sentido, las guías internacionales de consenso<sup>3</sup> de 2012 (guías de Fukuoka), establecen una serie de características morfológicas de alto riesgo que ayudan al médico en la toma de decisiones cuando se enfrenta a una LQP con sospecha de origen mucinoso (conocidos como criterios de Fukuoka), y que incluyen los *worrisome features* (hechos preocupantes) y los *high-risk stigmata* (estigmas de alto riesgo) (tabla 1). El problema fundamental de estas guías radicaba en que el valor predictivo positivo (VPP) de sus criterios apenas superaba el 60%, es decir, se estaban derivando muchos pacientes a operar que en realidad no necesitaban ningún tipo de cirugía. Por este motivo, en parte, surgen las guías de la AGA en 2015, en las que tan solo se tienen en cuenta 3 características de alto riesgo: el tamaño > 3 cm, la presencia de contenido sólido y la dilatación del conducto pancreático principal. Tan controvertidas y contestadas como sencillas de entender y aplicar, su aparición ha generado una gran polémica por parte de la comunidad científica, derivándose una gran cantidad de trabajos en los que se evalúa su eficacia.

De los múltiples trabajos que se han presentado comparando las guías entre sí, así como diversos aspectos de estas, señalaremos los 3 más relevantes desde mi punto de vista. En el primero de ellos<sup>18</sup> se evalúan 239 pacientes intervenidos a lo largo de un período de 14 años por una sospecha de neoplasia quística pancreática. Para comparar los criterios AGA con los de Fukuoka, los autores subdividen las 3 características morfológicas definidas por la AGA en: AGA-*high-risk features* (componente sólido con dilatación ductal y hechos preocupantes en la EE) y AGA-*worrisome features* (componente sólido sin dilatación ductal, dilatación ductal sin componente sólido, incremento del calibre del conducto pancreático y tamaño > 3 cm). Se considera neoplasia avanzada cuando en la pieza quirúrgica se obtiene carcinoma invasivo o displasia de alto grado. Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se reflejan en la tabla 2. Las conclusiones de este trabajo son que los criterios AGA gozan de una mayor sensibilidad pero peor especificidad que los criterios de Fukuoka para detectar neoplasia avanzada y

**Tabla 1** Características morfológicas de las lesiones quísticas pancreáticas según las guías internacionales Fukuoka 2012

<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.

**Tabla 2** Rendimiento diagnóstico de los criterios de Fukuoka y AGA para la detección de neoplasia avanzada

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>AGA - high-risk</i>				
Sólido + dilatación ductal	18,3	95,2	61,9	73,4
Hechos preocupaes EE	71,2	50,0	38,5	79,7
<i>AGA - worrisome</i>				
Sólido sin dilatación ductal	15,5	89,9	39,3	71,6
Dilatación ductal sin sólido	29,6	83,3	42,9	73,7
Incremento calibre ductal	17,4	94,1	50,0	77,1
Tamaño > 3 cm	42,3	57,7	29,7	70,3
<i>Fukuoka - high-risk</i>				
Ictericia	16,9	99,4	92,3	73,9
Sólido con realce	2,8	97,6	33,3	70,4
Wirsung > 10 mm	11,3	98,2	72,7	72,4
Cualquier riesgo alto	28,2	95,2	71,4	75,8
<i>Fukuoka - worrisome</i>				
Tamaño > 3 cm	42,3	57,7	29,7	70,3
Engrosamiento pared	0	94,6	0	69,1
Wirsung 5-9 mm	36,6	80,4	44,1	75,0
Sólido sin realce	35,2	85,1	50,0	75,7

EE: ecoendoscopia; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

que ambas guías carecen de un adecuado VPP y, por lo tanto, no previenen cirugías innecesarias

En el segundo trabajo<sup>19</sup> se evalúa una de las conclusiones de las guías AGA de 2015: que lesiones quísticas asintomáticas que no modifican sus características en un período de 5 años pueden dejar de vigilarse (hecho tremendamente controvertido y discutido por muchos autores). Para ello se evalúa una cohorte de 176 TMPI con  $\leq 1$  signo de alto riesgo y seguimiento periódico de 5 años mediante tomografía computarizada multidetector o colangiopancreatorresonancia (CPRM). Hechos preocupantes de alto riesgo durante el seguimiento incluyen el incremento de tamaño por encima de los 3 cm, aumento de calibre del conducto pancreático principal o el desarrollo de componente sólido. Se utiliza el test de Kaplan-Meier para estimar el desarrollo acumulado de CP y la mortalidad. Durante un período de seguimiento de 86 meses se identificaron 6 CP (3,4%) en la cohorte de 176 pacientes. Dentro de esta cohorte, en el grupo de “no hechos preocupantes de riesgo”, 3 pacientes (1,9%) desarrollaron CP, de los cuales 1 fue intervenido y los 2 restantes recibieron tratamiento paliativo, mientras que en el grupo “con hechos preocupantes de riesgo”, 3 de 16 pacientes (19%) desarrollaron CP. La incidencia acumulada de CP a 10 años es del 2,7% en no preocupantes y del 18,8% en el grupo con hechos preocupantes, y la mortalidad del 10,4 y el 40,6%, respectivamente. Las conclusiones que se pueden extraer de este estudio son que el riesgo de desarrollo de cáncer y mortalidad en TMPI sin un cambio significativo en 5 años es bajo y que, por lo tanto, la estrategia de la AGA en este punto en parte parece razonable. Sin embargo habría que tener en cuenta que 3 pacientes (1,9%) desarrollaron CP sin tener ningún signo de alarma, lo cual vuelve a sembrar la controversia acerca de dar por finalizada la vigilancia tras un período de 5 años.

El tercer trabajo<sup>20</sup> evalúa también la rentabilidad de las guías AGA en sujetos sometidos a EE y resección quirúrgica por neoplasias quísticas pancreáticas. De forma retrospectiva, sobre un período de 10 años se analizan 300 pacientes, de los cuales 53 (17,7%) tienen 2 o más características de alto riesgo según las guías AGA, 113 (37,7) 1 característica y 134 (44,7) ninguna. De acuerdo con las guías AGA se habría recomendado cirugía en 121 pacientes (40,3%) y vigilancia en 179 (59,7%). Entre los pacientes a los que se habría recomendado cirugía, 45 (37,2%) tenían cáncer y, por lo tanto, estaban bien remitidos al cirujano, mientras que 76 (62,8%) no tenían evidencia de cáncer ni displasia de alto grado. Entre los pacientes que las guías recomendaban vigilancia, 170 (95%) no tenían evidencia de displasia de alto grado ni cáncer; sin embargo, 9 (5%) tenían cáncer, que no se hubiese diagnosticado de entrada si nos fiásemos de las guías. Las cifras de sensibilidad, especificidad y eficacia aparecen reflejadas en la tabla 3. Por lo tanto, la aplicación de las guías AGA 2015 habría resultado en derivar aproximadamente a un 60% menos de pacientes a cirugía y eficazmente recomendar vigilancia en la mayoría de los casos. Sin embargo, en sujetos en los que las guías propugnaban vigilancia se encontró un 5% de malignidad, aunque no se puede saber si estos pacientes se hubiesen identificado y tratado durante el seguimiento.

### Diagnóstico preoperatorio: ¿algún avance?

Las pruebas con mayor sensibilidad para el diagnóstico morfológico de una LQP son la EE (fig. 1) y la CPRM (fig. 2). No obstante, únicamente con el diagnóstico morfológico no se alcanza un diagnóstico “fiable” en todos los casos, motivo por el cual se recurre a otras herramientas, como por ejemplo la punción guiada por EE. Mediante esta técnica se pue-

**Tabla 3** Rendimiento diagnóstico de las guías AGA 2015

## Resultados usando guías AGA 2015

n = 300 pacientes	Cáncer (n = 54)	No cáncer (n = 246)
Recomendado cirugía (n = 121)	45 (37,2%)	76 (62,8%)
Recomendado vigilancia (n = 179)	9 (5%)	170 (95%)
Rendimiento diagnóstico para cáncer/HGD en pieza quirúrgica		Rendimiento diagnóstico, % (IC del 95%)
Sensibilidad	83,3 (70,7-92,1)	
Especificidad	69,1 (62,9-74,8)	
VPP	37,2 (28,6-46,4)	
VPN	95,0 (90,7-97,7)	
Eficacia	71,7 (67,4-74,6)	

HGD: displasia de alto grado (*high grade displasia*); IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.



**Figura 1** Colangiopancreatografía por resonancia magnética: tumor mucinoso papilar intraductal multifocal sin signos de alarma en protocolo de vigilancia.

de realizar un análisis macroscópico del líquido<sup>21</sup>, que oriente a una posible neoplasia mucinosa, un análisis citológico (con problemas en cuanto a la celularidad de la muestra, que hace que el rendimiento diagnóstico se sitúe en torno al 30%<sup>22</sup>), un análisis de marcadores intraquisticos como el antígeno carcinoembrionario -CEA- (con la falta de especificidad evidenciada en estudios recientes para detectar lesiones quísticas mucinosas<sup>23</sup>) e incluso marcadores moleculares como mutaciones en los genes *KRAS* o *GNAS*, con los consabidos problemas de costes y disponibilidad<sup>24</sup>. Con este panorama, en los últimos años se ha tratado de buscar herramientas asociadas a la punción guiada por EE, que ayuden a la hora de poder alcanzar un diagnóstico preoperatorio.

De entre estas herramientas asociadas a la punción guiada por EE, las que más desarrollo han tenido en los últimos años son la quistoscopia (posibilidad de observar mediante una fibra óptica el interior del quiste y su pared) y la endomicroscopia láser confocal a través de la aguja (nCLE) (ob-



**Figura 2** Ecoendoscopia: tumor mucinoso papilar intraductal de rama lateral en cola de páncreas con pequeño componente sólido asociado (sospecha de nódulo mural).

servación microscópica en tiempo real de la lesión). Ambas técnicas se evalúan en el DETECT trial, que evidenciaba una gran eficacia y sobre todo un excelente VPN a la hora de evaluar neoplasias quísticas mucinosas<sup>25</sup>. En relación con este tema se presenta en forma de póster<sup>26</sup> la asociación de la quistoscopia, la nCLE y la punción guiada por EE empleando la pieza quirúrgica como patrón oro, con resultados que van en la línea del DETECT trial: la visualización quistoscópica de mucina y la endomicroscopia de proyecciones papilares y/o anillos oscuros presentan una eficacia diagnóstica excelente para detectar neoplasias quísticas mucinosas y muy superior a la citología y el CEA. Otro metaanálisis presentado<sup>27</sup> vuelve a demostrar la elevada especificidad de determinados hechos endomicroscópicos, como las proyecciones papilares, para el diagnóstico de los TMPI, con ciertos problemas de sensibilidad (es decir, si se ven es un TMPI, el problema es que pueden no verse y también ser un TMPI). Por todo ello, estas 2 técnicas se presentan como las más prometedoras para el diagnóstico preoperatorio por imagen en el futuro próximo.

Otra línea de trabajo, tan o más importante que la anterior, es la posibilidad, como se mencionó anteriormente, de identificar determinados marcadores moleculares intracústicos que determinen no solo el tipo de lesión quística que estemos evaluando, sino además el riesgo de degeneración maligna de esta. En línea con trabajos previos, Springer et al<sup>28</sup> presentan un estudio multicéntrico internacional sobre 300 LQP intervenidas (es decir, hablamos de un análisis de piezas quirúrgicas), en el que tratan de definir un panel de marcadores moleculares para identificar el tipo concreto de LQP que se está afrontando. Se evalúan no solo las mutaciones en el *KRAS* o *GNAS* (las más conocidas), sino también otras más desconocidas como el *SMAD 4*, *RNF43*, *VHL*, *CDKN2A*, etc., y los autores concluyen que este análisis molecular proporciona un método diagnóstico adicional a los datos clínicos y morfológicos para determinar la naturaleza de una LQP concreta. Sin lugar a dudas, el autor considera que el análisis de marcadores moleculares, obtenidos por punción guiada por EE, constituirá en el futuro próximo la base del diagnóstico preoperatorio de las LQP.

### Historia natural: ¿qué sucede con los tumores mucinosos papilares intraductales durante su evolución?, ¿podemos predecir su malignización?

A pesar de todos estos años de estudio, desde su descubrimiento, la historia natural de las neoplasias quísticas mucinosas no es bien conocida. Por ello siguen proliferando trabajos, mediante estudios de seguimiento durante años, que tratan de determinar el porcentaje de lesiones que acaban transformándose en malignas y qué hechos deben hacer sospechar de la posibilidad de progresión. Asimismo, confrontándolo con las recientes guías AGA también aparecen estudios que tratan de evaluar el riesgo de recurrencia de estas lesiones una vez reseca.

Haciendo referencia al primer punto se presenta en forma de póster<sup>29</sup> un estudio multicéntrico internacional longitudinal, que trata de determinar el riesgo de progresión y transformación maligna de lesiones sospechosas de TMPI sin ningún signo de alarma al diagnóstico, así como las características basales que podrían ayudar a prevenir esta transformación. Se define progresión como el desarrollo de cualquier signo de alarma o incremento de más del 20% o 2 mm en su diámetro mayor. Se incluyen finalmente 328 pacientes con una mediana de seguimiento de 57 meses. Globalmente, 10 pacientes desarrollaron cáncer durante el seguimiento desde los 5 meses hasta los 10 años tras el diagnóstico. La incidencia de malignidad fue de 0,6 casos por 1.000 personas al año. El 51% experimentó progresión durante el período de seguimiento (si bien es cierto que definir progresión por un incremento mínimo de 2 mm parece algo excesivamente exagerado desde mi punto de vista). Solo la edad al diagnóstico se relacionó con el riesgo de progresión. En definitiva: a) las LQP sin signos de alarma muestran un bajo riesgo de desarrollo de malignidad, a pesar de que la mitad progresan, y b) desafortunadamente, en este tipo de lesiones sin signos de alarma no se puede predecir el riesgo de progresión, lo cual dificulta cualquier protocolo de seguimiento.

Inciendo en trabajos presentados en ediciones anteriores, se vuelve a mostrar cómo el crecimiento de la LQP du-

rante el seguimiento constituye un factor de riesgo para predecir el desarrollo de cáncer más que el tamaño inicial<sup>30</sup> (hecho que no está bien reflejado en ninguna de las guías). En otro estudio, también se especula sobre la posibilidad de realizar seguimiento radiológico, sin necesidad de intervenir, a neoplasias quísticas mucinas (TMPI y cistoadenomas mucinosos) de tamaño < 20 mm dado que, a pesar de que crecen más rápido que lesiones benignas como los cistoadenomas serosos, no se detecta transformación maligna en largos períodos de seguimiento<sup>31</sup>.

El otro grupo de trabajo incide en el riesgo de recurrencia posquirúrgica de los TMPI, así como en el riesgo de desarrollo de CP (independiente del TMPI) tras haber sido intervenido por un TMPI en el remanente pancreático. En el primer estudio<sup>32</sup> se evalúan de forma retrospectiva los patrones de recurrencia y los resultados a largo plazo de estos pacientes, sobre una base de datos de 15 años de TMPI intervenidos. De 276 pancreatectomías realizadas por TMPI se hallaron 93 displasias de alto grado (33,7%). La mayoría de los pacientes con una mediana de seguimiento de 31 meses (rango, 1-170 meses) permanecía estable, el 91,4%. Sin embargo, 3 pacientes (3,2%) desarrollaron adenocarcinoma invasivo en el remanente pancreático no asociado al TMPI. La mediana de recurrencia de displasia de alto grado o adenocarcinoma fue de 24 meses (rango, 6,7-72 meses). Los autores concluyen que, si bien es cierto que el pronóstico de este tipo de lesiones es excelente para la mayoría de los pacientes, el hecho de tener displasia de alto grado en la pieza supone una especie de “marcador” para el desarrollo de recurrencia o CP independiente del TMPI en un pequeño porcentaje y, por tanto, propugnan una vigilancia a largo plazo en estos pacientes (a diferencia, por cierto, de lo que dicen las guías AGA, que la finalizan a los 2 años). De forma parecida, Mizrahi et al<sup>33</sup> investigan sobre pacientes intervenidos por TMPI en 12 años la incidencia de CP independiente del tumor quístico y los factores relacionados con su aparición. Tras un período de seguimiento medio de 7,2 años (2-13 años), sobre 182 pacientes intervenidos, 6 de ellos (3,3%) desarrollaron CP en el remanente pancreático. Entre los factores de riesgo relacionados con este hecho se encontraban el hallazgo de displasia de alto grado o carcinoma en la pieza inicial (20 veces más de riesgo, OR: 21,9; IC del 95%, 2,07-220) y la presencia de pancreatitis crónica en los márgenes quirúrgicos (OR: 21,5; IC del 95%, 2,07-220). Por lo tanto, la conclusión parece bastante evidente: los pacientes que en la pieza quirúrgica presentan displasia de alto grado tienen más riesgo de desarrollar CP en el remanente, lo que probablemente no los libre de una posterior vigilancia continua y prolongada.

### Conclusiones

El CP constituye una enfermedad letal, con un pronóstico ominoso y supervivencias marginales a 5 años. Apenas existen avances en el campo del tratamiento, por lo que la mejoría en el pronóstico se centra en tratar de detectarlo precozmente mediante programas de cribado a grupos de alto riesgo y en tratar de prevenirlo; en este punto cobra importancia el uso de estatinas como posible factor protector, así como el de la metformina como factor pronóstico

tras la cirugía. La terapia neoadyuvante se consolida y siguen apareciendo terapias “alternativas” a las convencionales en los CP localmente avanzados. En los últimos años se ha objetivado un número cada vez mayor de trabajos acerca de los tumores quísticos pancreáticos, fundamentalmente del TMPI, conocida lesión premaligna precursora del CP, y que gracias a la mejoría 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 en la AGA 2015. La mayor parte de los trabajos presentados en forma de comunicación oral se centran en la validación de ambas, con importantes críticas y controversias acerca de las guías de 2015 en varias de sus conclusiones, y destacando el subóptimo VPP de ambas. A la hora de intentar alcanzar un diagnóstico preoperatorio, la quistoscopia y la endomicroscopía láser confocal a través de la aguja (ambas herramientas asociadas a la punción guiada por EE) se consolidan como técnicas de imagen más prometedoras, y el análisis de marcadores moleculares intraquísticos constituye la base para determinar con exactitud, en un futuro que se antoja muy próximo, el tipo exacto de lesión que se está evaluando y el riesgo de transformación maligna de esta. De igual forma proliferan los estudios de historia natural del TMPI, del riesgo de progresión a malignidad en busca de factores predictivos y otros que establecen la necesidad de un seguimiento más prolongado del que propugnan las guías AGA, por el mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma de páncreas independiente del TMPI.

## 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. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Domínguez Muñoz JE. Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologist and Surgeons. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
3. 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.
4. Vege S, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148: 819-22.
5. Pearson M, Sauer B, Uppal D, Wang A, Shami V. Demographic and lifestyle risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1464.
6. Wang D, Rodríguez E, Donath E, Pakravan A. Statin use shows increased overall survival in patients diagnosed with pancreatic cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S850.
7. Archibugi L, Picciocchi M, Valente R, Barucca V, Zerboni G, Milella M, et al. Statins but not aspirin, neither their combination, are protective for the onset of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S849.
8. Archibugi L, Capurso G, Syglikano S, Signoretti M, Capalbo C, Roberto M, et al. Pancreatic cancer in woman: late onset of menopause, use of hormone replacement therapy and twoparity are protective factors. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S848.
9. Mansoor E, Parikh K, Kim C, Glessing B, Chak A, Cooper G. Risk factors for pancreatic cancer in new onset diabetes mellitus: a population based study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1143.
10. Konings I, Almario J, Canto M, Saxena P, Harinck F, Lucas A, et al. Detection and treatment of pancreatic cancer and high-grade precursor lesions in high risk individuals undergoing surveillance: results from the International CAPS Consortium Registry. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1145.
11. Signoretti M, Del Chiaro M, Delle Fave G, Capurso G. Screening for pancreatic cancer in high-risk individuals: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1142.
12. Mohamadnejad M, Mullady D, Early D, Rastogi A, Collins B, Wang J, et al. Per-pass analysis on the diagnostic yield of EUS-guided FNA in solid pancreatic mass lesions: Analysis from a multicenter randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1105.
13. Chapman C, Catenacci D, Xu P, Koons A, Konda V, Siddiqui U, et al. EUS acquired portal venous circulating tumor cells (PV-CTC) may provide prognostic assistance in pancreatobiliary cancers. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1: S1106.
14. Cerullo M, Gani F, Canner J, Pawlik T. Improved survival following pancreatic cancer among patients receiving metformin. *Gastrointest Endosc*. 2016;83 Suppl:1032.
15. Mirkin K, Greenleaf E, Hollenbeak C, Wong J. Response to neoadjuvant therapy and its impact on survival in resected pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2016;83 Suppl:1034.
16. Di Matteo F, Saccomandi P, Pandolfi M, Schena E, Mariniello A, Rea R, et al. EUS-guided Nd:Yag Laser ablation of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: feasibility and safety study. *Gastrointest Endosc*. 2016;83 Suppl:270.
17. Zerboni G, Capurso G, Signoretti M, Fave D. Systematic review and meta-analysis: prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1359.
18. Ma G, Goldberg D, Thiruvengadam N, Chandrasekhara V, Kochman M, Ginsberg G, et al. Comparison of AGA pancreatic cyst management guidelines versus Fukuoka consensus guidelines as predictors of advanced neoplasia in patients with suspected pancreatic cystic neoplasms. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S203.
19. Imbe K, Nagata N, Sekine K, Hisada Y, Takasaki Y, Mishima S, et al. Validation of AGA 2015 guideline for the follow-up of IPMNs: a cohort study over 5 years. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1: S204.
20. Ge P, Gaddam S, Cortes R, Jaiyeola D, Makker J, Kim S, et al. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in the management of pancreatic cyst neoplasms: evaluation of 2015 AGA guidelines in a large multicenter cohort. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S205.
21. Bick B, Enders F, Levy M, Zhang L, Henry M, Dayyeh B, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2015;47:626-33.
22. Thornton GD, Macphail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan J. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13:47-51.
23. Oppong KW, Dawwas MF, Charnley RM, Wadehra V, Elamin K, White S, et al. EUS and EUS-FNA diagnosis of suspected cystic pancreatic neoplasms: is the sum of the parts greater than the CEA? *Pancreatology*. 2015;15:531-7.

24. Al-Haddad MA, Kowalski T, Siddiqui A, Mertz HR, Mallat D, Haddad N, et al. Integrated molecular pathology analysis accurately determines the malignant potential of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2015;47:136-42.
25. Nakai Y, Iwashita T, Park do H, Samarasena 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.
26. Tsujino T, Samarasena J, Huang J, Nakai Y, Lee J, Chang K. EUS-guided through the needle dualimaging with confocal laser-induced endomicroscopy (nCLE) and cystoscopy in pancreatic cysts: correlation with gold-standard surgical pathology. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1283.
27. Rajesh V, Rustagi T. Needle-based confocal LASER endomicroscopy (nCLE) for evaluation of pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1311.
28. Springer S, Dal Molin M, Wang Y, Douville C, Masica D, Blackford A, et al. Molecular markers help define cyst type in the pancreas: an international, multicenter study of over 300 cysts. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S597.
29. Felgueroso M, Kayal M, Hecht E, Luk L, Sethi A, Poneris J, et al. Multicenter results of long term surveillance of intraductal papillary mucinous neoplasms without worrisome features. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1363.
30. Sekine K, Nagata N, Imbe K, Hisada Y, Takasaki Y, Mishima S, et al. Can cyst size predict malignancy and mortality in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms? *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1356.
31. Mukewar S, De Pretis N, Aryal-Khanal A, Takahashi N, Chari S. Growth rate of mucinous cystic neoplasms: is radiologic surveillance feasible? *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1361.
32. Blackham A, Doepker M, Centeno B, Springett G, Pimiento J, Malafa M, et al. Patterns of recurrence and long term outcomes in patients who underwent pancreatotomy for intraductal papillary mucinous neoplasms with high grade dysplasia; implications for surveillance. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1028.
33. Mizrahi M, Cohen J, Kent T, Tseng J, Moser J, Callery M, et al. Cancer in the pancreas remnant resection of pancreas cyst: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1516.