

Un análisis de lesiones quísticas pancreáticas con especial referencia al ultrasonido endoscópico y a la punción con aguja fina dirigida por ultrasonido endoscópico

Dr. José Ramón Poleo

Miembro Correspondiente Nacional, Puesto N° 10, de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela

RESUMEN

Objetivos: Se revisa en forma retrospectiva la experiencia personal del autor en una serie de casos de lesiones quísticas pancreáticas y se hace énfasis en el papel del ultrasonido endoscópico y de la punción con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico en el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones.

Material y métodos: 38 pacientes fueron evaluados con ultrasonido endoscópico y la punción con aguja fina previo consentimiento informado. A todos se les practicó ultrasonido endoscópico que de acuerdo a los hallazgos, condición clínica e indicaciones, fue seguido de una la punción con aguja fina, con aspiración del quiste con fines diagnósticos y/o terapéuticos como aspiración total del contenido quístico, ablación del quiste con etanol o neurolysis del plexo celíaco. En 32 de los 38 casos se les practicó la punción con aguja fina para citología y en 11 se hizo análisis del contenido del quiste con determinaciones de antígeno carcinoembriónico (ACE), antígeno CA 19-9 (CA 19-9) y amilasa.

Resultados: Se encontraron 3 cistoadenomas serosos, uno de ellos unilocular; 9 neoplasias mucinosas quísticas (2 de ellas de tipo borderline y 4 con transformación maligna); 7 neoplasias mucinosas papilares intraductales (1 tipo conducto principal y 6 tipo conductos secundarios, 1 con inflamación asociada); 4 adenocarcinomas de páncreas; 1 adenocarcinoma de papila de Vater; 3 tumores neuroendocrinos (uno asociado a microadenomas); 4 quistes simples; 6 lesiones inflamatorias (3 pseudoquistes, uno de ellos asociado a pancreatitis crónica, una colección aguda de páncreas, 1 absceso y 1 quistes inflamatorio), y 1 tumor no clasificado (lesión neoplásica de bajo grado citológico, con aspecto

sugestivo de neoplasia acinar o endocrina, que no parecía ductal según la citología). En este estudio 3 de las 38 lesiones quísticas pancreáticas (7,8%), 1 con 3,3 cm de diámetro y otras 2 de 2,2 x 1,8 cm y 1,42 x 1,36 cm de dimensiones, no se habían detectado en estudios de imágenes realizados antes del ultrasonido endoscópico. En 21 casos (55,26%) el ultrasonido endoscópico aportó valiosa información sobre presencia de adenopatías, tabiques intraquísticos, formaciones papilares y lesiones adicionales no visualizadas con otros métodos de imágenes como el ultrasonido abdominal la tomografía abdominal computada o la resonancia magnética, TAC o RM. A excepción de 2 casos, el ultrasonido endoscópico y/o la la punción con aguja fina fueron confirmatorios de las lesiones quísticas pancreáticas (94,7%) y en 28 de los 38 pacientes (73,68%) la información obtenida contribuyó a una mejor evaluación diagnóstica, a decidir el tipo de conducta a seguir (conservadora o quirúrgica) y a determinar pronósticos, con un impacto definido sobre el cuidado médico de estas lesiones quísticas pancreáticas. 6 lesiones quísticas pancreáticas fueron aspiradas en su totalidad (cantidades de 18, 16, 12, 5, 1,5 y 1,5 cc), y en 2 de ellas luego de la aspiración se hizo ablación con etanol al 80%. En otros 2 casos se practicó neurolysis del plexo celíaco para tratamiento de dolor pancreático. **Conclusiones:** El ultrasonido endoscópico combinado con la la punción con aguja fina es una técnica de mucha utilidad para el adecuado diagnóstico de las LQPNI y el manejo posterior de las mismas, y en algunos casos, tiene aplicaciones terapéuticas como la aspiración completa de los quistes, su ablación con etanol y la neurolysis del plexo celíaco.

Palabras clave: Lesiones quísticas pancreática. Ultrasonido endoscópico. Punción con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico.

Declaro que no tengo conflictos de interés ni he recibido para este trabajo remuneración de alguna casa comercial o de algún ente privado o público.

SUMMARY

Objectives: A retrospective review of the author personal experience with a series of cases of cystic pancreatic lesions is done, with emphasis on the role of endoscopic ultrasound and of ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of these lesions.

Material and methods: 38 patients were evaluated with endoscopic ultrasound and fine needle aspiration previous informed consent. An endoscopic ultrasound was performed to all of them, and according to the findings, clinical condition and indications, was followed by a fine needle aspiration with aspiration of the cysts for diagnostics and/or therapeutic purposes such as total aspiration of the cyst, or its ablation with etanol, and celiac plexus neurolysis. A fine needle aspiration for cytology was done in 32 patients and in 11 analysis of the cyst content with determinations of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 antigen and amylase.

Results: 3 serous cystadenomas, one of them unilocular; 9 cystic mucinous neoplasms (2 of them borderline and 4 with malignant transformation); 7 intrapapillary mucinous cystic neoplasms (1 main type, 6 branch type, one of them with associated inflammation; 4 pancreatic adenocarcinomas; 1 adenocarcinoma of the papilla de Vater; 3 neuroendocrine tumors (one associated with microadenomas); 4 simple cysts; 6 inflammatory lesions (3 pseudocysts, one of them associated with a chronic pancreatitis, 1 acute pancreatic collection, 1 abscess, 1 inflammatory cysts and 1 non-classified tumor neoplastic low grade cytologic tumor (resembling an acinar or endocrine neoplasm) were found.

In this study 3 of the 38 cystic pancreatic lesions (7,8%), 1 with diameter of 3,3 cm and other 2 with dimensions of 2,2 x 1,8 cm and 1,42 x 1,36 cm had not been detected with other imagen studies performed before the endoscopic ultrasound. In 21 of the cases (55,26%), endoscopic ultrasound gave important information about presence of lymphadenopatias, intracystic partitions, papillary formations and additional lesions not visualized with other image methods such as abdominal ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. With exception of 2 cases, EUS and/or fine needle aspiration were confirmatories of the cystic pancreatic lesions (94,7%) and in 28/38 patients (73,68%) the obtained information contributed to a better diagnostic evaluation, to select the conduct to follow (conservative or surgical) and to determine prognosis, with a definite impact in the medical care of these cystic pancreatic lesions. 6 cystic pancreatic lesions were totally aspired (quantities of 18, 16, 12, 5, 1,5 and 1,5 cc) and in 2 of them, after the aspiration an etanol ablation was performed. In 2 other cases a celiac plexus neurolysis was done for treatment of pancreatic pain.

Conclusions: The combined use of endoscopic ultrasound and fine needle aspiration is a very helpful technique for the appropriate diagnosis of NIPCL and its posterior treatment, including some therapeutic application of the procedure, such as cyst aspiration, cyst ablation and celiac plexus neurolysis.

Key words: Pancreatic cystic lesions. Endoscopic ultrasound. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones quísticas pancreáticas (LQP) constituyen un grupo de variada patología que incluye lesiones inflamatorias como los pseudoquistes, y diversas neoplasias en las que predomina un componente quístico, entre las que se encuentran tumores benignos con escaso o nulo potencial de transformación cancerosa y lesiones quísticas premalignas o malignas (1).

Son lesiones con diferentes características biológicas que presentan problemas de diagnóstico y tratamiento (2), ya que tienen una presentación clínica variable, y dificultades frecuentes para diferenciarlas con los métodos usuales de obtención de imágenes como el ultrasonido abdominal (US), la tomografía abdominal computada (TAC), y con otros como la pancreatografía retrógrada endoscópica (PRE) y la resonancia magnética (RM). No todas las LQP pueden ser evaluadas completamente por TAC o RM (3), y su riesgo de malignidad no siempre puede ser precisado con estas técnicas. El ultrasonido endoscópico (USE) ha representado una importante contribución para el estudio de las LQP (4). Se utiliza fundamentalmente para la detección, diagnóstico y tratamiento de estas lesiones (5,6) pues no sólo aporta información a veces no asequible con otras técnicas de imágenes, sino que además permite practicar la punción con aguja fina (PAF) guiada por USE (PAF/USE) (7) cuando se desea profundizar en el estudio del quiste para determinar el tipo de lesión, con análisis de su contenido de amilasa, antígenos tumorales y marcadores moleculares (7) lo que aumenta su efectividad diagnóstica (2) ya que si bien a veces se puede sospechar la presencia de cáncer con las imágenes que se obtienen, no es posible su confirmación sino con el análisis del contenido del quiste (6,8). Con la PAF/USE es posible además la realización de procedimientos terapéuticos como aspiración del quiste con fines

de drenaje y ablación (9) o la neurolisis del plexo celíaco para el tratamiento del dolor de origen pancreático (10,11).

En este trabajo se evalúa el papel del USE y de la PAF guiada por USE en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de una serie de casos de lesiones quísticas pancreáticas evaluadas por el autor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un trabajo analítico, descriptivo, en el que se evalúan en forma retrospectiva 38 casos de LQP vistos por el autor. Algunos de los pacientes estudiados asistieron a consulta y otros fueron referidos para evaluación o para una segunda opinión. A todos se les hizo una evaluación clínica inicial, con revisión de los exámenes de laboratorio y de los métodos de imágenes (US, TAC, RM) que les fueron realizados antes de ser evaluados en consulta o referidos para estudio, para luego practicarles USE que de acuerdo a los hallazgos, condición clínica e indicaciones, fue seguido de una PAF, con aspiración del quiste con fines diagnósticos y/o terapéuticos como aspiración total del contenido quístico, ablación del quiste con etanol o neurolisis del plexo celíaco.

Se utilizaron ecoendoscopios Pentax FG-38UX o FG-32UA con transductores lineares convexos de 7,5 MHz, Fujinon EG-530UT con transductor lineal convexo de frecuencia variable entre 5 y 12 MHz, y Fujinon EG-530 UR con transductor radial de frecuencia variable entre 5 y 12 MHz. Se contó con el consentimiento informado de todos los pacientes evaluados, y se utilizó sedación EV con midazolam EV inicialmente en los primeros casos evaluados, y luego con propofol EV administrada por anestesiólogo, bajo monitoreo continuo de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. En dos casos se empleó anestesia general con intubación endotraqueal. La PAF se realizó con agujas GIP Medizin Technic GMBH, Grassau, Alemania y Wilson Cook EchoTip (Winston-Salem NC, Estados Unidos de Norteamérica) de calibre variable entre 22 y 25G, o una modificación de la aguja Tru-Cut de Wilson Cook para uso endoscópico. El material obtenido fue remitido a estudio histopatológico en el Departamento de Anatomía Patológica del

Hospital de Clínicas Caracas, y a análisis del contenido en el Laboratorio Central de dicho hospital excepto dos casos en los que fue enviado a sus hospitales de referencia (Hospital Vargas y Hospital General del Oeste).

RESULTADOS

Se estudiaron 38 pacientes con una edad variable entre 28 y 86 años (edad promedio 56,84). 76 % (n=29) fueron del sexo femenino y 24 % (n=9) del sexo masculino.

De las 38 lesiones, 7 fueron asintomáticas (18,42 %), hallazgo accidental en estudios de imágenes practicados por otras indicaciones.

La Cuadro 1 enumera las LQP analizadas. Se encontraron 3 cistoadenomas serosos (CAS), uno de ellos unilocular; 9 neoplasias mucinosas quísticas (NMQ) (de las 9, 2 borderline y 4 con transformación maligna); 7 neoplasias mucinosas papilares intraductales (1 tipo I (conducto principal)(NMPI-I); 6 tipo II (conductos secundarios)(NMPI-II), 1 con inflamación asociada; 4 adenocarcinomas de páncreas (ADC); 1 adenocarcinoma de papila de Vater; 3 tumores neuroendocrinos (TNE) (uno asociado a microadenomas); 4 quistes simples; 6 lesiones inflamatorias — 3 pseudoquistes (PQ) —, uno de ellos asociado a pancreatitis crónica, una colección aguda de páncreas, 1 absceso y 1 quistes inflamatorio), y 1 tumor no clasificado (lesión neoplásica de bajo grado citológico, con aspecto sugestivo de neoplasia acinar o endocrina, que no parecía ductal según la citología).

Todas las NMQ (9), la NMPI-I y todas las NMPI-II se observaron en el sexo femenino. En los TNE 2 fueron de sexo masculino y uno de sexo femenino, 3 de los ADC se presentaron en el sexo femenino y 2 en el masculino, los 4 quistes simples se evidenciaron en el sexo femenino y en las lesiones inflamatorias, 3 se vieron en el sexo femenino y 4 en el masculino, 3 de ellos relacionados con abundante ingestión de alcohol.

A 32 de los 38 casos se les practicó PAF para citología y en 11 se hizo análisis del contenido del quiste con determinaciones de antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno CA 19-9 (CA 19-9) y amilasa. El material obtenido en uno de los casos se envió al Hospital Vargas y en otro

al Hospital General del Oeste, sus hospitales de referencia, pero no se pudo saber si le habían practicado estudios del líquido y no se conocen los resultados, por lo que quedaron 30 casos para análisis de citología, 9 para la evaluación del contenido del líquido para marcadores tumorales y 8 para el análisis de la amilasa. No se tomaron muestras para citología en un pseudoquiste, en una colección aguda pancreática, en 2 NMPI-II, en una NMPI-I con diagnóstico citológico hecho por endoscopia durante pancreatografía retrógrada, y en un adenocarcinoma de papila.

El Cuadro 2 presenta los resultados de la citología, el Cuadro 3 los del ACE, el Cuadro 4 los del CA-19-9, y el Cuadro 5 los de la amilasa.

Cuadro 1.

Lesiones quísticas pancreáticas

Cistoadenomas serosos	3
Neoplasias mucinosas quísticas	9
Neoplasias mucinosas papilares intraductales	7
Adenocarcinomas de páncreas	4
Adenocarcinoma de papila de vater	1
Tumores neuroendocrinos	3
Quistes simples	4
Lesiones inflamatorias quísticas	6
Tumor no clasificado	1

Cuadro 2.

Resultados de la citología obtenida mediante punción con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico

Tipo de lesión	Citología (n)		no practicada
	positiva	negativa	
ADC de páncreas	4	4	-
ADC de papila	1	-	1
TNE	3	3	-
NMQ malignizada	4	4	-
NMQ borderline	2	2	-
NMQ	3	2	?
NMPI	7	2	2
CAS	3	1	2
Quistes simples	4	2	2
Inflamatorias	6	3	?
No clasificado	1	1	-
	38	24	8

(n): Número. (?) Se tomó material para citología mediante PAF, no se pudo conocer el resultado.

ADC: adenocarcinoma, TNE: tumor neuroendocrino, NMQ: neoplasia mucinosa quística, NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal, CAS: cistoadenoma seroso).

Cuadro 3.

Valores de antígeno carcinoembrionario (ACE) en lesiones quísticas pancreáticas

Tipo de lesión	Valores de ACE (ng/mL)
NMQ	763,7
NMQ borderline	737,5
NMQ	> 500
LMQ con inflamación	305,3
NMQ ca invasor	122,1
PQ con pseudoaneurisma	111,0
Absceso peripancreático	53,7
CAS	1,7
TNE bajo grado	3,6

NMQ: neoplasia mucinosa quística, LMQ: lesión mucinosa quística, PQ: pseudoquiste, CAS: cistoadenoma seroso, TNE: tumor neuroendocrino.

Cuadro 4.

Valores de antígeno CA 19-9 (CA-19-9) en lesiones quísticas pancreáticas

Tipo de lesión	Valores de CA 19-9 (U/L)
CAS	75548
NMQ con ca invasor	55724
NMQ	> 10.000
PQ con pseudoaneurisma	> 5000
LNQ con inflamación	> 1200
NMQ	> 1000
Absceso peripancreático	> 500
NMQ borderline	237,7
TNE bajo grado	222,9

CAS: cistoadenoma seroso, NMQ: neoplasia mucinosa quística, PQ: pseudoquiste, LMQ: lesión mucinosa quística, TNE: tumor neuroendocrino.

Cuadro 5.

Valores de amilasa en lesiones quísticas pancreáticas

Tipo de lesión	Valores de amilasa (U/L)
LMQ con inflamación	19 441
NMQ borderline	8 603
PQ con pseudoaneurisma	4 901
NMQ con ca invasor	95
CAS	65
TNE de bajo grado	50
NMQ	7
Absceso peripancreático	indeterminable

LMQ: lesión mucinosa quística, NMQ: neoplasia mucinosa quística, PQ: pseudoquiste, CAS: cistoadenoma seroso, TNE: tumor neuroendocrino.

LESIONES QUÍSTICAS PANCREÁTICAS

DISCUSIÓN

La prevalencia de las LQP, de acuerdo a la metodología empleada, ha sido determinada entre 0,7 % a 24,3 % (12-16). Lo que no está precisado es si la mayor detección de estas lesiones representa un verdadero aumento en su incidencia, o solamente la mayor aplicación de métodos de imágenes de alta resolución.

Aunque hasta hace poco tiempo se pensaba que las LQP eran relativamente raras, el uso difundido de métodos de imágenes ha incrementado la frecuencia con la que son detectadas (1,2,4), y muchas de estas lesiones son evidenciadas de manera accidental (12). De las 38 LQP que evaluamos, 7 no refirieron síntomas (18,42 %), y fueron hallazgo accidental en estudios de imágenes practicados por otras indicaciones.

El Cuadro 6 (17) muestra una clasificación bastante completa de las LQP. En cuanto a las neoplasias quísticas pancreáticas epiteliales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las clasifica como se muestra en el Cuadro 7 (18,19):

En ocasiones tumores pancreáticos sólidos más comunes como el adenocarcinoma ductal o adenocarcinoma de células acinares y otros menos frecuentes como tumores metastáticos de melanomas o carcinomas de células renales, teratomas y coriocarcinomas (20) pueden

Cuadro 7.

Clasificación de las neoplasias quísticas pancreáticas epiteliales (OMS)

Tumores serosos quísticos:

- Cistoadenoma seroso
 - Adenoma seroso microquístico
 - Adenoma seroso oligoquístico
- Cistoadenocarcinoma

Neoplasias quísticas mucinosas:

- Cistoadenoma mucinoso
- Neoplasia mucinosa quística con displasia moderada o limítrofe (borderline)
- Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - No invasivo
 - Invasivo
- Neoplasia mucinosa papilar intraductal
 - Adenoma mucinoso papilar intraductal
 - Adenoma mucinoso papilar intraductal con displasia moderada
 - Carcinoma mucinoso papilar intraductal
 - No invasivo
 - Invasivo

Neoplasia sólida pseudopapilar

- Neoplasia sólida pseudopapilar
- Carcinoma sólido pseudopapilar

Cuadro 6.

Neoplasias quísticas pancreáticas

Neoplasias quísticas epiteliales	Neoplasias quísticas no epiteliales	Lesiones capaces de simular una NQP
Cistoadenoma seroso	Linfangioma	Pseudoquistes
NMQ y carcinomas asociados	Quiste epidermoide en un bazo intrapancreático	Quiste linfoepitelial (quiste epidermoide)
NMPI y carcinomas asociados	Hamartoma quístico pancreático	Quiste mucinoso no neoplásico
Neoplasia sólida pseudopapilar	Quiste mesotelial	Quistes de duplicación entérica
ADCDP con degeneración quística	Quiste accesorio esplénico e endometrial	Quiste accesorio esplénico
Tumores neuroendocrinos quísticos		Quiste hidatídico
Cistoadenoma acinar		
Cistoadenocarcinoma acinar		
Quistes de retención		
Quistes dermoides (teratomas quísticos)		Abscesos pancreáticos
Metástasis quísticas		
Feocromocitoma quístico		
Síndromes multiquísticos (enfermedad Poliquística autosómica dominante, Fibrosis quística)		Tumor de células estromales quístico

NMQ: neoplasia mucinosa quística; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal; ADCDP: adenocarcinoma ductal pancreático

experimentar degeneración quística (21,24) y dar lugar a confusión con otras NQP. Un estudio de 1400 LQP encontró que 14 % de ellas correspondieron a adenocarcinomas (ADC) con degeneración quística y 7 % a tumores neuroendocrinos (TNE) (23), y se ha estimado que un 10 % de los tumores neuroendocrinos pueden presentar un componente quístico (25) en áreas que corresponden a necrosis tumoral. Son raras y comprenden entre 0,5 % y 4 % de todas las neoplasias pancreáticas (4).

En nuestra serie 8 de los 38 casos (21,05 %) correspondieron a LQP malignas (4 ADC de páncreas, 1 ADC de papila, 3 tumores neuroendocrinos). Si a ellos se les suman 4 neoplasias mucinosas malignizadas, para un total de 12, se encuentra que casi una tercera parte de los casos (31,57 %) eran tumores malignos, cifra que es necesario tener presente al evaluar una LQP, y que justifica la aplicación de todos los métodos necesarios para un acertado diagnóstico que permita confirmar o descartar la malignidad de estas lesiones.

Se encontraron 3 CAS, de ellos uno era unilocular. Hasta un 10 % de estas neoplasias quísticas tienen una variante macroquística (26), con pocos quistes, pero de mayor tamaño o como un quiste único (27), lo que puede originar problemas de diagnóstico diferencial con otras neoplasias (28-30), especialmente con la NMQ.

La NMQ es una lesión que afecta casi exclusivamente a mujeres hasta en un 95 % de casos (31-3). Como era de esperar, todas las NMQ que estudiamos se observaron en mujeres. Aunque la NMPI afecta por igual a hombres y mujeres (35,36), en nuestra serie todas las NMPI (5 tipo II y 1 tipo I) se observaron solamente en el sexo femenino.

El ultrasonido endoscópico (USE) ha representado una importante contribución para el estudio de las LQP (4). Se utiliza fundamentalmente para la detección, diagnóstico y tratamiento de estas lesiones (5,6) ya que no solo aporta información a veces no asequible con otras técnicas de imágenes, sino que además permite practicar la punción con aguja fina (PAF) guiada por USE (PAF/USE) (7) cuando se desea profundizar en el estudio del contenido del quiste para determinar el tipo de lesión (37), con análisis de amilasa, antígenos tumorales y

marcadores moleculares (7) lo que aumenta su efectividad diagnóstica (2) y aunque a veces se puede sospechar la presencia de cáncer con las imágenes que se obtienen, no es posible su confirmación sino con el análisis del contenido del quiste (4). Con la PAF/USE es posible además la realización de procedimientos terapéuticos como aspiración del quiste con fines de drenaje y posterior inyección en la cavidad vaciada de sustancias como el etanol combinado o no con paclitaxel para la ablación de las mismas (9), de manera que si bien el USE es útil, su mayor valor está en la información que se obtiene mediante la punción con aguja fina (PAF) guiada por USE (PAF/USE), procedimiento que tiene aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones quísticas pancreáticas (LQP).

La exactitud diagnóstica del USE basada exclusivamente en la morfología, sin la aplicación de la PAF/USE para el estudio del contenido del quiste es bastante variable, en el orden de 51 % en un estudio prospectivo de 341 casos (7). No siempre es fácil diferenciar una lesión quística benigna de una maligna. En un estudio de 47 pacientes con NMPI o NMQ operados destinado a comparar la efectividad para detectar malignidad de la TAC (25 pacientes), la PRE (29 pacientes) y el USE (21 pacientes) se evidenció que 43 % de ellos tenían cáncer invasivo y 21 % cáncer *in situ*, y se encontró que la efectividad diagnóstica combinada para distinguir tumores invasivos de los no invasivos estuvo por debajo del 80 % (76 % para PRE, 79 % para TAC y 76 % para USE) (38).

En los estudios iniciales con USE hubo una tendencia para sobreestimar la certeza diagnóstica del USE para diferenciar lesiones premalignas o malignas (39-42). Datos más recientes han reportado que la exactitud del USE para el diagnóstico de lesiones mucinosas fue apenas del 51 % (7), por lo que se ha considerado que a excepción del CAS microquístico, el carácter benigno o el potencial maligno de una lesión determinado solamente por la morfología de la misma al USE puede ser inexacto (7).

En este estudio 3 de las 38 LQP estudiadas (7,8 %), de 3,3 cm de diámetro y de 2,2 x 1,8 cm y 1,42 x 1,36 cm de dimensiones, no se habían detectado en estudios de imágenes realizados antes del USE, lo que demuestra la utilidad de esta técnica y su ventaja comparativa con otros métodos de imágenes.

Otra ventaja del USE es una mayor capacidad de precisar detalles, algunos de fundamental importancia para el diagnóstico de LQP. En 21 de los 38 casos (55,26 %) el USE aportó valiosa información sobre presencia de adenopatías, tabiques intraquísticos, formaciones papilares y lesiones adicionales no visualizadas con otros métodos de imágenes como el US, TAC o RM.

A excepción de 2 casos, el USE y/o la PAF fueron confirmatorios de la LQP en el 94,7 % y en 28 de los 38 pacientes (73,68 %) la información obtenida contribuyó a una mejor evaluación diagnóstica, a decidir el tipo de conducta a seguir (conservadora o quirúrgica) y a determinar pronósticos, con un impacto definido sobre el cuidado médico de estas LQP. Estas cifras señalan el valor del USE en el estudio de las LQP.

La citología fue considerada de utilidad para el diagnóstico diferencial de las LQP en el 80 % de los casos (n= 24, Cuadro 2). Todas las citologías obtenidas mediante PAF fueron positivas para ADC (4), para tumor mucinoso malignizado (4), y para TNE (3) (Total 11). En trabajos previos con PAF en el diagnóstico de cáncer de páncreas se han reportado sensibilidades de 87 % a 92 % con especificidad de 100 % (43,44). El autor y col., en experiencias previas con PAF en este tipo de lesiones, ha reportado una serie pequeña de 8 casos, 5 de ellos positivos con una sensibilidad de 62 % y especificidad de 53 % (experiencia inicial, con limitado número de pases (3) y sin presencia de citopatólogo in situ para evaluar la citología) (45) y en otra de 30 pacientes, 16 (53,3 %) resultaron con citología positiva para malignidad, 8 casos (26 %) no concluyentes) y 6 % positivos para patología benigna, para una sensibilidad de 66 %, especificidad de 100 %, valor predictivo positivo 100 %, y valor predictivo negativo 42 % (46).

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNE) constituyen una formal indicación para la PAF (25), con una alta positividad para la citología, en la que se observan células pequeñas homogéneas positivas para cromogranina y sinaptofisina. Se recomienda procesarlas como bloques celulares. En los TNE el líquido aspirado tiene bajos niveles de ACE, pero una alta positividad para citología comparada con otras lesiones quísticas mucinosas (73 % vs 20 %) (34).

En este trabajo, todas las citologías obtenidas

mediante PAF fueron positivas para ADC (4), para tumor mucinoso malignizado (4), y para TNE (3) (Total 11). El número de casos es pequeño para estudiar cada patología por separado, pero al agruparlas (3 ADC, 4 NMQ malignizadas y 3 TNE, para un total de 9 casos) se obtuvo para la citología obtenida mediante PAF de lesiones neoplásicas una sensibilidad de 100 %, una especificidad de 100 %, un valor predictivo positivo de 100 %, un valor predictivo negativo de 63 % y una precisión o eficiencia de la prueba de 100 %. Son cifras que confirman el valor de la citología obtenida con PAF en el diagnóstico de ADC de páncreas con componentes quísticos.

El estudio citológico del líquido quístico arroja una efectividad diagnóstica para las LQP que varía en diferentes reportes, pero que en general está alrededor del 50 % (7,8,44,47-49), con una especificidad diagnóstica mayor del 90 % en muchas series publicadas (7,8,50), pero con una sensibilidad generalmente menor del 50 % (7,8,50,51), y que en quistes de tamaño pequeño puede ser más baja todavía, entre 44 % y 29 % (8,52), para situarse alrededor del 30 %- 50 % para quistes mucinosos y del 20 % para quistes malignizados (7,1-53).

Para las neoplasias mucinosas, en el presente estudio la citología dio un resultado positivo en 2 de 2 NMQ no malignizadas estudiadas, en 2 NMQ borderline y en 2 de 4 NMPI-II. En uno solo de 3 casos de CAS la citología fue positiva. En el único caso de NMPI-I no se hizo PAF (el diagnóstico microscópico se hizo con cepillado y biopsia del conducto de Wirsung durante una pancreatografía retrógrada). Al agrupar las neoplasias mucinosas no malignizadas (2 NMQ no malignizadas, 2 borderline y 4 NMPI-II se obtuvo una sensibilidad de 75 %, especificidad de 100 %, valor predictivo positivo de 75 % y valor predictivo negativo de 91 % para una precisión o eficacia de la prueba de 0,93 %.

Estudios iniciales con líquido quístico obtenido por punciones percutáneas han reportado que un ACE por debajo de 5 ng/ml tiene una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 86 % para descartar una neoplasia mucinosa (54). Los niveles de ACE están elevados sobre 200 ng/ml en aproximadamente el 80 % del líquido proveniente de tumores mucinosos (7). No hay un nivel de corte universalmente aceptado,

pero valores por debajo de 30 ng/mL tienen una sensibilidad de 79 % y una especificidad de 73 % para diferenciar una lesión mucinosa de otras que no producen mucina (55). Es así como en los cistoadenomas serosos (CAS) el nivel de ACE se encuentra en muy bajas concentraciones (7,56), muchas veces por debajo de 5 ng/mL, de manera que un nivel bajo de ACE puede ser útil para diferenciar un cistoadenoma seroso (CAS) de una lesión mucinosa precancerosa como la NMQ o una NMPI-II, que presentan altos valores de ACE (57,58). Por ejemplo, un nivel bajo de ACE, menor de 5 ng/mL, indica la presencia de un CAS o de un PQ con un valor predictivo de 94 % y 70 % de precisión mientras que un nivel alto, por ej. mayor de 800 ng/mL, es compatible con una neoplasia mucinosa con un valor predictivo positivo de 94 % y 79 % de precisión o exactitud (56).

Se acepta que un nivel de corte de 192-200 ng/mL es indicativo de una neoplasia mucinosa en alrededor de un 80 % de casos (6,7,59). Valores mayores de 800 ng/mL son más predictivos de la existencia de una lesión mucinosa (56), pero en general, un aumento en los valores de corte para el ACE mejora la especificidad, pero a expensas de la sensibilidad (59).

En este estudio, en los 9 casos en que se determinó el ACE se observaron valores sobre 122 ng/mL en todas las lesiones mucinosas (en 2 NMQ, con valores mayores de 500 y 763,7 ng/mL), en una NMQ borderline con 737,5 ng/mL, en una NMQ malignizada con 122,1 ng/mL, y en una lesión quística mucinosa con inflamación asociada con 305,3 ng/mL); y por debajo de 122 ng/mL en un TNE (3,6 ng/mL), un absceso peripancreático (53,7 ng/mL), en un CAS (111 ng/mL), y en un pseudoquistes 111 ng/mL, hallazgos que señalan la utilidad del ACE para diferenciar lesiones mucinosas quísticas de otras no mucinosas, el CAS entre ellas (Cuadro 3).

En esos 9 casos se determinó también el antígeno CA 19-9. Se encontraron valores elevados por encima de 200 UI/mL en todos los casos pero no fue posible discriminar con algún nivel de corte entre las LQP inflamatorias, con valores superiores a 5000 U para un pseudoquistes y las neoplásicas, y entre las neoplásicas, aquellas sin contenido mucinoso como el CAS, con valores de 755648 U para un caso, y las

mucinosas, con valores variables entre 222,9 para una lesión quística neoplásica de bajo grado, con NMQ > 1000 U en un caso y > de 10 000 para otro, de 237,7 U para una NMQ borderline y de 55724 U con una NMQ con ca invasor, de manera que en este estudio, la utilidad de este marcador en el diagnóstico diferencial de las LQP no quedó demostrada (Cuadro 4).

La amilasa está usualmente elevada en los PQ y en las NMPI con comunicación ductal, y baja en las NMQ que generalmente, no se comunican con los conductos pancreáticos. En un análisis combinado de 12 estudios, una amilasa menor de 250 U/L fue compatible con un diagnóstico de CAS, NMQ o cistoadenocarcinoma mucinoso (sensibilidad 44 %, especificidad 98 %) y descartó un PQ (56).

Hay dificultad para interpretar diversas sensibilidades y especificidades reportadas para estos estudios. De allí que sean útiles los niveles de corte para diferenciar una LQP, de manera que, por ejemplo, un valor de amilasa menor de 250 U/L y un ACE mayor de 800 ng/mL sirven para descartar un PQ, mientras que valores de ACE y de CA-19-9 menores de 5 ng/mL y 37 UI/L respectivamente excluyen una lesión quística mucinosa (LQM) (8,54,56).

En los 8 casos de esta comunicación en los que se determinó la amilasa (Cuadro 5) los resultados también fueron contradictorios, ya que si bien hubo resultados compatibles con los planteamientos previos (2 lesiones inflamatorias con valores de 19441 y 4901 U/L, y 4 neoplásicas valores de 7, 50, 65 y 95 U/L para una NMQ, una lesión quística maligna de bajo grado, un CAS y una NMQ con ca invasor respectivamente), un absceso peripancreático dio valores indeterminables y una NMQ borderline valores de 8603 U/L, sin que hubiera evidencia en este caso de comunicación ductal.

Seis LQP fueron aspiradas en su totalidad (cantidades de 18, 16, 12, 5, 1,5 y 1,5 cm³), y en 2 de ellas luego de la aspiración se hizo ablación con etanol al 80 %. En otros 2 casos se practicó neurectomía del plexo celíaco previa inyección de bupivacaína al 25 % (6 cm³ en total) y 10 cm³ de alcohol al 85 % con mejoría dramática, instantánea, del fuerte dolor que presentaba el paciente, quien experimentó diarrea acuosa transitoria después de procedimiento, síntoma

indicativo de ablación del plexo celíaco (61) y mejoría casi completa del dolor en el otro caso, en quien no fue necesario continuar administrando opiáceos.

Una alternativa a la extirpación quirúrgica de las lesiones quísticas pancreáticas (LQP), todavía en fase experimental de evaluación, es el tratamiento endoscópico de los quistes mediante la punción aspiración con aguja fina (PAF) guiada por ultrasonido endoscópico (USE) (PAF/USE) seguida con ablación del quiste. La técnica consiste en aspirar completamente el contenido líquido, del cual se toman muestras para citología y determinaciones de amilasa y de antígeno carcinoembrionario para luego inyectar el o los agentes ablativos en la cavidad vacía del quiste en un volumen similar al que se extrajo, para aspirarlo después de algunos minutos de contacto del agente ablativo con el revestimiento epitelial del quiste. Actualmente el procedimiento está indicado para pacientes con lesiones quísticas mayores de 2 cm, uniloculares u oligoloculares que no muestren comunicación con el conducto de Wirsung que sean pacientes de alto riesgo quirúrgico y en aquellos que no estén dispuestos a operarse (62-64). Entre las complicaciones previstas para estas técnicas se han mencionado dolor abdominal, pancreatitis, sangrado intraquístico e intoxicación con etanol. En los estudios practicados se han reportado casos con dolor abdominal, pancreatitis y uno aislado de trombosis de la vena esplénica (64).

La neulolisis del plexo celíaco es una esplanicectomía química que elimina fibras nerviosas aferentes que transmiten el dolor desde las vísceras intraabdominales. Realizada con USE, ha sustituido la ruta percutánea, más proclive a complicaciones serias como parestesias o paraplejias (65,66). Es un procedimiento aceptado para el tratamiento del dolor pancreático (10,11) que requiere la identificación por USE del tronco celíaco y la inyección en su emergencia de la aorta o en el mismo plexo celíaco cuando es visualizable, de un anestésico local (bupivacaína generalmente) seguida de etanol al 80 %, con muy buenos resultados para el dolor de origen neoplásico, con un 78 % a 80 % de mejoría del dolor (10,11,67) y aceptables, pero no tan efectivos como en el caso del cáncer, para las pancreatitis crónicas, con resultados positivos en un 55 % en cuyo caso de inyecta triamcinolona

a fin de prevenir severa fibrosis peripancreática en pacientes que podrían requerir cirugía posteriormente (68).

En general, las complicaciones de la PAF/USE son escasas y generalmente leves, en el orden del 2 % o menos (69), y entre ellas, más frecuentes en la PAF de lesiones quísticas que de tumores sólidos (44). Como complicaciones de la PAF en los pacientes estudiados en este trabajo se pueden citar 4, para un 10,56 %, aunque 2 de ellas que requirieron tratamiento (un absceso de 2 cm hallazgo en una NMQ operada, una hemorragia intraquística que se evidenció durante la punción de un TNE, sin repercusión clínica, una pequeña extravasación de bilis al peritoneo en un intento de punción de un quiste subhepático que resultó ser vesícula y que fue manejada médicamente sin problemas, y un miniabsceso por *Candida albicans*, infrecuente complicación de la PAF que fue tratado médicamente sin problemas, evidenciado en un USE/PAF de control que se hizo 5 meses después en una paciente que no refería síntomas, a quien se le había practicado aspiración de una NMQ. En este grupo de enfermos no hubo complicaciones inherentes a la aspiración completa del quiste, o a la ablación con etanol excepto dolor moderado y tolerable inmediatamente después del procedimiento que mejoró con ketoprofeno EV. Tampoco hubo complicaciones en los 2 casos a los que se les practicó neulolisis del plexo celíaco.

Nueve de los 38 pacientes fueron operados, de acuerdo a los lineamiento de Sendai y Fukuoka (71,72). A 4 se les practicó una pancreatoduodenectomía y a 5 una pancreatectomía distal con esplenectomía. Una de las pacientes, con una NMQ malignizada, a quien durante una operación de Whipple se le reseco parcialmente la vena mesentérica superior y se le colocó una prótesis de Gorotex por estar invadida por el tumor, falleció en falla multisistémica después de un posoperatorio tórpido signado por una fístula pancreática y dehiscencia de una de las anastomosis. Otra paciente con un ADC de papila tuvo una buena evolución posoperatoria y egresó 4 días después. Posteriormente fue hospitalizada por fístula pancreática que cerró con nutrición parenteral y octreótido, pero falleció después por infección respiratoria severa.

Actualmente las intervenciones quirúrgicas de páncreas son bastante más seguras que en el siglo

pasado, lo que explica su indicación con mayor confianza (72). Comparadas con estudios previos, las tasas de mortalidad de cirugía pancreáticas han descendido a menos de 3 % en centros terciarios de referencia (73,74), con cifras que pueden oscilar entre menos de 1 % a 2 % (73,75-77).

No obstante, es una cirugía que no está exenta de las complicaciones propias de este tipo de operaciones como fístulas biliopancreáticas, trastornos de vaciamiento gástricos y secuelas de la pérdida de tejido pancreático como insuficiencia pancreática exocrina o endocrina, y de otras relacionadas con cualquier tipo de cirugía abdominal como sangrado o infección, con la consecuente afectación en calidad de vida. Es así como, aun cuando la mortalidad operatoria puede ser reducida a menos de 1 %, las complicaciones se pueden presentar hasta en un 22 % de casos, como fue la experiencia en 170 pacientes operados en un centro de alto volumen quirúrgico (78) y llegar a observarse hasta en un 40 % o más de pacientes en otras series (23,79). Por ello es necesario evaluar con precisión los riesgos y beneficios de estas intervenciones, con sus correspondientes análisis de costos y compararlos con estrategias alternativas no quirúrgicas de seguimiento y vigilancia implementadas recientemente.

CONCLUSIONES

- 1) 7 de las 38 LQP estudiadas no presentaban síntomas y fueron un hallazgo accidental en estudios de imágenes practicados por otras indicaciones.
- 2) En nuestra serie 8 de los 38 casos (21,05 %) correspondieron a LQP malignas (4 ADC de páncreas, 1 ADC de papila, 3 tumores neuroendocrinos). Si a ellos se les suman 4 neoplasias mucinosas malignizadas, para un total de 12, se encuentra que casi una tercera parte de los casos (31,57 %) fueron tumores malignos.
- 3) 3 de las 38 LQP estudiadas (7,8 %) no se habían detectado en estudios de imágenes realizados antes del USE, lo que demuestra la utilidad de esta técnica y su ventaja comparativa con otros métodos de imágenes.
- 4) En 21 de los 38 casos (55,26 %) el USE aportó valiosa información sobre presencia de alteraciones no visualizadas con otros métodos de imágenes como el US, TAC o RM.
- 5) El USE y/o la PAF fueron confirmatorios de la LQP en el 94,7 % y en 28 de los 38 pacientes (73,68 %) la información obtenida contribuyó a una mejor evaluación diagnóstica, a decidir el tipo de conducta a seguir (conservadora o quirúrgica) y a determinar pronósticos, con un impacto definido sobre el cuidado médico de estas LQP.
- 6) La citología fue considerada de utilidad para el diagnóstico diferencial de las LQP en el 80 % de los casos.
- 7) En lesiones neoplásicas malignas la citología reportó en este estudio una sensibilidad de 100 %, una especificidad de 100 %, un valor predictivo positivo de 100 %, un valor predictivo negativo de 63 % y una precisión o eficiencia de la prueba de 100 %.
- 8) Con las neoplasias mucinosas no malignizadas se obtuvo con la citología una sensibilidad de 75 %, especificidad de 100 %, valor predictivo positivo de 75 % y valor predictivo negativo de 91 % para una precisión o eficacia de la prueba de 0,93 %.
- 9) Con el ACE se observaron valores sobre 122 ng/mL en todas las lesiones mucinosas. La determinación de este marcador tumoral demostró su utilidad para diferenciar las LQP mucinosas de las no mucinosas.

En resumen el USE y la PAF son métodos valiosos para la evaluación y diagnóstico diferencial de las LQP, y permiten aplicar terapéuticas como la punción aspiración de las mismas, su ablación con etanol y el tratamiento del dolor pancreático mediante la neurolisis del plexo celíaco.

REFERENCIAS

1. Talukdar R, Reddy DN. Treatment of pancreatic cystic neoplasm: surgery or conservative? Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:145-151.
2. Al-Haddad M, Schmidt MC, Sandrasegaran K, Dewitt J. Diagnosis and treatment of cystic pancreatic tumors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:635-648.
3. Curry CA, Eng I, Horton KM, Urban B, Siegelman S, Kuszyk BS, et al. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? AJR Am J Roentgenol. 2000;175:99-103.

LESIONES QUÍSTICAS PANCREÁTICAS

4. Brugge WR. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:698-707.
5. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med.* 2004;351:1218-1226.
6. Sedlack R, Affi A, Vasquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endosc.* 2002;56: 543-547.
7. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126:1330-1336.
8. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1516-1524.
9. DeWitt JM, Al-Haddad M, Sherman S, LeBlanc J, Schmid CM, Sandrasegaran K, et al. Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel. *Endoscopy.* 2014;46:457-464.
10. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:656-662.
11. Fogel R, Bonilla Y, F de Fogel J, Poleo JR, D'Empaire MA, Bell M, et al. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis in the treatment for pancreatic cancer pain and chronic pancreatitis. *Clínica Médica H.C.C.* 2002;VII (2):45-46.
12. Spinelly KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, et al. Cistic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg.* 2004;239:651-659.
13. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *Am J of Roentgenology.* 2008; 191 (3): 802-807.
14. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology.* 2002; 223 (2): 547-553.
15. Kimura W, Nahai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 1995;18:197-206.
16. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR Imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2079-2084.
17. Farrell JJ, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: Management and unanswered questions. *Gastroenterology.* 2013;144:1303-1315.
18. World Health Organization Clasiffication of Tumors. Pathology and genetics of Tumors of the Digestive System, Aaltonen LA, Hamilton SR (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000.
19. Zamboni G, Kloepfel G, Hruban RH, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. En: Aaltonen LA, Hamilton SR, editores. World Health Organization Clasiffication of Tumors. Pathology and genetics of Tumors of the Digestive System, IARC Press, Lyon, France 2000. p 234.
20. DeWitt J, Jowell P, Leblanc J, JMcHenry L, McGreevy K, Cramer H, et al. EUS-guided FNA of pancreatic metastases: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:689-696.
21. Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, Brugge WR, Forcione DG, Thayer SP, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg.* 2009;144:448-454.
22. Cunningham SC, Hruban RH, Schulick RD, Differentiating intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic lesions. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2:331-336.
23. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg.* 2011;212:590-600.
24. Jani N, Khalid A, Kaushik N, Brody D, Bauer K, Schoedel K, et al. EUS-guided FNA diagnosis of pancreatic endocrine tumors: new trends identified. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:44-50.
25. Kongkam P, Al-Haddad M, Attasaranya S, O'Neil J, Pais S, Sherman S, et al. EUS and clinical characteristics of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy.* 2008;40:602-605.
26. Chatelain D, Hammel P, O'Toole D, Terris B, Vilgrain V, Palazzo L, et al. Macrocystic form of serous pancreatic cystadenoma. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2566-71.
27. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg.* 2005;242: 413-419; discussion 419-421.
28. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351 (12); 1218-1226.
29. Lewandrowski K, Warshaw A, Compton C. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from mycrocystic adenoma. *Hum Pathol.* 1992;23:871-875.
30. Gouhiri M, Soyer P, Barbagelatta M, Rymer R.. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: CT and endosonographic features. *Abdom Imaging.* 1999;24:72-74.
31. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and

- pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000;231:205-212.
32. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008;247:571-579.
 33. Yamao K, Yanagisawa S, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan Pancreas Society. *Pancreas.* 2011;40:67-71.
 34. Le Baleur Y, Couvelard A, Vullierme MP, Sauvanet A, Hammel P, Rebours V, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions. *Pancreatology.* 2011;11:495-499.
 35. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239:788-797.
 36. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, Ahrens WA, Unni KK, Que FG. Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984–2005: a population study. *Pancreas.* 2008;37:139-144.
 37. Khalid A, Brugge WR. ACG Practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2339-2349.
 38. Cellier C, Cuillierier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: Accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in large surgical series. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:42-49.
 39. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:59-64.
 40. Gress F, Gottlieb K, Cummings O, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:961-965.
 41. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:268-276.
 42. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Gingsberg GG. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3295–3300.
 43. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:387-393.
 44. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assesment. *Gastroenterology.* 1997;112:1087-1095.
 45. Poleo JR, Fogel R, Bonilla Y, Lunar de Uribe M, Scharifker D, Zucker E. La punción con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico. Experiencia en una Unidad de Exploraciones Digestivas. *GEN.* 2002;56:129-139.
 46. Poleo JR, López MC, Bonilla Y, Paz M, Lunar de Uribe M, Zucker E, et al. Punción con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico en el diagnóstico del cáncer de páncreas. *GEN.* 2005;59:109-113.
 47. Maire F, Couvelard A, Hammel P, Ponsot P, Palazzo L, Aubert A, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:701-706.
 48. Lai R, Stanley MW, Bardales R, Linzie B, Mallery S. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy; diagnostic yield and safety. *Endoscopy* 2002;34:715-720.
 49. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, et al. Endoscopic ultrasoung guided fine needle biopsy: a large single center experience. *Gut.* 1999;44:720-726.
 50. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:722-727.
 51. Sedlack R, Affi A, Vasquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002;56:543-547.
 52. Pitman MB, Genevay M, Yaeger K, Chebib I, Turner BG, Mino-Kenudson M, et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than “positive” cytology. *Cancer Cytopathol.* 2010;118:434-440.
 53. Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, Ioannis T, Konstantinidis IT, Ferrone CR, et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg* 2011; 254:977-983.
 54. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, et al. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology.* 1995;108:1230-1235.

55. Snozek CL, Mascarenhas RC, O'Kane DJ. Use of cyst fluid CEA, CA19-9, and amylase for evaluation of pancreatic lesions. *Clin Biochem.* 2009;42:1585-1588.
56. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:383-389.
57. Lim SJ, Alasadi R, Wayne JD, Rao S, Rademaker A, Bell R, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cystic lesions: cost-benefit analysis and proposed management algorithm. *Surgery.* 2005;138:672-679.
58. O'Toole D, Palazzo L, Hammel P, Ben Yaghlene L, Couvelard A, Felce-Dachez M, et al. Macrocytic pancreatic cystadenoma: The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:823-829.
59. Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, Smyrk TC, O'Kane D, Smyrk TC, et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas.* 2011;40:42-45.
60. Cizginer S, Turner B, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas.* 2011;40:1024-1028.
61. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:316-324.
62. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2005;6:746-752.
63. Goodman AJ, Gress EG. EUS-guided ethanol lavage for pancreatic cysts: is it ready for prime time? *Gastrointestinal Endoscopy.* 2010;72:867-869.
64. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, Brugge WR. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:710-723.
65. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic coeliac Plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 1995;80:290-295.
66. Davies DD. Incidence of major complications of neurolytic coeliac plexus block. *J R Soc Med.* 1993;86:264-266.
67. Gunarathnam NT, Norton ID, Sarma AV, Wiersema MJ. Endosonography guided celiac plexus neurolysis (EUS CPN) for pancreatic cancer (PCA) pain; indications, efficacy, complications and patient outcomes. *Gastrointest Endosc.* 1999; 49: AB91.
68. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:409-416.
69. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:231-236.
70. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006;6:17-32.
71. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012;12:183-197.
72. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathological characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg.* 2003;138:427-432; discussion 433-444.
73. Lillemoie KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg.* 1999;229:693-698, discussion 698-700.
74. Yeo CJ, Cameron JL. Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg.* 1999;23:907-912.
75. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreatoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1199-1211.
76. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006;244:931-937; discussion 937-939.
77. Vin Y, Sima CS, Getrajdman GI, Brown KT, Covey A, Brennan MF, et al. Management and outcomes of pancreatectomy fistula, leak, and abscess: results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005. *J Am Coll Surg.* 2008;207:490-498.
78. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG, Jarnagin WR, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg.* 2006;244:572-582.
79. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33 year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery.* 2012;152 (Suppl 1): S4-12.