

Cáncer de páncreas

Autor Leonardo José Villarreal Sánchez

Afiliación Gastroenterólogo - Endoscopia Terapéutica, Sección Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 73(4): 19-32.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 26/09/2019

Fecha de revisión: 17/11/2019

Fecha de Aprobación: 13/12/2019

Resumen

El cáncer de páncreas es una enfermedad que a menudo carece de diagnóstico temprano. La incidencia mundial de cáncer de páncreas en 2017 fue de 5 · 7 por 100 000 personas-año, frente a 5 · 0 por 100 000 personas-año en 1990; las muertes también han aumentado durante este período de 196.000 a 441.000. El cáncer de páncreas también tiene una de las tasas de mortalidad e incidencia más altas de todos los tumores sólidos. Para abordar estas sombrías estadísticas, el diagnóstico y tratamiento del cáncer de páncreas necesita nuevas soluciones interdisciplinarias, que integren nuevos procedimientos, la biología básica de la genómica, la biología molecular y celular y la inmunología, con la investigación clínica en detección, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, patogenia, diagnóstico, tratamiento.

PANCREATIC CANCER

Summary

Pancreatic cancer is a disease that often evades early diagnosis and defies treatment. The global incidence of pancreatic cancer in 2017 was 5·7 per 100 000 person-years, up from 5·0 per 100 000 person-years in 1990; deaths have also increased during this time period from 196 000 to 441 000. Pancreatic cancer also has one of the highest mortality-to-incidence ratios of any solid tumor. To tackle these grim statistics, the management of pancreatic cancer needs new, cross-disciplinary solutions, integrating the new procedures, basic biology of genomics, molecular and cellular biology, and immunology, with clinical research in detection, diagnosis, and treatment.

Key words: pancreatic cancer, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Introducción

En las últimas décadas, el Cáncer de Páncreas (CP) ha aumentado en incidencia y mortalidad. Causado por aumento en la longevidad de la población mundial, sumado a que los síntomas se presentan en fases tardías de la enfermedad, generando problemas para una detección temprana⁽¹⁾. Otros factores que influyen en su incremento exponencial son: no contar con criterios claros de seguimiento poblacional, malos sistemas de atención primaria sobre todo en países subdesarrollados, y escasa tecnología de punta en las instituciones hospitalarias. Aunado a la falta de formación profesional en la subespecialidad que convergen alrededor del CP, lo cual dificulta realizar un diagnóstico temprano de CP y de lesiones preneoplásicas⁽²⁾.

La clave actual está en identificar los grupos de riesgo, hacer diagnóstico diferencial entre las lesiones malignas y potencialmente malignas, soportado en las nuevas herramientas tecnológicas actuales de diagnóstico oportuno. De esa forma realizar tratamiento adecuado, siendo este el objetivo de este capítulo^(3,4). El intervencionismo por ultrasonido endoscópico (USE) junto a la quimioterapia, han logrado grandes avances, al punto de ser curativo en algunos casos o pasar de estadios irresecables a operables.⁽⁵⁾ En términos paliativos, también USE terapéutico ha logrado avances en aumentar la sobrevida y mejorar la calidad de vida.⁽⁶⁾

Epidemiología

La plataforma de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud, para 2018 la incidencia y mortalidad por cáncer en general aumento 18.078.957 y 9.555.027 personas para ambos sexos, respectivamente; sobre todo en la mortalidad para hombres al compararlo con las mujeres (figura 1 y 2).⁽⁷⁾ El CP se ubica en el escalafón 12, con una incidencia 2,5% de todos los cánceres para ambos sexos. Con un pico notable de la mortalidad, que avanza y lo coloca en séptima causa de muerte por cáncer para ambos sexos (432.242 muertes en 2018) comparado con 2012 (331.000 muertes en 2018) (figura 3 y 4).⁽⁷⁾

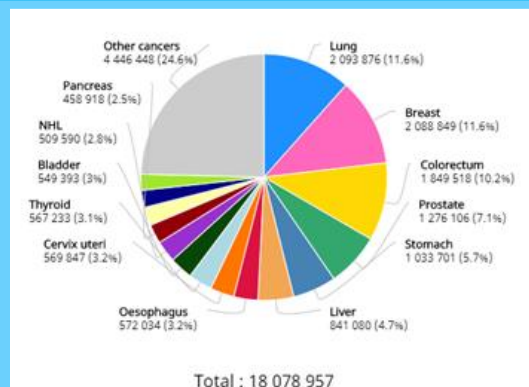


Figura 1. Incidencia en 2018 de todos los cánceres, en ambos sexos, en todas las edades.

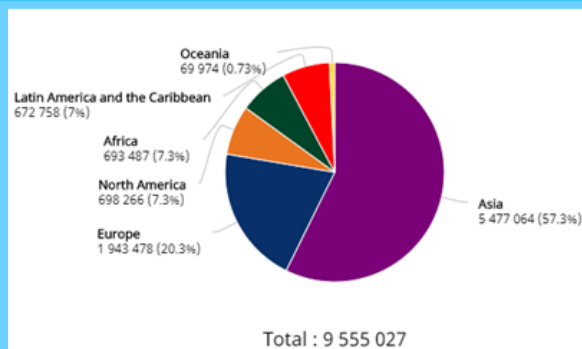


Figura 4. Distribución mundial, Mortalidad en 2018 de todos los cánceres, en ambos sexos, en todas las edades.

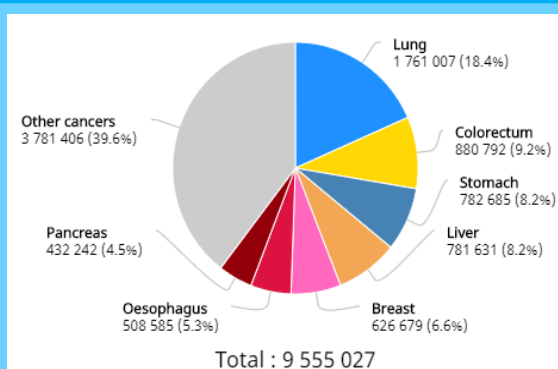


Figura 2. Mortalidad en 2018 de todos los cánceres, en ambos sexos, en todas las edades.

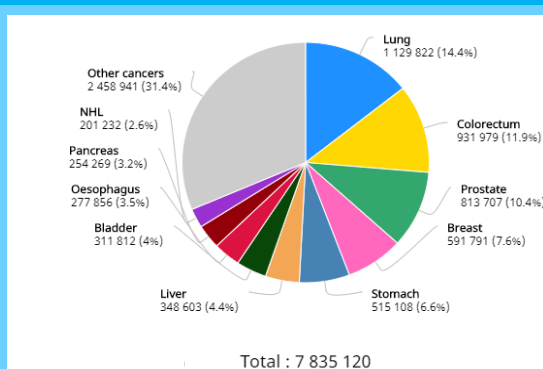


Figura 5. Incidencia en 2018 de todos los cánceres, en ambos sexos, edad de 65 a 84 años.

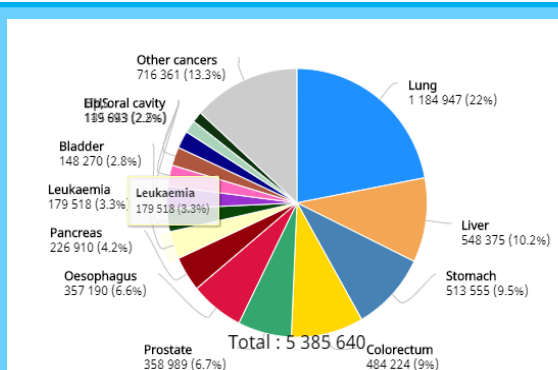


Figura 3. Mortalidad en 2018 de todos los cánceres, en masculino, en todas las edades..

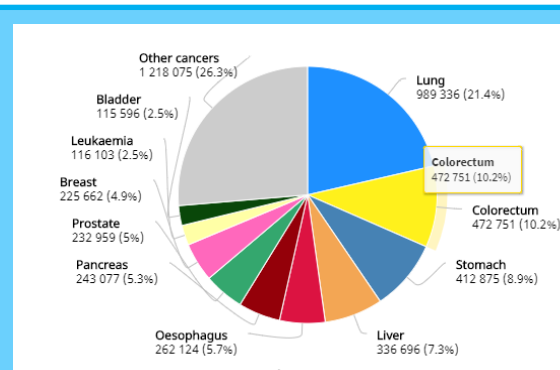


Figura 6. Mortalidad en 2018 de todos los cánceres, en ambos sexos, edad de 65 a 84 años.

La incidencia CP por grupo etario entre 60-84 años aumenta considerablemente, ubicándola en 9 puesto cuando se compara con todas las edades (figura 5).⁽⁷⁾ Peor comportamiento tiene la mortalidad en este grupo etario, ubicándola en sexta causa de muerte por cáncer (figura6)⁽⁷⁾. Los países asiáticos son los que presentan mayor incidencia y mortalidad cuando se compara Norteamérica y Latinoamérica.⁽⁷⁾ La incidencia y mortalidad por CP en Latinoamérica y el Caribe en 2018, se ubicó en 7,8% y 7% respectivamente ambos sexos (1.412.732 y 672.758 personas para ambos sexos)⁽⁷⁾.

Al desglosar por países de la región, observamos que Brasil y México con mayor número de casos, pero Uruguay representa la tasa cruda más alta de incidencia y mortalidad (figura 7 y 8)⁽⁸⁾. El hecho que Uruguay presente la mayor tasa cruda de incidencia y mortalidad por CP, es debido a lo longevidad de su población.⁽⁹⁾

En Latinoamérica, la supervivencia del 80% de los pacientes con CP es de 3 a 6 meses desde el momento que se realiza el diagnóstico.^(9,10) En los Estados Unidos de América el 50% de

los casos de CP se encuentran en estado avanzado, con una sobrevida a 5 años del 2,6%.^(10,11) Solo el 9,4% de los CP son detectados en estadios temprano, y aun así la sobrevida a 5 años es de 29,3%. El CP es el cáncer más identificado en autopsia en países desarrollados.^(9,11)

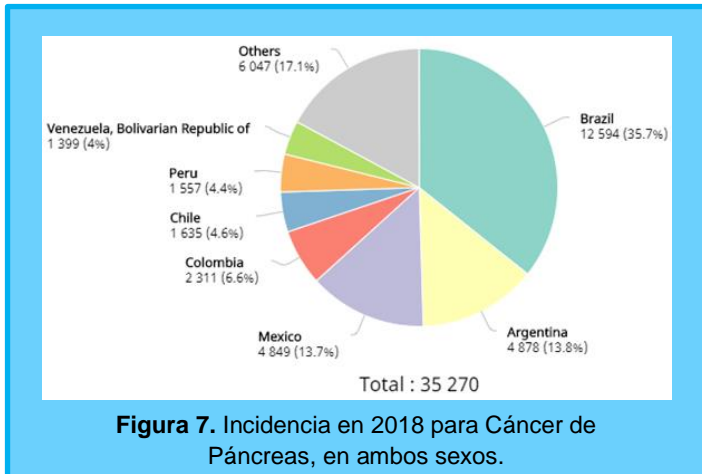


Figura 7. Incidencia en 2018 para Cáncer de Páncreas, en ambos sexos.

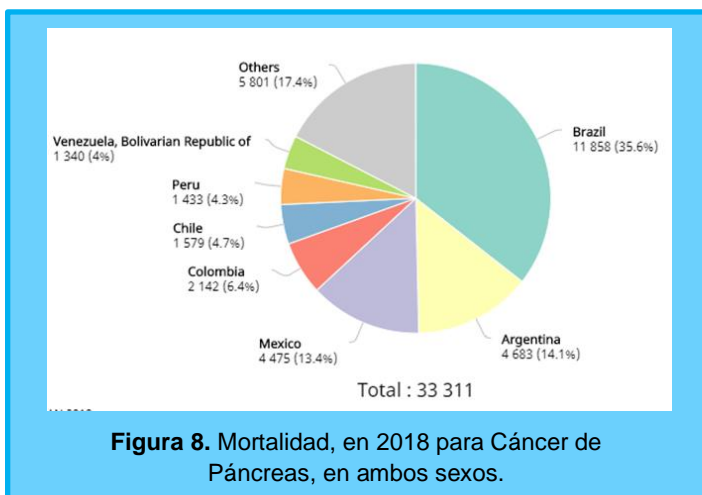


Figura 8. Mortalidad, en 2018 para Cáncer de Páncreas, en ambos sexos.

Datos de múltiples agencias de epidemiología de Estados de Unidos de América, revelan que desde 1973 a 2014, hay un crítico aumento de la tasa de incidencia estandarizada por edad de CP de 1,03% por año.⁽²⁾ El comportamiento de la incidencia CP entre raza blanca y negra es diferente. En blancos, la incidencia de CP desciende 0,2% de 1975 a 1996 y luego se incrementa 0,4% por años hacia 2013. En contraste, en raza negra la tasa de CP incrementa de 1975 a 1990, posteriormente desciende dramáticamente, se desconoce las causas de este comportamiento en la epidemiología del CP en Estados Unidos de América, lo que sí es claro, representa la tercera causa de muerte por cáncer en este país.^(10,11)

Factores de riesgo

Numerosos factores de riesgo se han asociado a CP, pero pocos han permitido identificar grupos de riesgos, los marcadores genéticos son los más aceptados, debido a la

naturaleza poco comprendida del CP.⁽¹²⁾ La influencia de los estudios multicéntricos, que siguen a grandes poblaciones, tratan de estimar el impacto del despistaje en poblaciones de riesgo, con resultados desalentadores.⁽¹³⁾ Actualmente se clasifican como los factores modificables y no modificables asociados a CP.^(2,14)

Factores modificables

Fumar: se convierte en el factor modificable con mayor impacto en CP. Un metaanálisis de 82 estudios demostró que el riesgo de CP en fumadores activos es 74% (OR: 1.74, 95%CI: 1.61-1.87) comparado con ex-fumadores 20% (OR: 1.20, 95%CI: 1.11-1.29).^(2,15) Así mismo este metaanálisis concluye que para disminuir el riesgo de la población general toma 10 años posterior a dejar de fumar, otros estudios concluyen que puede tomar más de 20 años.⁽¹⁶⁾ El riesgo de CP aumenta con la exposición al cigarrillo en el tiempo y número de cigarrillos, el riesgo de aumenta 2,13 a más de 50 años fumando y 1,75 cuando se fuma más de 30 cigarrillos días⁽²⁾. Hay clara diferencia en el riesgo de fumar solo tabaco en cigarrillos y tabaco en pipa (1,6 y 1,1 respectivamente).⁽¹⁵⁾

Alcohol: hay resultados controvertidos y entre la asociación entre CP y alcohol.⁽²⁾ En décadas pasadas se mencionaba como bajo riesgo consumidores de alcohol moderado, pero en consumidores de alcohol elevado (más de 30 gr o tres vasos de cualquier alcohol al día) el riesgo es de 15%.^(2,16) No está claro los mecanismos, por el cual, el consumo alto de alcohol influye en la génesis de CP. Pero sí que el consumo de alcohol es de alto riesgo de pancreatitis crónica, y la asociación es alta entre esta última y CP.^(17,18)

Pancreatitis Crónica: es una enfermedad caracterizada por cambios inflamatorios precursora de lesiones de alto grado de malignidad como neoplasia pancreática intraepitelial.⁽¹⁹⁾ El riesgo de CP en pacientes con pancreatitis crónica es de 5 a 13%.⁽²⁾ Los cambios asociados a neoplasia pancreática intraepitelial, específicamente atrofia acinar y centrolobulillar, con obstrucción ductal encontrados en punciones por USE, demuestra la cercana línea y asociación, entre CP y pancreatitis crónica.⁽¹⁸⁾

Obesidad: La Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta 2016, establece que la población adulta tiene un 39% (1.900 millones) de sobrepeso y 13% (650 millones) de obesidad. En niños y adolescente estas cifras son más alarmantes, 340 millones entre sobrepeso u obesidad. Estudios de casos control de larga data estiman en 70% la incidencia de CP en personas con sobrepeso u obesidad.²⁰ Así mismo, en un estudio caso control donde se compara paciente con obesidad y con índice de masa corporal (IMC) menor a 25, la aparición de CP fue menor 2 a 6 años cuando se compara obesos con personas IMC normal, además el pronóstico de CP es peor en obesos.^(21,22)

Diabetes: el 80% de los pacientes al momento de realizar el diagnóstico de CP tienen intolerancia a la glucosa o diabetes.⁽²⁾ Se plantean dos hipótesis, el CP genera una diabetes o la diabetes predispone a CP, se desconoce la fisiopatología de la

misma.⁽²³⁾ El 71% de la intolerancia a la glucosa encontrada en paciente CP es desconocida antes de diagnosticar el cáncer.^(2,23) Estudios tipo caso-control con seguimiento a largo tiempo, han calculado que el riesgo de CP en Diabetes Mellitus tipo 2 es 50% a 82%.^(14,24) Se sugiere que todo paciente con intolerancia glucosada o diabetes debe entrar en un despistaje de CP,⁽²³⁾ y para lograr el objetivo se recomienda en estos pacientes un seguimiento con hemoglobina glicosilada y estudios de imágenes.⁽²⁾

Dieta: numerosos estudios tratan de probar la influencia de la dieta como factor de riesgo o protector de CP, sin embargo, no ha sido posible determinar la relación causa-efecto de la dieta en CP, por la variabilidad del consumo la cantidad y peso de alimentos ingeridos. Dos estudios demostraron con nivel de evidencia bajo que el consumo de carne (50 gramos/día) incrementa el riesgo en 20%, no así con el consumo de pescado⁽¹⁴⁾. Un solo estudio, encontró como factor protector el consumo de frutas cítricas y vegetales para CP, cuando se compara alto con bajo consumo de frutas y vegetales.⁽²⁵⁾ En década pasadas el café se planteaba como factor de riesgo de CP, pero en época reciente se ha calculado como factor protector junto al té, con bajo nivel de evidencia.⁽²⁶⁾

Factores no modificables

Edad y género: el CP es raro antes de los 30 años, el 90% de los casos se presenta después de los 55 años, representando el mayor número de casos en séptima y octava década de la vida.⁽²⁾ En Estados Unidos de América la incidencia es mayor en octava década, en Asia es entre la sexta y séptima década de la vida; en Latinoamérica alrededor de la séptima década.⁽¹⁾ El género masculino es ligeramente más afectado con CP en 5,5% comparado con 4% de las mujeres, pero varía entre etnias. Se ha tratado de explicar este comportamiento en mujeres por un factor protector hormonal, sin evidencias claras.⁽²⁷⁾

Grupo Sanguíneo: Hay evidencia fuerte de alto riesgo para CP de 30-40% según el grupo sanguíneo, los grupos no-0 son los que presentan mayor riesgo. Al comparar los grupos O con A, AB y B hay incremento importante en el riesgo de CP de 1.32, 1.51 y 1.72, respectivamente. Estos resultados corresponden al Consorcio de Cohortes de CP, de 12 estudios prospectivos de cohorte combinados con clara certeza de la predisposición. El mecanismo propuesto es inflamatorio a través de defectos de la enzima glucosiltransferasa presente en los grupos ABO.⁽²⁸⁾

Genética: Entender el patrón genético de CP es la clave para identificar los grupos de riesgo. Mutaciones genéticas han sido asociadas a alto riesgo de CP: Síndrome de cáncer mama y ovario (BRCA1, BRCA2) con riesgo de 2.2; pancreatitis hereditaria (PRSS1) riesgo de 57 a 83, Síndrome de Peutz-Jeghers (STK11) riesgo de 76.2-139.0; Síndrome familiar melanoma múltiple atípico (CDKN2A) riesgo de 14.8-80.0; cáncer colorectal no polipoide hereditario (MMR) riesgo de 4,7; Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6) riesgo de 9 a 11; ataxia telangectasia (ATM) riesgo de 3,9; poliposis

adenomatosa familiar (APC) riesgo de 4,46; síndrome Li-Fraumeni (TP53) riesgo de 7,3.^(30,31) Antecedente Familiar en primer y segundo grado con CP el riesgo es de 4 a 7.^(32,33)

Lesiones preneoplásicas

La estrategia actual frente CP, es detectar las lesiones de páncreas con potencialidad de malignidad, que junto a los factores de riesgo se convierte en el pilar de la prevención y así disminuir su letalidad. Se han estudiado un número importante de lesiones anatómicas y cambios puntuales morfológicos de páncreas, pero poco han sido identificados como riesgo alto de desarrollar CP. El método para detectar estas lesiones preneoplásicas es ultrasonido endoscópico (USE), y considerado para algunos como la prueba de oro.

Neoplasia intraepitelial pancreática: (Intraductal Papillary Mucinous Lesions, con sus siglas PanIN): es el principal precursor de CP, de hecho, es encontrado en 80% de los casos de lesiones con carcinoma invasor. Afecta por igual a ambos géneros, y es encontrado en paciente con historia familiar de PC⁽³⁴⁾. Las lesiones de PanIN son lesiones microscópicas planas o papilares que se originan en los pequeños conductos intralobulillares pancreáticos, menores a 5mm, por lo que son llamados "incipiente neoplasia mucinosa intraductal papilar" (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms, con sus siglas IPMN).⁽³⁵⁾

PanIN es encontrado en áreas de edema, atrofia acinar y fibrosis.⁽³⁶⁾ Su hallazgo es incidental, no producen ningún síntoma o signos. Las lesiones más grandes suelen medir entre 0,5 a 1 cm de tamaño, difíciles de detectar en tomografía axial computadorizada (TAC) y USE^(34,35). Desde el punto histológico presenta células mucinosas cuboides a cilíndricas, con diferenciación gástrica/foveolar. Se pueden establecer diferentes grados de displasia, clasificadas según el grado de displasia en PanIN-1, PanIN-2 y PanIN-3. Expresan mayormente mucina 1 y mucina 5AC (MUC1, MUC5AC) y menor expresión de mucina 6 (MUC6).⁽³⁶⁾

Neoplasia papilar intraductal mucinosa: (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm IPMN): Son lesiones de crecimiento intraductal, de tipo papilar y productoras de muco.^(34,36) Ligeramente más frecuentes en hombre que en mujeres, se presenta entre la sexta y séptima década de la vida.⁽³⁷⁾ IPMN puede afectar al ducto pancreático principal, ductos secundarios o sus combinaciones; con ubicación principal en cabeza y proceso uncinado.⁽³⁸⁾ El potencial maligno del IPMN es de 27,6% a 68%.

Los factores que influyen en la progresión a malignidad son variados histológicos, genéticas y biología molecular.⁽³⁹⁾ La histotipos de IPMN expresan tejido epitelial gástrico, pancreatobiliar, intestinal y oncolítico.^(40,41) Según el grado de displasia se combinan para dar dos subtipos según la invasión tubular, coloide y carcinoma oncolítico.^(34,40) La expresión molecular de cada uno de los tipos y subtipo, son diferentes

mucina-1(MUC-1), mucina-2(MUC-2), mucina-5AC(MUC-5AC), mucina-6 (MUC-6) y CDX-2.^(36,42)

Las múltiples variables que envuelven al IPMN hacen difícil su manejo, por lo que en la última década se han desarrollado varios consensos FUKOKA, guía de la Unión Europea, guía de la Asociación Americana de Gastroenterología y guía de la Colegio Americano de Gastroenterología.^(43,44) El diagnóstico y seguimiento de IPMN generalmente se hace por resonancia magnética, TAC, EUS y Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE) con pancreatoscopia, estas dos últimas permiten tomar biopsia de forma segura.⁽⁴⁴⁾

Neoplasia quística mucinoso (mucinous cyst neoplasm MCN): Se presenta en mujeres en periodo de perimenopausia, entre la cuarta a sexta década de vida, raro en hombres^(37,39) se ha observado por histología que debajo de la mucina se exhibe un estroma ovárico, y no el típico epitelio papilar. Se piensa que el origen es embriológico, reciben estimulación hormonal y mediante biología celular se han podido encontrar receptores para progesterona, estrógeno y alfa inhibina.^(35,36,37) Con tasa de malignidad de alrededor del 10% a 17%.⁽³⁶⁾

Este tipo de neoplasia es frecuente en cuerpo y cola, y por definición no tienen comunicación con los ductos pancreáticos.⁽³⁷⁾ A diferencia de PanIN este si presenta síntomas como dolor, en algunos casos sangrado intraquístico, pancreatitis recurrente. Los estudios de imágenes para ayudar el diagnóstico son TAC y EUS, el EUS permite tomar punción con aspiración con aguja fina (PAAF), o biopsia por punción con aguja fina (BAAF), Los cuales permiten verificar histología de la pared y características del líquido para ser estudiado para citoquímica y molecular.⁽⁴⁰⁾

Tumor sólido pseudopapilar (Solid Pseudopapillary Tumors, siglas SPT): son poco frecuentes 1 a 2 % de las lesiones quísticas de páncreas. se presentan en mujeres jóvenes, y se manifiesta a como grandes masas abdominales. Son lesiones con componente sólido, quístico y mixto.⁽³⁷⁾ El SPT tienen una tasa de malignidad de 8% a 20%, con muy buen pronóstico, la sobrevida a 5 años es de 95 a 100%.⁽³⁵⁾ los patrones histológicos de presentación son sólido, pseudopapilar y/o áreas de hemorragia en zonas quísticas.⁽³⁶⁾ Los marcadores moleculares presentes gen Beta-catenina (CTNNB1), con una sensibilidad y especificidad del 100%.⁽³⁷⁾

Diagnóstico

Síntomas y signos: el inicio de la sintomatología de CP, es variada y depende de muchos factores como lugar anatómico, tamaño, extensión tumoral y edad de presentación.^(45,46) El 80 a 90 % de casos CP ocurren en la cabeza de páncreas, donde las lesiones suelen comprimir colédoco, dando la característica clínica de ictericia, coluria, acolia y prurito. Junto a los signos clásicos a la palpación de abdomen como la vesícula en Courvosier (distensión de la misma).⁽⁴⁷⁾ Cuando ocurre en cuerpo y cola de páncreas la clínica no es muy exacta, pero los síntomas suelen ser distensión abdominal, epigastralgia,

molestias inespecíficas, pérdida de peso y astenia. En la mayoría de los casos, en estadios avanzados de la enfermedad^(45,47) Suele ser esta sintomatología que llama la atención del médico llevando a solicitar estudios para corroborar lo explorado.⁽²⁾

Laboratorios: posterior a la anamnesis, pocos exámenes de laboratorio son útiles. Sin embargo, el perfil colestásico alterado con elevación de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa se presenta en compromiso tumoral de cabeza de páncreas. El único examen que orienta es el marcador Ca 19-9.⁽⁴⁷⁾ Este marcador aprobado para seguimiento no juega ningún papel en el despistaje en población general ni en diagnóstico, por lo que se remarca su uso en el seguimiento.⁽⁴⁸⁾ El valor predictivo positivo de sus niveles bajos permite establecer que la enfermedad posterior a tratamiento está en control o no ha recidivado.⁽⁴⁹⁾ Recientes estudios han intentado buscar metabolitos que permitan realizar despistaje de la población general, con poco éxito, debido a la gran tasa de mutación genética que está presente en el CP.⁽⁵⁰⁾ Hay estudios prometedores con la detección del gen K-RAS y P530 en sangre, pero los costos de la investigación no permiten establecer una sensibilidad y especificidad que justifique el uso en población general o de alto riesgo.⁽⁵⁰⁾

Ultrasonido abdominal (US): Es la primera herramienta costo beneficio para el diagnóstico inicial del CP. Es un arma excelente de primera línea en países subdesarrollados y algunos desarrollados como Japón.^(51,52) Se describe como imagen hipoecogénica, dilatación del conducto biliar y pancreático, son las principales características del CP.⁽⁵²⁾ La sensibilidad y especificidad el US es del 75% y 89%, respectivamente⁽⁵³⁾. Los factores que afectan diagnóstico de CP por US son gas intestinal, obesidad, ubicarse en retroperitoneo y operador dependencia⁽⁵¹⁾. El US es imagen inicial, no para descartar por completo CP, esto debido a que lesiones pequeñas no son visibles. En algunos casos se puede sobreestimar o subestimar las lesiones de CP con cambios por remodelación de pancreatitis crónica por este método.⁽⁵⁴⁾

Tomografía axial computadorizada (TAC): Es el estudio de rutina más usado para pacientes con sospecha CP, disponible en la mayoría de instituciones hospitalarias⁽⁵²⁾. Los modelos actuales de TAC son capaces de realizar cortes milimétricos con precisión, en diferentes modalidades seccionales,^(52,55) permitiendo evaluar la invasión vascular, con alta sensibilidad 91% y valor predictivo positivo 89%, pero moderada especificidad 75%⁽⁵⁶⁾. Representa el principal factor pronóstico en términos de resecabilidad^(2,56). La TAC es el principal método para detectar las metástasis a distancia, pero con bajo poder de detección de metástasis pequeñas en hígado. Los factores que afectan el diagnóstico son la concentración de contraste yodado, flujo de inyección, edad del paciente, peso y tamaño de la lesión con baja sensibilidad en tumores de menos de 2 cms, entre 45% y 68%⁽⁵⁵⁾.

La TAC con Emisiones de Positrones (PET por sus siglas en inglés) incrementa la sensibilidad de CP a 95%, así como especificidad variable de 65 a 91% (57). El PET muestra gran utilidad en la detección de metástasis de 96 a 98%⁽⁵⁸⁾. Ayuda a

la hora de diferenciar masas formadas en pancreatitis crónica y CP con sensibilidad y especificidad variable, 82% a 94% and 83% a 90%^(57,58).

Ultrasonido endoscópico (USE): El USE es la principal herramienta para el diagnóstico temprano del CP, como se ha venido comentando. Y un factor determinante con mucha influencia en el pronóstico del mismo⁽⁵⁹⁾. Por USE se pueden detectar lesiones tan pequeñas como 2 a 5 mm, que no pueden ser detectadas por ningún otro método de estudio de imagen⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Las lesiones se describen como hipocogénicas, bordes con definición variable, dilatación de vía biliar y pancreática cuando se ubican en cabeza páncreas⁽⁶³⁾. USE simple presenta una sensibilidad de 84% a 95%⁽⁶⁴⁾. En la actualidad por USE se puede diferenciar CP de otras lesiones de páncreas benignas y malignas de otro origen. Esto es posible debido a la combinación del USE con elastografía, con contraste, y la posibilidad de tomar muestras por punción con aguja fina tanto para citología como biopsia, figura 9.

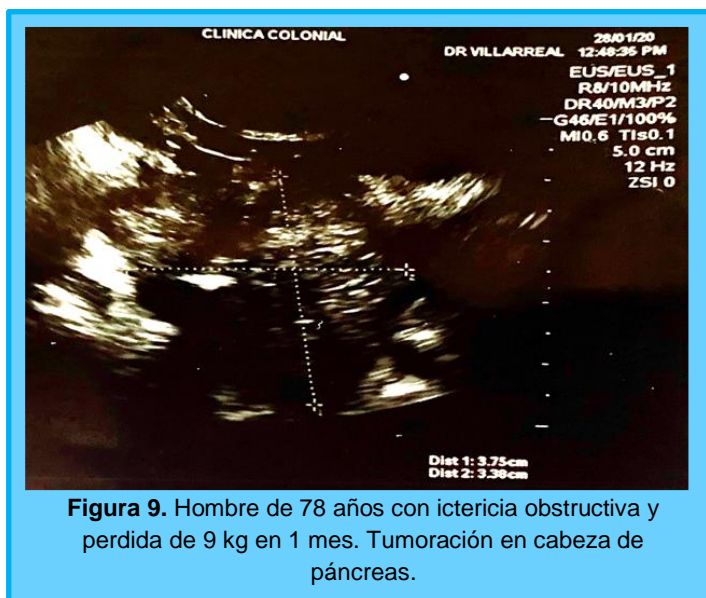


Figura 9. Hombre de 78 años con ictericia obstructiva y pérdida de 9 kg en 1 mes. Tumoración en cabeza de páncreas.

Ultrasonido endoscópico con elastografía (USE-E): la elastografía es una modalidad electrónica que tienen los equipos de ultrasonido, que permite estudiar la deformidad y elasticidad de los tumores sólidos⁽⁶⁵⁾, según el grado de dureza de las lesiones, por compresión de la misma o por las pulsaciones cardiacas^(65,66). Entre 2008 y 2012 hubo algunos trabajos con la primera generación USE-E, que no tuvo mucha trascendencia. Desde 2015 hasta la actualidad se cuenta con una segunda generación que ha mejorado increíblemente, al punto de que es una de las tecnologías con mayor emergencia actual⁽⁶⁷⁾. El USE-E cualitativa consiste en determinar la rigidez relativa de las masas pancreáticas; electrónicamente el software dependiendo de esta, genera dos patrones de reconocimiento de color verde y azul⁽⁶⁸⁾, cuando el color predominante es verde sugiere lesión benigno o verde con pequeñas áreas azules proceso inflamatorio y azul o predominante azul maligno. La sensibilidad y especificidad para de la USE-E cualitativa para CP, 95% y 67% respectivamente⁽⁶⁸⁾.

En el USE-E cuantitativo, el software mide píxeles de tejido en la región de interés y muestra un tono de valor de deformación relativa o la dureza de pañuelo de papel. La mayoría de los sistemas muestran un mapa cromático (rojo-verde-azul), en las áreas de tejido duro como áreas azules, y de tejidos blandos se muestran en rojo o verde^(69,70). Debido a que la deformación es menor en tejidos duros y mayor en tejidos blandos, las diferencias en la tensión (dureza) de los tejidos puede cuantificarse y generar un mapa de color. En los cuales se obtienen dos cálculos: el coeficiente elasticidad y cálculo de histograma.

El coeficiente de elasticidad se calcula A / B, donde A se expresa con un círculo sobre la lesión y B el tejido circundante (blando de color rojo). Cuando el coeficiente es menor de 10 hay alta probabilidad de malignidad, mayor a 10 de benignidad. Mientras que el cálculo de histograma que representado por un rectángulo que ocupara la mayor parte del tejido de la lesión, el histograma mayor a 50 lesión benigna, menor de 50 lesión maligna^(71,72). La sensibilidad y especificidad para CP, 91.4% a 93.4% y 66% a 87.9%, respectivamente⁽⁷³⁾. Al diferenciar CP y de masas en pancreatitis crónica (o pancreatitis crónica con comportamiento pseudotumoral), se han establecido 5 escalas: 1 y 2 son benignos mientras que 3, 4 y 5 malignos, otros lo clasifican como escala A benigno(1,2), escala B indeterminado (3) y escala C maligno (4,5)^(74,75). Tabla 1.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica de la elastografía guiada por USE en el diagnóstico diferencial de CP vs otras lesiones de páncreas según datos de la literatura.

Autor-Año	Tipo de USE-E	No. de casos	Tamaño promedio	Sens., especific. y eficacia
Giavanni & col. 2009 ⁷⁵	Cuantitativa	121	29,5 mm	92,3%, 80%, 89,2%
Dawwas & col. 2012 ⁷⁷	Cuantitativa	104	30 mm	100%, 16%, 86,5%
Jafri & col. 2016 ⁶⁹	Cualitativa	13	52 mm	97%, 89%, 95%
Kongkam & col. 2015 ⁷⁸	Cuantitativa	38	27 mm	86,2%, 66,7%, 81.6%
Okasha & col. 2017 ⁷⁹	Cuantitativa	172	31,25 mm	98%, 77%, 92%
Carrara & col. 2018 ⁷⁶	Cuantitativa	100	27 mm	94,2%, 90,9%, 90,2%
Okasha & col. 2018 ⁸⁰	Cuantitativa	325	NR	96%, 63%, 88%
Okasha & col. 2018 ⁸⁰	Cuantitativa	325	NR	96%, 63%, 88%

Col: colaboradores; sens: sensibilidad; especific: especificidad; NR: no reportado

Ultrasonido endoscópico con contrastes armónico (USE-CH): es uno de los métodos más nuevo en USE que combina imágenes de alta resolución y el uso de contraste⁽⁸¹⁾. Actualmente ha ganado aceptación, por ser un procedimiento poco invasivo y la más alta sensibilidad y especificidad para lesiones de páncreas, 80% a 100% y 64% a 100% respectivamente, tabla 2⁽⁸²⁻⁸⁸⁾. La técnica consiste en la inyección de un contraste que es capaz de generar microburbujas 2 a 10 micras que penetran en los vasos de los órganos y las lesiones; el software realiza los cálculos índices mecánicos que mejoran la imagen⁽⁸¹⁻⁹⁰⁾. En un principio se utilizó el índice mecánico alto que usaba como potenciador el doppler a color o llamado también potenciador doppler⁽⁸⁹⁾. Luego llegó el índice mecánico bajo (segunda generación), basados en algoritmos que durante la inyección de contraste armonizan la imagen. Este último, el USE-CH es el método usado en la actualidad,^(90,91) permite determinar fase arterial y venosa. La fase arterial determina pico de máxima intensidad, tiempo de aumento y distribución; en la fase venosa, el tiempo de lavado del contraste y el lavado del contraste propiamente dicho en tiempo real. Estas fases y sus tiempos son muy parecidos a los que se realiza en la TAC. Las nuevas generaciones de USE permiten realizar una imagen en tres dimensiones en tiempo real que permite el estadiaje de CP^(89,91).

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica de la ecoendoscopia con contraste armónico para el diagnóstico diferencial de CP vs otras lesiones solidas de páncreas.

Autor-Año	Generación	No. de casos	Contraste Usado	Sens., especific. y eficacia
FUSAROLI & col. 2010 ⁸²	1era	90	SONOVUE (5 VS 2.5 ML)	96%, 64%, 82%
Napoleon & col. 2010 ⁸³	1era	34	SONOVUE (2.5 ML)	89%, 88%, 88,5%
Lee & col. 2013 ⁸⁴	2da	37	SONOVUE (2.4 ML)	93%, 86%, 93%
Park & col. 2014 ⁸⁵	2da	90	SONOVUE (2.4 ML)	91,9%, 67,8%, 84,4%
Gincul & col. 2014 ⁸⁶	2da	100	SONOVUE (2.4 ML)	95%, 96%, 91%
Saftoiu & col. 2015 ⁸⁷	2da	167	SONOVUE (2.4 ML)	84,8%, 100%, NR
Keun & col. 2018 ⁸⁸	2da	80	SONOVUE (2.4 ML)	89%, 87%, 88%

Col: colaboradores; sens: sensibilidad; especific: especificidad; NR: no reportado

Hay varios contrastes actualmente en el mercado, los más usados son SonoVue (Bracco, Milan, Italia) consiste en

burbujas de hexafluoruro de azufre estabilizadas con fosfolípidos⁽⁹²⁾. Sonazoid (GE Healthcare, Oslo, Noruega) consiste en microesferas de perfluorobutano (PFB) estabilizadas por una membrana monomolecular de fosfatidilserina de huevo hidrogenada, incrustada en una estructura de sacarosa amorfa^(89,92,93). Ambas reportan ligeras diferencias, que no tiene impacto en la sensibilidad y especificidad. Existen otros contrastes con mínimas diferencias con el Sonazoid, como Definity comercializado en Norteamérica como Luminity (Lantheus Medical Imaging, Norte Billerica, MA, USA) y Optison (GE Healthcare, Princeton, Nueva Jersey, USA). Los contrastes para USE, son muy seguros, se metabolizan por vía pulmonar, no son nefrotóxicos, ni afectan la tiroides⁽⁹²⁾. Las reacciones de hipersensibilidad son casi nulas, se reportan 0,002% en serie largas de aplicaciones abdominales. Es tan seguro que se usa en embarazadas sin problemas. Las contraindicaciones son hipertensión pulmonar, Síndrome de distrés respiratorio, el en particular Sonoveu en pacientes con Síndrome de isquemia cardíaca o angina⁽⁹²⁾.

Use para adquisición de tejido (USE-AT): hay dos tipos de adquisición de tejido la citología por punción por aspiración con aguja fina (PAAF), en inglés Fine Needle Aspiration (FNA) y la biopsia del tejido que se realiza con algunos modelos de punta de aguja ecoendoscopia llamado biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), en inglés Fine Needle Biopsy (FNB)⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾. USE-AT muestra una sensibilidad global entre 78% y 100%, con una tasa de complicaciones muy baja (1%), la seguridad de EUS-AT está por encima a la obtenida por otros medios para CP^(94,96). Hay muchos variables que influyen en la EUS-AT, como el calibre de la aguja (19, 20, 22 y 25 gauges-G), forma de la punta y la técnica⁽⁹⁴⁾. Un metaanálisis reciente donde se compara PAAF con agujas calibres de 22G a 25G, no encontraron diferencias significativas en el diagnóstico CP entre ambas agujas 97. Igual resultado se obtiene con BAAF entre diferentes formas de las puntas de la aguja ProCore (Cook Medical), Acquire (Boston Scientific) y SharkCore (Medtronic), todas muestran excelente sensibilidad de 95 a 100% y especificidad del 95 a 98% para CP, permitiendo realizar inmunohistoquímica en la muestra.⁽⁹⁴⁾

Se han descrito diferentes técnicas de USE-AT, en abanico se mueve la aguja a través de la lesión⁽⁹⁶⁾. El uso del estilete o no, la aspiración con jeringas de 5 o 10 mm (produciendo un vacío), que ayuda a obtener tejido⁽⁹⁵⁾. El USE-E y USE-CH se usan para dar en blanco de la lesión con una sensibilidad y especificidad 100% para diagnóstico CP, (78,83,94), foto 2.

Estadiaje

Los métodos más usados para el estadiaje de CP, son principalmente TAC y USE, ambos son comparables⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, el USE es más sensible (88%) y específico (93%) para el tumor (T) e invasión vascular, comparado con la TAC, 58% y 95%, respectivamente^(98,99). Igualmente, en nódulos linfático o metástasis linfática (N) el USE es superior la sensibilidad y especificidad al TAC, 58% y 85% a 24% y 88%,

respectivamente^(98,99). Con respecto a metástasis a distancia (M), el TAC es el método ideal para su detección a distancia, especialmente PET-SCAN,⁽¹⁰⁰⁾ tabla 3.



Figura 10. Hombre de 78 años con ictericia obstructiva, y pérdida de 9kg en 1 mes. USE-BAAF. ADC de páncreas

Tabla 3. Estadaje de TNM por el Comité Americano Conjunto Sobre Cáncer De Páncreas 8va Edición¹⁰¹.

		Estad iaje	T	N	M
T1	Diámetro máximo de Tumor menor 2cms	Ia	T1	N0	M0
T2	Diámetro de Tumor 2 a 4cms	Ib	T2	N0	M0
T3	Diámetro de Tumor mayor 4 cms	Ila	T3	N0	M0
T4	Tumor que envuelve tronco celiaco, arteria hepática, arteria mesentérica superior	Ilb	T1-T3	N1	M0
N0	Sin metástasis a ganglios locoregionales	III	T4 (o Cualqu ier T)	N2 (o cualqu ier N)	M0
N1	Con metástasis a 1-3 ganglios locoregionales	IV	Cualqu ier T	Cualqu ier N	M1
N2	Con metástasis mas 4 ganglios locoregionales				
T0.	Sin metástasis a distancia				
T1	Con metástasis a distancia				

Col: colaboradores; sens: sensibilidad; especific: especificidad; NR: no reportado

Tratamiento

El manejo de CP tiene dos grandes objetivos, curativos en pacientes con estadios tempranos, y paliativos en casos avanzados. Ambos con el desarrollo de nuevas tecnologías, se busca mejorar la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con CP. En la actualidad algunos casos avanzados CP se han resuelto, con el avance de la terapéutica por USE sumado al avance en la quimioterapia y radioterapia locoregional.

Manejo quirúrgico: La opción curativa para CP es en estadios Ia, Ib, Ila y algunos IIb. Hay factores que influyen en su éxito como localización, no invasión vascular, metástasis ganglionar y a distancia⁽¹⁰²⁾. Según la localización para tumores en cabeza o proceso uncinado de páncreas, la intervención pancreatoduodenostomía o mejor conocida como intervención de Whipple; para cuerpo y cola pancreatomectomía parcial o total proximal o distal⁽¹⁰³⁾. La quimioterapia neoadyuvante es controvertido en CP tempranos, hay algunos protocolos a favor de la misma⁽¹⁰²⁾.

Más del 90% de CP son de cabeza de páncreas, que conllevan a ictericia obstructiva, en los casos curativo (Whipple), no hay consenso de la indicación ni beneficio de Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE) preoperatoria⁽¹⁰⁴⁾. El drenaje biliar preoperatoria estaría indicado en los casos de colangitis, prurito intratable y disfunción renal; en estos casos se prefiere prótesis biliar plásticas^(105,106).

La terapia adyuvante con diferentes agentes muestra una sobrevida a 5 y 10 años del 20,7% y 12,2% posterior a la cirugía curativa, comparado a cuando no se administra esta terapia en 10,4% y 7,7%⁽¹⁰⁷⁾. La Gemcitabina y 5-Fluorouracil, son los quimioterapéuticos más usados y con más estudios a largo plazo. La Gemcitabina solo refleja clara superioridad al 5-fluorouracil, pero este último es mejor tolerado⁽¹⁰⁷⁾. Hay protocolos que combinan Gemcitabina y Capecitabina en pacientes con enfermedad metastásica, con clara ventaja en la sobrevida a 28 meses, comparada con Gemcitabina sola⁽¹⁰⁸⁾.

Tratamiento paliativo: Entre 55% y 80% de los pacientes cuando se hace el diagnóstico la enfermedad es irresecable⁽²⁾, para ellos existe una gran gama de terapias paliativas, que ofrecen según el estadio avanzado (III y IV), que a disposición de las instituciones contar con algunas para mejorar la sobrevida, sin perder la calidad de vida. El costo beneficio debe ser tomado en cuenta, junto a la opinión del paciente y sus familiares, al escoger el tratamiento paliativo. El éxito actual se debe directamente a la combinación de los mismo, existen algunos esquemas con excelentes resultados.

Quimioterapia: el esquema paliativo actual más usado es el Folfironox (oxaliplatino, irinotecana, 5-fluorouracilo, and leucovorine), se prefiere más que la Gemcitabina, la sobrevida en pacientes con CP avanzado y metastásico es de 11,1 meses comparado con 6,8 meses⁽¹⁰⁹⁾. Con el principio que los tumores tienen gran dificultad para la fármaco penetrancia por la reacción desmoplástica, se ha desarrolla mediante USE la inyección intratumoral (inyección con aguja fina, USE-FNI) de

agentes antitumorales⁽¹¹⁰⁾. El agente más usado en la actualidad con USE-FNI es la Gemcitabina, en una dilución igual a la usada vía sanguínea (38 mg/ml), en estadios III y IV, aumentado sobrevida de 6 a 12 meses y de 3 a 8 meses, respectivamente⁽¹¹⁰⁾.

Otras terapéuticas por USE: En la actualidad hay terapias emergentes que solo son posibles gracias al USE. Esto es posible al diseño de agujas ecoendoscópicas conectados a fuentes de energía para ablación de tumores. Un estudio multicéntrico usando laser Nd:YAG (Neodymium-Yttrium Aluminum Garnet) en una aguja 22 gauges con diferentes potencias de 800, 1000 y 1200 joules, en 9 pacientes con una reducción importante del área total del tumor, no hubo eventos adversos y excelente tolerancia⁽¹¹¹⁾. Otro método de ablación es la radiofrecuencia por (USE-RFA) con aguja ecoendoscópica desarrollada por STARmed, Koyang, Korea, el equipo genera una potencia de 30 watts durante una media de 58 segundos en 3 a 4 ocasiones dentro del tumor y sus bordes, pero no fuera del anillo del tumor; buena tolerancia y seguridad⁽¹¹²⁾. Los fiducial son marcadores radiopacos generalmente de oro, se usan como blanco en la radioterapia y así disminuir el impacto de la radiación en órganos perilesional. Se colocan por USE en CP, generalmente en terapias combinada con quimioterapia, los eventos adversos son principalmente por la migración de los mismo⁽¹¹³⁾.

El drenaje biliar paliativo endoscópico en tumores de cabeza de páncreas, se puede realizar por varios medios. La primera opción es la CPRE en la actualidad, con una tasa de éxito de 90% y complicaciones cerca de 10 a 16%^(106,114). En años atrás había la controversia de colocar prótesis biliar metálicas no recubierta (PBMnC) o totalmente cubiertas (PBMTc) en casos paliativos por el riesgo de obstruir el cístico y ocasionar una colecistitis. En la actualidad se sabe que PBMTc no aumenta el riesgo de colecistitis cuando se compara con PBMnC⁽¹¹⁵⁾, figura 11.

En pacientes de estenosis de primera porción y rodilla duodenal, la colocación de prótesis duodenal metálicas no cubiertas y posterior drenaje biliar por CPRE, en el mismo tiempo, tiene una tasa de éxito del 55%⁽¹¹⁶⁾. Otra de las opciones en estenosis duodenal infranqueable o falla de CPRE, es la coledocoduodenostomía endoscópica, años atrás era un procedimiento con hasta 26% de complicaciones, con el Axios y Axios-Hot se realiza de forma segura con USE, con menos de 1% de complicaciones^(117,118).

El USE a permitido llevar a nuevos límites para mejorar la calidad de vida de los pacientes con obstrucción duodenal. Con las prótesis metálicas como el Axios-Hot, es posible realizar de forma segura una gastroyeyuno anastomosis paliativa. La técnica consiste es instilar 200 a 500 ml de solución con azul de metileno en la 2da porción y luego por USE con el Axios-Hot usando como blanco 4ta porción o yeyuno, a nivel del ángulo de Treits, plenificado con la solución, tal y como se hace en un pseudoquistes pancreático.^(119,120)

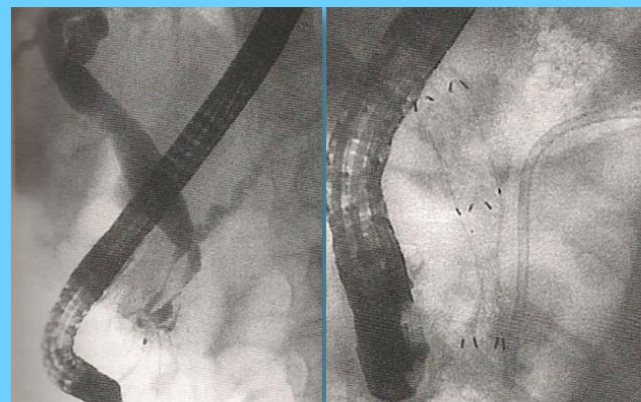


Figura 11. Paciente femenina de 83 años con ictericia obstructiva, pérdida de peso, colangitis. A) contraste en vía biliar y pancreática, estenosis de colédoco distal con dilatación de vía biliar y dilatación de conducto de Wirsung. B) prótesis biliar metálica no recubierta, prótesis pancreática plástica.

Referencias

1. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 934–47.
2. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman H, McCain R. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43): 4846-4861.
3. Somashekar G, Li F, Bhattacharya A, Ladha H, Porter K, Singh A, et al. Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from other neoplastic solid pancreatic lesions: a tertiary oncology center experience. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:370-9.
4. Eloubeidi MA, Decker GA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Evans JA, et al. ASGE guidelines. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016;83 (1):17-27.
5. Lee L, Andersen D, Ashida R, Brugge W, Canto M, Chang K, et al. EUS and related technologies for the diagnosis and treatment of pancreatic disease: research gaps and opportunities Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop. *Gastrointest Endosc* 2017;86:768-78.
6. Bang J, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88:9-17.
7. Ferlay J, Colombet L, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin M, Piñeros M. Estimating the global cancer incidence and

- mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, Oxford, U.K.
8. Caglevic C. at el. Recomendaciones sobre el manejo del cáncer de páncreas tipo adenocarcinoma en Latinoamérica. Reunión del Consenso del Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO) y de la Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante (ALATRO). Revista medica de Chile 144(10):1305-1318.
 9. Lopez P. Martinez L. Cáncer de páncreas. Epidemiología de su mal pronóstico. Rev Méd Urug 2017; 33(3):122-128.
 10. Ilic M. Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2016 November 28; 22(44): 9694-9705.
 11. Zhang Q., Zeng L., Chen L., et al. Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management. Gastroenterol Res and Pract Volume 2016, Article ID 8962321.
 12. DaVee T., Coronel E., Papafragkakis C., Thaiudom S., Lanke G., Chakinala R. at el. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. Gastrointest Endosc 2018;87:1443-50.
 13. Bruno M. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals: Ready for prime time?. Gastrointest Endosc 2018;86:1452-53.
 14. Maisonneuve P, Lowenfels A. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. Inter Journal of Epidem;2015, 186–198.
 15. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 2008; 393: 535-545.
 16. Tramacere I, Scotti L, JenabM et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Int J Cancer 2010;126:1474–86.
 17. Brewer O. & Lennon A. Chronic pancreatitis-like changes in individuals at high risk for the development of pancreatic cancer: What is the significance?. Gastrointest Endosc 2019;89:852-53.
 18. Raimondi S., Lowenfels A., Morselli-Labate A., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 349-358.
 19. Thiruvengadam S., Chuang J., Huang R., Girotra M., Park W. Chronic pancreatitis changes in high-risk individuals for pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastrointest Endosc 2019;89:842-51.
 20. Xu M., Jung X., Hines J., Eibl G., & Chen Y. Obesity and Pancreatic Cancer: Overview of Epidemiology and Potential Prevention by Weight Loss. Pancreas. 2018; 47(2):158–162.
 21. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA. 2009; 301:2553–2562.
 22. Kasenda B, Bass A, Koeberle D, et al Survival in overweight patients with advanced pancreatic carcinoma: a multicentre cohort study. BMC Cancer. 2014; 14:728.
 23. Wang F., Herrington M., Larsson J., Permert J. Review The relationship between diabetes and pancreatic cancer. Molecular Cancer 2003, 2:1-4.
 24. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. British Journal of Cancer 2005; 92: 2076-2083.
 25. Paluszkiwicz P, Smolin´ ska K, Debin´ ska I., et al. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. Cancer Epidemiol 2012;36:60–67.
 26. Genkinger JM, Li R, Spiegelman D et al. Coffee, tea, and sugarsweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:305–18.
 27. Wahi MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS 2nd, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. Ann Epidemiol 2009; 19: 103-111.
 28. Wolpin B., Kraft P., Gross M., Helzlsouer K., & col. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Res 2010; 70: 1015-1023.
 29. Guertin K., Freedman N., Lofffield E., Stolzenberg R., Graubard B. & Sinha R. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. British J Cancer 2015;113:1081–85.
 30. Chen F., Roberts N., Klein A. Inherited pancreatic cancer. Chinise Clin Oncol 2017; 6: 58.
 31. Chiaro M., Segersvärd R., Lohr M., Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? World J Gastroenterol 2014; 20: 12118-1213.
 32. Grover S., Syngal S. Hereditary pancreatic cancer. Gastroenterology 2010;139:1076–80.
 33. Klein A., Brune K., Petersen G., et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004;64:2634-8.
 34. Riva G., Pea A., Pilati C., Fiadone G., et al. Histo-molecular oncogenesis of pancreatic cancer: From precancerous lesions to invasive ductal adenocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 2018 October 15; 10(10): 317-27.
 35. Malagelada J., et al. Lesiones quísticas pancreáticas. Libro: Directrices mundiales de la WGO Lesiones quísticas pancreáticas. 4-25.
 36. Ferreira R., Sancho R., Messal h., et al. Duct- and Acinar-Derived Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Show Distinct Tumor Progression and Marker Expression. Cell Reports 2017, 21:966–978.
 37. Pusateri A., & Krishna S. Review Pancreatic Cystic Lesions: Pathogenesis and Malignant Potential. Diseases 2018; 6(50):2-12

38. D'Angelica M., Brennan, M., Suriawinata A., Klimstra D., Conlon K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann. Surg.* 2004;239:400-8.
39. Grutzmann R., Niedergethmann M., Pilarsky C., Kloppel G., Saeger H. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2010; 15:1294-309.
40. Kobayashi M, Fujinaga Y, Ota H. Reappraisal of the Immunophenotype of Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs)-Gastric Pyloric and Small Intestinal Immunophenotype Expression in Gastric and Intestinal Type IPMNs-. *Acta Histochem Cytochem* 2014; 47: 45-57.
41. Moriya T, Kimura W, Semba S, Sakurai F, Hirai I, Ma J, Fuse A, Maeda K, Yamakawa M. Biological similarities and differences between pancreatic intraepithelial neoplasias and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 111-19.
42. Lin F., Chen Z., Wang H. Utility of Immunohistochemistry in the Pancreatobiliary Tract. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:24-38.
43. Tanaka M., Fernandez-del Castillo C., Kamisawa T., et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017; 17:738-53.
44. Levink I., Bruno M., Cahen D. Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Controversies in Guidelines and Future Perspectives. *Curr Treat Options Gastro* 2018; 16:316-32.
45. Keane MG, Horsfall L, Rait G, Pereira SP. A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open* 2014; 4: e005720.
46. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected pancreatic cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2012;62:e38-45.
47. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, et al. The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br J Cancer* 2012;106:1940-4.
48. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-186.
49. Jans J., Talma M., almonacid M., cruz J., et al. Rendimiento diagnóstico del marcador tumoral ca 19-9 en la diferenciación entre patología bilio-pancreática benigna y maligna. *Rev chil cir.* Agosto 2013; 65(4):307-14.
50. Fahrman J., Bantis L., Capello M., Scelo G., Dennison J., et al. A Plasma-Derived Protein-Metabolite Multiplexed Panel for Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018;111(4):372-379.
51. Ashida R., Tanaka S., Yamanaka H., Okagaki S., et al. Review The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. *Diagnostics* 2019;9:2-9.
52. Sun E., & Min J. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(24): 7864-77.
53. Kanno, A., Masamune, A., Hanada, K., Maguchi, H., et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology* 2018, 18, 61-67.
54. Martínez A., D'Onofrio M. Ultrasonography of the pancreas. 1. Conventional imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 136-49.
55. Granata V., Fusco R., Catalano O., Sergio Venanzio S., et al. Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update. *Infectious Agents and Cancer* (2016) 11:57.
56. Buchsa N., Frossardb J., Rossetc A., Chilcotta M., et al. Vascular invasion in pancreatic cancer. *SWISS MED WKLY* 2007;137:286-291.
57. Wang X., Yang F., Jin C., & Fu D. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014 November 14; 20(42): 15580-89.
58. Gerritsen A., Bollen T., Nio Y., Molenaar Q., et al. Diagnostic value of a pancreatic mass on computed tomography in patients undergoing pancreatoduodenectomy for presumed pancreatic cancer. *Surgery* 2015;158:173-82.
59. Eloubeidi M., Decker A., Chandrasekhara V., et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016;83(1):17-28.
60. Bronstein Y., Loyer E., Kaur H., & col. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182: 619-23.
61. Muller M., Meyenberger C., Bertschinger P., et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994;190:745-51.
62. DeWitt J., Devereaux B., Chriswell M., et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004;141: 753-63.
63. Gress F., Hawes R., Savides T., et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999;50:786-91.
64. Oh H., Kang H., Lee J., & col. Diagnostic accuracy of 22/25-gauge core needle in endoscopic ultrasound-guided sampling: systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med* 2016;31:1073-83.
65. Hirooka Y., Itoh A., Kawashima H., et al. Diagnosis of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(suppl):S63-7.

66. Mei M, Ni J, Liu D, et al. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2013;77:578-89.
67. Gill K., & Wallace M. EUS elastography for pancreatic mass lesions: between imageand FNA?. *Gastrointest Endosc* 2008;68(5):1095-97.
68. Chantarojanasiri T., y Kongkam P. Endoscopic ultrasound elastography for solid pancreatic Lesions. *World J Gastrointest Endosc* 2017 October 16; 9(10): 506-13.
69. Jafri M., Sachdev A., Khanna L., & Gress F. The Role of Real Time Endoscopic Ultrasound Guided Elastography for Targeting EUS-FNA of Suspicious Pancreatic Masses: A Review of the Literature and A Single Center Experience. *J Pancreas* 2016 Sep 08;17(5):516-24.
70. Dietrich CF, Saftoiu A, Jenssen C. Real time elastography endoscopic ultrasound (RTE-EUS), a comprehensive review. *Eur J Radiol* 2014; 83:405-14.
71. Iglesias-García J.; et al. Endoscopic ultrasound enhancement elastography *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012; 70(6):1101-08.
72. Iglesias-García J., et al.. Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses. *Gastroenterology* October 2010;139(4):1172-80.
73. Săftoiu A., Vilmann P., Gorunescu F., Janssen J., Hocke M., Larsen M., Iglesias-Garcia J., et al. European EUS Elastography Multicentric Study Group. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy* 2011; 43: 596-603.
74. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, et al. Endoscopic Ultrasound Elastography: the First Step towards Virtual Biopsy? Preliminary Results in 49 patients. *Endoscopy* 2006; 38: 344-48.
75. Giovannini M., Botelberge T., Bories E., Pesenti C., et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009 April 7; 15(13): 1587-93.
76. Carrara S., Di Leo M., Grizzi F., Correale L., et al. EUS elastography (strain ratio) and fractal-based quantitative analysis for the diagnosis of solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1464-73.
77. Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Opong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:953-61.
78. Kongkam P., Lakananurak N., Navichareern P., Chantarojanasiri T., et al. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: A prospective single-blinded study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1683-89.
79. Okasha H., Elkholy S., El-Sayed R., Wifi M., et al. Real time endoscopic ultrasound elastography and strain ratio in the diagnosis of solid pancreatic lesions. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 28;23(32):5962-68.
80. Okasha H., Mahdy R., Elkholy S., Hassan M., at el. Endoscopic ultrasound (EUS) elastography and strain ratio, could it help in differentiating malignant from benign pancreatic lesions?. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e11689.
81. Fusaroli P., Napoleon B., Gincul R., Lefort C., et al. The clinical impact of ultrasound contrast agents in EUS: a systematic review according to the levels of evidence. *Gastrointest Endosc* 2016;84:587-96.
82. Fusaroli P., SPADA A., GRAZIA M., & CALETTI G. Contrast Harmonic Echo—Endoscopic Ultrasound Improves Accuracy inDiagnosis of Solid Pancreatic Masses. *Clinical gastro and hepat* 2010;8:629–34.
83. Napoleon B., Alvarez M., Gincoul R., Pujol B., et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy*. 2010; 42:564–70.
84. Lee T., Cheon Y., Shim C. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea. *Gut Liver*. 2013; 7:599–604.
85. Park J., Kim H., Bang B., Kim S., Jeong S., Lee D. Effectiveness of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound for the evaluation of solid pancreatic masses. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:518–24.
86. Gincul R., Palazzo M., Pujol B., Tubach F., Palazzo L., et al. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy*. 2014; 46:373–379.
87. Saftoiu A., Vilmann P., Dietrich C., Iglesias-Garcia J., et al. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2015; 82:59–69.
88. Keun M., Moon S., Jun T., Kim R., at el. Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasound for Differentially Diagnosing Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gut Liver* 2018.
89. He X., Ding Y., Sun L. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for differential diagnosis of pancreatic cancer: an updated meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(39): 66392-401.
90. Mei S., Wang M., Sun L. Contrast-Enhanced EUS for Differential Diagnosis of Pancreatic Masses: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice* 2019, 2019, Arti.1670183,1-9.
91. Saftoiu A., Peter Vilmann P., Bhutani M. The role of contrast-enhanced endoscopic ultrasound in pancreatic adenocarcinoma. *Endoscopic ultrasound* 2016; 5(6):368-72.

92. Yamashita Y., Shimokawa T., Napoleo B., Pietro f., et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Digest Endosc* 2019; 31(2):125-33.
93. Chung Y., Kim K. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography* 2015;34:3-18.
94. Facciorusso A., Wani S., Triantafyllou K., et al. Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019;90:893-903.
95. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019; 54:19–32.
96. Yoshida T., Yamashita Y., Kitano M. Endoscopic Ultrasound for Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Diagnostics* 2019; 9(81):2-8.
97. Seicean A., Badea R., Moldovan-Pop A., Vultur S., Botan E., et al. Harmonic Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for the Guidance of Fine-Needle Aspiration in Solid Pancreatic Masses. *Ultraschall Med.* 2017 Apr;38(2):174-182.
98. Nakai Y., Takahara N., Mizuno S., Kogure H., Koike K. Current Status of Endoscopic Ultrasound Techniques for Pancreatic Neoplasms. *Clin Endosc* 2019;52:527-32.
99. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP* 2013;14:484-97.
100. Montejo L., Rios A., Sarrria O., et al. Staging pancreatic carcinoma by computed tomography. *Radiolog* 2018;60(1):10-23.
101. Allen, P. J. et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017;265:185–191.
102. Demir I., Jäger C., Schlitter A., Konukiewitz B., Stecher L., et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 2018;268(6):1058-68.
103. Kim KS, Kwon J, Kim K, Chie EK. Impact of Resection Margin Distance on Survival of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* 2017; 49: 824-833.
104. Gaag N., Rauws E., Eijck C., et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-37.
105. Tol J., Hooft J., Timmer R., et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2016;65:1981-7.
106. Domínguez J., Lariño J., Iglesias j. Biliary drainage in pancreatic cancer: The endoscopic retrograde cholangiopancreatography perspective. *Endoscopic Ultrasound* 2017; 6(3):117-121.
107. Neoptolemos J., Stocken D., Bassi C., Ghaneh P., et al. Europea Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073-81.
108. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P., Psarelli E., Valle J., et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011-24.
109. Mahaseth H., Brucher E., Kauh J., Hawk N., et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 1311-15.
110. Levy M., Alberts S., Bamlet W., Burch P., et al. EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;86:161-9.
111. Di Matteo F., Saccomandi P., Martino M., Pandolfi M., & col. Feasibility of EUS-guided Nd:YAG laser ablation of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2018;88(1):168-74.
112. Crino S., D'Onofrio M., Bernardoni L., et al. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J Gastrointest Liver Dis* 2018; 27(1): 67-72.
113. Coronel E., Cazacu I., Sakuraba A., et al. EUS-guided fiducial placement for GI malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019;89:659-70.
114. Gardner T., Spangler C., Byanova K., et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016;84:460-6.
115. Seo D., Sherman S., Dua K., Slivka A., et al. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2019;90:602-12.
116. Waldthaler A., Rutkowski W., Valente R., et al. Palliative therapy in pancreatic cancer interventional treatment with stents. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:7.
117. Ardengh J, Lopes C, Kemp R, Dos Santos JS. Different options of endosonography-guided biliary drainage after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography failure. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10:99-10
118. Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary

Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:684-703.

119. Perez-Miranda M, Tyberg A, Poletto D, Toscano E, Gaidhane M, Desai AP, et al.. EUS guided Gastrojejunostomy Versus Laparoscopic Gastrojejunostomy: An International Collaborative Study. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:896-9.
120. Khashab MA, Bukhari M, Baron TH, Nieto J, El Zein M, Chen YI, et al. International multicenter comparative trial of endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy for the treatment of malignant gastric outlet obstruction. *Endosc Int Open* 2017;5:275-81.