

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Desarrollo y optimización de nuevas técnicas asociadas a la  
ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico diferencial de los  
tumores sólidos de páncreas**

**TESIS DOCTORAL**

**Julio Iglesias-García**

Santiago de Compostela, 2011

ISBN 978-84-9887-831-8 (edición digital PDF)



D. J. Enrique Domínguez Muñoz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Servicio del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

**Certifica:**

Que el trabajo titulado *“Desarrollo y optimización de nuevas técnicas asociadas a la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas”* presentado por Julio Iglesias García para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía ha sido realizado bajo su dirección.

Revisado el mismo, queda conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral por el correspondiente tribunal.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado

Prof. J. Enrique Domínguez Muñoz





## AGRADECIMIENTOS

A Enrique, “Jefe”, gracias por todo, podría escribir muchas cosas y muchas líneas, pero me resultaría imposible llenar papel suficiente en el que poder agradecerte todo lo que has hecho y sigues haciendo por mí. Espero que nuestra amistad perdure al cabo del tiempo. Gracias.

A Manu, tío, eres una de las mejores personas que conozco. Gracias por ser mi amigo.

A Lari, gracias por hacer que mi vida sea mejor y más fácil. No solo eres un amigo fuera, sino también dentro. Nada de lo que he hecho hubiera sido posible si no hubieses estado tú ahí.

A Pepe, a pesar de nuestra época turbia, gracias a Dios hemos conseguido recuperar “lo nuestro”. Eres mi R mayor, un amigo y un apoyo.

A Augusto, siento que estés tan lejos, uno siempre quiere tener a sus amigos cerca, y más cuando son de los buenos. Vuelve pronto.

A Fernando, por todo lo que me enseñó cuando estaba empezando, por su estímulo continuo para mejorar, por responder siempre, por ser un gran maestro y un buen amigo.

A Miguel, un ejemplo para todos, y sobre todo para mí. Siempre estas para todo, eres un tío increíble. Espero que nuestra amistad dure muchos años.

A Aurelio, siempre tendremos La Coruña, y nuestras fantásticas charlas de los viernes.

A Paula, ... que puedo decir que no sepas, haces que la vida de todos sea mucho más fácil y apacible, pero sobre todos la mía, no te quepa duda. Sabes que siempre estaré ahí para lo que necesites. Gracias por todo y por más.

A Marieta, porque todo lo que me aguanta (y la aguanto), pero sin ella, todo esto quizá no hubiera sido posible. Muchos años, muchas USE, y siempre hasta el final.

A Mati, Fran, Manolo, Javier, Esther, M. Delgado, gracias por aguantarme todos estos años.

A “mis” Resis, Susana, Fer, Mera, Ana, Rocio, Raquel, Mario, Laura, aguantarme a veces no es fácil, pero siempre habéis hecho que lo pareciera.

A todas las enfermeras de endoscopias (Loli, Carmen, Patri, ...), por haberme aguantado durante tanto tiempo, y haberme ayudado a terminar este proyecto.

A María, Marta, Marga, Antonio, y María (si Vilarriño), sé que soy un poco pelma y siempre liado, pero siempre estáis para echarme una mano.

A Ihab, es un orgullo trabajar contigo. Gran parte de esta tesis es tuya, gracias a ti, a tu esfuerzo desinteresado. Espero poder seguir llamándote muchas más veces para que subas corriendo. Eres un gran tipo, no cambies nunca.

A Evaristo, por su confianza y apoyo cuando empezamos con todo esto de la ecoendoscopia, sin tu ayuda esto hubiese sido casi imposible. Gracias

A mis “compis” de la UTAB, Jorge, Faustino, Busta, gracias; porque es difícil empezar de cero, pero si hay gente cerca como vosotros, desde luego que todo se hace más fácil.

A Jesús, porque siempre has sido un ejemplo de integridad, compañerismo y siempre me has mostrado tu apoyo (aun siendo cirujano), espero que nuestra amistad perdure.

A Julián, eres, sin duda, uno de los mejores tipos que puede existir, y tengo la suerte de haber podido coincidir contigo, y pasar de tener una relación laboral a una gran amistad. Yo sé y tú sabes, que este proyecto sin ti (gracias también a Jose Manuel, Carlos y Dani), no hubiera sido posible, gracias.

A Marc, por haberme introducido en el mundo de la ecoendoscopia, por haberme enseñado el camino y por abrirme las puertas, merci.

A Don Eumenio, mi pediatra y probablemente una de las personas que más ha influido en que yo sea médico y haya llegado hasta aquí.

A Jose (mi amigo del alma), nos conocemos hace demasiados años, pero siempre serás mi amigo, mi confesor, mi otro yo.

A Ana, Antonio, Manuel, Dani, Ursula, Suso, ... porque cuando vuelvo a mi Coruña, me hacéis sentir como si no me hubiera ido nunca.

A Jotas, Aitor, Antonio, Manolo, Quique, Carlos, Benito, Rafa, Carlos y a todos mis compis de fatigas en la facultad, porque entre todos conseguimos alcanzar nuestro objetivo (convertirnos en médicos o abogados) y una amistad que durará siempre, pase lo que pase.

A Luis, eres un amigo, siempre me lo demuestras y fuiste un apoyo clave en un momento crucial (el MIR).

A Vito, Jorge, Arancha, Conchi, Beba, Manuel, Miguel, por haberme aceptado como uno más desde el principio (cuanto hace ya).

A Prunell y Elisa, que desde que era mucho más joven me habéis ayudado a alcanzar las metas que me propuse, y que espero que sintáis la misma alegría que yo en este momento tan importante

A Montse, que siempre ha sido parte de mi familia, como una hermana-prima, o lo que sea (y Felix, y Alejandra claro).

A Gloria y Roberto, porque soy muy afortunado de que forméis parte de mi familia, por vuestro cariño, apoyo, amistad; y a Candela, mi “sobri”, gracias por ser una parte muy importante de mi vida.

A Gloria y Justo, porque si la palabra suegros significa ser como vosotros, espero que todo el mundo tenga unos suegros en su vida, sois una parte muy importante de mi

familia. Gracias.

A mi Tía María y mi Tío Chema, aunque todavía espero ese “cuadro” para mi casa.

A mi Tía Teresa y a mi Tío Jose Antonio, por estar siempre para todo, es un verdadero orgullo para mí ser vuestro sobrino. Gracias.

A mis primos Bea y Fer, porque la verdad nunca han sido mis primos, han sido como mis hermanos, siempre con un sitio para mí... (y un recuerdo grande para Fico, Iria y Eugenia).

A mi Tía Geno, que siempre has sido una inspiración, un ejemplo, alguien especial e increíble. Todo el mundo debería conocerte y saber la suerte que tengo de tenerte siempre cerca.

A mis abuelos y abuelas, sé que mi abuelo Luis, mi abuelo Julio y mi abuela me estarán viendo desde donde sea y espero que estén orgullosos de un nieto que nunca los olvida; y a mi abuela Josefina que sé que también estará orgullosa de su nieto y espero que pueda disfrutar conmigo de este logro.

A mis padres, papa y mama, sois lo mejor del mundo, los mejores padres del mundo, todo, todo lo que tengo y lo que soy es gracias a vosotros. Estoy muy orgulloso de ser vuestro hijo.

A Elena, eres un apoyo continuo, un estímulo constante, una luz al principio y al final de camino, una compañera, una amiga, lo eres todo, simplemente gracias por estar a mi lado.

A Jorge y a Pablo, que hoy no entenderán muy bien esto, pero que son los dos pilares básicos de mi vida, lo más importante, todo.

**Acrónimos**

OMS – Organización Mundial de la Salud

TNE – Tumor neuroendocrino

CP – Cáncer de páncreas

TC – Tomografía axial Computarizada

TCMC – Tomografía axial Computarizada Multidetector

RM – Resonancia Magnética

CPRM – Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética

PET – Tomografía por emisión de Positrones

USE – Ultrasonografía Endoscópica

CPRE – Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

VBP – Vía biliar principal

VMS – Vena mesentérica superior

VP – Vena porta

Sens. – Sensibilidad

Esp. – Especificidad



<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
1. Introducción	13
1.1. Tumores pancreáticos	15
1.1.1. Definición	15
1.1.2. Epidemiología y Pronóstico	19
1.1.3. Diagnóstico	22
1.1.4. Estadificación	39
1.2. Importancia y limitaciones del correcto diagnóstico diferencial. Avances tecnológicos en el estudio de los tumores pancreáticos	50
1.2.1. Punción guiada por ultrasonografía endoscópica	55
1.2.2. Elastografía guiada por ultrasonografía endoscópica	63
2. Hipótesis	71
3. Objetivos	75
4. Metodología y Resultados	79
4.1. Artículo 1: Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of solid pancreatic masses. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 2007; 13 (2): 289-293.	81
4.2. Artículo 2: Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy. <i>Gut</i> 2006; 55: 1661-1662.	84
4.3. Artículo 3:	

	EUS Elastography for the characterization of solid pancreatic masses. <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> 2009; 70 (6): 1101-1108.	87
4.4.	Artículo 4: Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses. <i>Gastroenterology</i> 2010; 139: 1172-1180.	81 90
5.	Discusión	93
6.	Perspectivas de futuro	115
7.	Conclusiones	121
8.	Bibliografía	125
9.	Apéndice: artículos de la tesis	155



# 1.INTRODUCCIÓN



## **1.1.- Tumores pancreáticos**

### **1.1.1- Definición**

Los tumores pancreáticos son lesiones localizadas en el páncreas, que intentan imitar las tres líneas de diferenciación epitelial existentes en el páncreas normal, el epitelio ductal, las células acinares y las células endocrinas.

La clasificación de los tumores malignos de páncreas exocrino que se utiliza actualmente es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicada en 2000 (1) (tabla 1). Se basa en las alteraciones histológicas identificadas mediante las técnicas convencionales (fundamentalmente con la tinción de hematoxilina y eosina) y, ocasionalmente, con el valor añadido de diferentes técnicas de inmunohistoquímicas y, de forma excepcional, con técnicas de microscopía electrónica.

La línea de diferenciación más frecuente de los tumores de páncreas es la ductal. De hecho, el 90% de los tumores pancreáticos en el adulto son los adenocarcinomas ductales o sus variantes. Aunque el diagnóstico del adenocarcinoma ductal puede ser problemático mediante la citología, el estudio histológico de la pieza quirúrgica no suele presentar grandes dificultades. Sin embargo el resto de los tumores puede presentar una amplia variación de patrones histológicos que, por su poca frecuencia, pueden llegar a ser difíciles de reconocer. Dentro de las variantes descritas, cuya biología general es menos conocida por su escasa frecuencia, habría que destacar al carcinoma epidermoide y mucoepidermoide, con diferenciación divergente hepatoide, el carcinoma medular, el carcinoma de células vacuoladas, el carcinoma de células

claras, el carcinoma oncocítico, así como los adenocarcinomas ductales convencionales con maduración neuroendocrina. La clasificación actual de la OMS incluye un grupo de lesiones denominadas de comportamiento biológico incierto o *borderline*, aceptando que existe un grupo de neoplasias en las cuales no se dispone de datos para documentar de forma clara su pronóstico. La importancia de reconocer estas lesiones radica en que tumores de aspecto histológico benigno o no claramente maligno pueden presentar metástasis en su evolución y por tanto deben ser correctamente evaluados y clasificados. En este grupo de tumores se incluyen los tumores mucinosos (fundamentalmente el cistoadenoma mucinoso, el tumor mucinoso papilar intraductal) y el tumor sólido pseudopapilar. De forma más práctica, los tumores pancreáticos también se suelen clasificar en función de sus características macroscópicas, y por ellos se suelen diferenciar en tumores quísticos y tumores sólidos.

Un subtipo de tumores pancreáticos es el que corresponde al grupo de los tumores neuroendocrinos (TNE). Los TNE aunque raros, son las neoplasias endocrinas intraabdominales más frecuentes. Si bien en la actualidad la OMS ha establecido una nueva clasificación diagnóstica (2) (tabla 2), estos tumores suelen dividirse en dos grandes grupos: tumores funcionantes productores de hormonas y tumores no funcionantes (3). Dentro de los tumores neuroendocrinos no funcionantes el más frecuente es el Ppoma (tumor secretor de polipéptido pancreático). Dentro de los tumores funcionantes, el insulinoma es el más frecuente, seguido del gastrinoma (habitualmente relacionado con el síndrome de Zollinger-Ellison), del somatostinoma, del VIPoma (que provoca el síndrome de Verner-Morrison), del glucagonoma (tumor maligno habitualmente) y del ACTHoma (que presenta un componente agresivo).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de los tumores del páncreas exocrino

<b>Tumores epiteliales</b>
<i>Benignos</i>
Cistoadenoma seroso
Cistoadenoma mucinoso
Adenoma papilar-mucinoso intraductal
Teratoma maduro
<i>Neoplasias de potencial maligno incierto (borderline)</i>
Neoplasia mucinosa quística con displasia moderada
Neoplasia papilar-mucinoso intraductal con displasia moderada
Tumor sólidoseudopapilar
<i>Malignos</i>
Displasia ductal grave/carcinoma in situ
Adenocarcinoma ductal
Carcinoma mucinoso no quístico (collide)
Carcinoma de celular en anillo de sello
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto
Carcinoma mixto ductal-endocrino
Cistoadenocarcinoma seroso
Cistoadenocarcinoma mucinoso
No invasivo
Invasivo
Carcinoma papilar-mucinoso intraductal
No invasivo
Invasivo
Carcinoma de células acinares
Cistoadenocarcinoma de células acinares
Carcinoma mixto acinar-endocrino
Pancreatoblastoma
Carcinoma sólido-sseudopapilar

Tabla 2. Clasificación de los tumores neuroendocrinos (TNE) según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

<b>TNE bien diferenciado comportamiento benigno</b>	<b>TNE bien diferenciado comportamiento incierto</b>	<b>Carcinoma endocrino bien diferenciado con bajo grado de malignidad</b>	<b>Carcinoma endocrino bien diferenciado con alto grado de malignidad</b>
Confinado al páncreas	Confinado al páncreas	Bien o moderadamente diferenciado	Carcinoma de células pequeñas
< 2 cm	≥ 2 cm	Invasión local y/o metástasis	Necrosis
< 2 mitosis/10 HPF	> 2 mitosis	2-10 mitosis	>10 mitosis
< 2% células Ki-67 +	> 2% células Ki-67 +	> 5% células Ki-67 +	> 15% células Ki-67 +
Sin invasión vascular	Invasión vascular	Sin invasión vascular	Invasión vascular

Finalmente existe un grupo de tumores pancreáticos con una importante relevancia clínica, que son aquellos de origen inflamatorio. Se trata de las denominadas pancreatitis focales, habitualmente desarrolladas en el contexto de pacientes con pancreatitis crónica, pero que también pueden estar asociadas a la pancreatitis aguda (como formas focales de proceso inflamatorio, o como abscesos o como necromas en su fase de resolución) (5). Dentro de este grupo de tumores pancreáticos es importante

destacar la pancreatitis autoinmune, presentada como masas sólidas pancreáticas habitualmente localizadas a nivel de cabeza de páncreas (6).

Otras variantes histológicas, en este con claro carácter maligno son los tumores metastásicos, o los de estirpe no epitelial, como pueden ser los sarcomas o los linfomas. Destacar que las lesiones metastásicas en páncreas pueden llegar a suponer un 2-3% de las lesiones pancreáticas en las diferentes series publicadas (7-9).

### **1.1.2.- Epidemiología y Pronóstico**

Dentro de los tumores sólidos pancreáticos, por su frecuencia, el más importante es el adenocarcinoma ductal de páncreas, clásicamente denominado cáncer de páncreas (CP). El CP es un importante problema de salud. Su incidencia es muy similar a la mortalidad. Se calculó que en 2002 la incidencia mundial fue de 232.306 casos y la mortalidad de 226.023 con un coeficiente muerte/incidencia del 0,98 (10). Estas cifras se han mantenido inalterables en los últimos años (11). Por ejemplo, en EE.UU., en el año 2008, el número aproximado de nuevos casos fue de 37.680, con un número de muertes en relación directa con el tumor de 34.290. La incidencia es de 8-10 casos por 100.000 habitantes/año (12, 13), con una media de edad entre 63 y 69 años (14-16). Se considera que es la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer y la segunda de cáncer digestivo (11). Esta terrible situación viene condicionada por que el diagnóstico del CP se hace en una fase tardía, y el porcentaje de pacientes que presentan un tumor localizado y, por tanto, con posibilidades de tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico, oscila sólo entre el 10 y el 25% (15, 17, 18). Así pues, la mayoría de pacientes presentan un tumor localmente avanzado metastásico en el momento del diagnóstico, lo que ensombrece notablemente el

pronóstico. Por otro lado, las características biológicas del tumor conforman un comportamiento muy agresivo que condiciona esta evolución tan desfavorable.

Los TNE son un grupo relativamente infrecuente de tumores, representando menos del 5% de los tumores pancreáticos. Pueden ser esporádicos o múltiples, asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple MEN-1. La agresividad biológica de los TNE está relacionada con el tamaño tumoral (tumores mayores de 2 cm y de 4 cm o más), invasión vascular o perineural e infiltración de la cápsula pancreática, además de con el número de mitosis ( $>2/10$  c.m.g.a.) y obvia atipia nuclear (19-21). Las hormonas producidas por los TNE también tienen interés pronóstico (19, 20). De los tumores de bajo grado, los secretores de insulina tienen un riesgo bajo de curso maligno (10%), que llega a ser del 60% para el resto de los TNE. Los tumores que producen péptidos propios del páncreas (insulina < polipéptido pancreático < somatostatina < glucagón) son más frecuentemente benignos que los que producen péptidos entéricos (polipéptido intestinal vasoactivo < gastrina). La producción de neuropéptidos sistémicos (ACTH, calcitonina) se asocia a un curso más agresivo. Los tumores no funcionantes son malignos en la mayoría de los casos (65%) (21, 22). No hay una diferencia pronóstica importante entre tumores con secreción uni o plurihormonal. Existen series publicadas indicando que la actividad proliferativa tumoral detectada con el anticuerpo MIB-1 es un dato de ayuda en la valoración pronóstica de los TNE de bajo grado (23, 24).

Por su parte, las pancreatitis focales son lesiones benignas, que en la realidad clínica, según los resultados publicados en las diferentes series, pueden llegar a suponer cerca del 20% de todos los tumores sólidos de páncreas (25). El pronóstico de estas lesiones



se encuentra relacionado con el de la enfermedad de base, generalmente la pancreatitis crónica. En el mundo occidental la incidencia de pancreatitis crónica es de 4-14 casos/100.000 habitantes, y la prevalencia de 13-18,3/100000. Estos resultados se basan en un estudio multicéntrico danés (el Copenhagen Pancreatitis Study) y un estudio realizado en el área de Cantabria (26, 27). La enfermedad afecta más a los varones, en relación 24:1 (probablemente por el mayor consumo de alcohol). El pronóstico de la pancreatitis crónica es incierto. La mortalidad oscila entre el 23 y el 35%, sin embargo la enfermedad en si no suele ser la causa de la muerte. Los principales factores de una mala evolución son el consumo de alcohol, de tabaco, el desarrollo de un CP y la mortalidad post-operatoria en aquellos pacientes que requieren tratamiento quirúrgico durante la evolución de la enfermedad (28, 29). La incidencia acumulada de CP en el contexto de pacientes con una pancreatitis crónica es del 2% a los 10 años y del 4% a los 20 años. Estos datos han sido confirmados en un estudio reciente, donde la pancreatitis crónica se establece como un claro factor de riesgo para el desarrollo del CP (30). Es importante destacar que el desarrollo de una masa inflamatoria en el contexto de una pancreatitis crónica está claramente relacionado con el desarrollo del CP en estos pacientes.

Un tipo especial de tumores inflamatorios es la pancreatitis crónica autoinmune, descrita por primera vez por Sarles et al en 1961 (31). Se trata de una forma de pancreatitis crónica caracterizada por un infiltrado linfoplasmocitario en el tejido pancreático con fibrosis extensa, y que en algunos subtipos, se asocia a una elevada concentración sérica de IgG, fundamentalmente del subtipo IgG4 (6, 32, 33). Las distintas series sugieren una prevalencia del 4,6-6% de todas las pancreatitis crónicas, afectando más frecuentemente a varones de edad media. Esta enfermedad

posiblemente forme parte de una enfermedad sistémica autoinmune que puede afectar a otros órganos y tejidos, con mayor frecuencia a la vía biliar extrapancreática y a la aparición de fibrosis retroperitoneal. El inicio precoz del tratamiento con corticoides puede favorecer la resolución completa de las manifestaciones de la enfermedad, principalmente en los casos que en los que todavía no exista un grado alto de actividad (34).

La identificación de una metástasis pancreáticas aisladas es muy importante, ya que su resección en determinados pacientes se puede asociar a una mejoría significativa de la supervivencia (35-37). En otros pacientes, sin embargo puede evitar la realización de cirugías innecesarias y optar por tratamientos paliativos.

### **1.1.3.- Diagnóstico**

Las manifestaciones clínicas que deben hacer sospechar la existencia de un tumor pancreático (habitualmente de un CP) son la aparición de dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso, la instauración reciente de diabetes y, en ocasiones, el antecedente de pancreatitis. Ante esta situación deberá planearse el algoritmo que permita confirmar esta sospecha. Las técnicas de imagen juegan un papel, con dos objetivos fundamentales en la evaluación de los tumores sólidos de páncreas, por un lado diagnosticar y localizar la lesión, y por otro determinar correctamente la estadificación local y a distancia para seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico, única opción potencialmente curativa en el caso de los pacientes con tumores pancreáticos malignos. Las pruebas que han resultado de utilidad para el diagnóstico incluyen la ecografía abdominal, la

tomografía axial computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) con su variante de fusión con imagen de TC (PET-TC) y la ultrasonografía endoscópica (USE).

Ninguna de estas técnicas es ideal ya que unas son invasivas, otras tienen una sensibilidad y/o especificidad limitadas y otras son poco accesibles. Además, ninguna de ellas ha demostrado suficiente precisión diagnóstica como técnica individual y, en consecuencia, frecuentemente se requiere una combinación de varias de ellas. Hasta la fecha no existe un consenso sobre cuál es el mejor algoritmo diagnóstico a utilizar en el manejo de pacientes con sospecha de presentar un tumor sólido de páncreas. Por todo ello es necesario definir la utilidad de cada una de estas técnicas y la secuencia o combinación de diferentes métodos que deben realizarse para el diagnóstico y estadificación de los tumores sólidos de páncreas.

La **ecografía abdominal** es una técnica fácilmente accesible e inocua y a menudo es la primera técnica que se realiza en pacientes con clínica abdominal inespecífica o con ictericia en los que finalmente se diagnostica un tumor pancreático. La sensibilidad diagnóstica de la ecografía abdominal es del 76%, con una especificidad del 75% (38). Se han publicado algunos estudios aislados que valoran la utilidad de la ecografía abdominal con contraste ecopotenciador en este diagnóstico, en los que la sensibilidad oscila entre el 87% y el 95% (39, 40). Aunque estos trabajos apuntan a una mejora en la caracterización y detección de tumores pancreáticos, no hay datos suficientes que permitan establecer el impacto real de la técnica. La ecografía abdominal tiene además limitaciones relacionadas con el paciente, como la presencia de gas intestinal o la obesidad, que son causa de exploraciones incompletas (39);

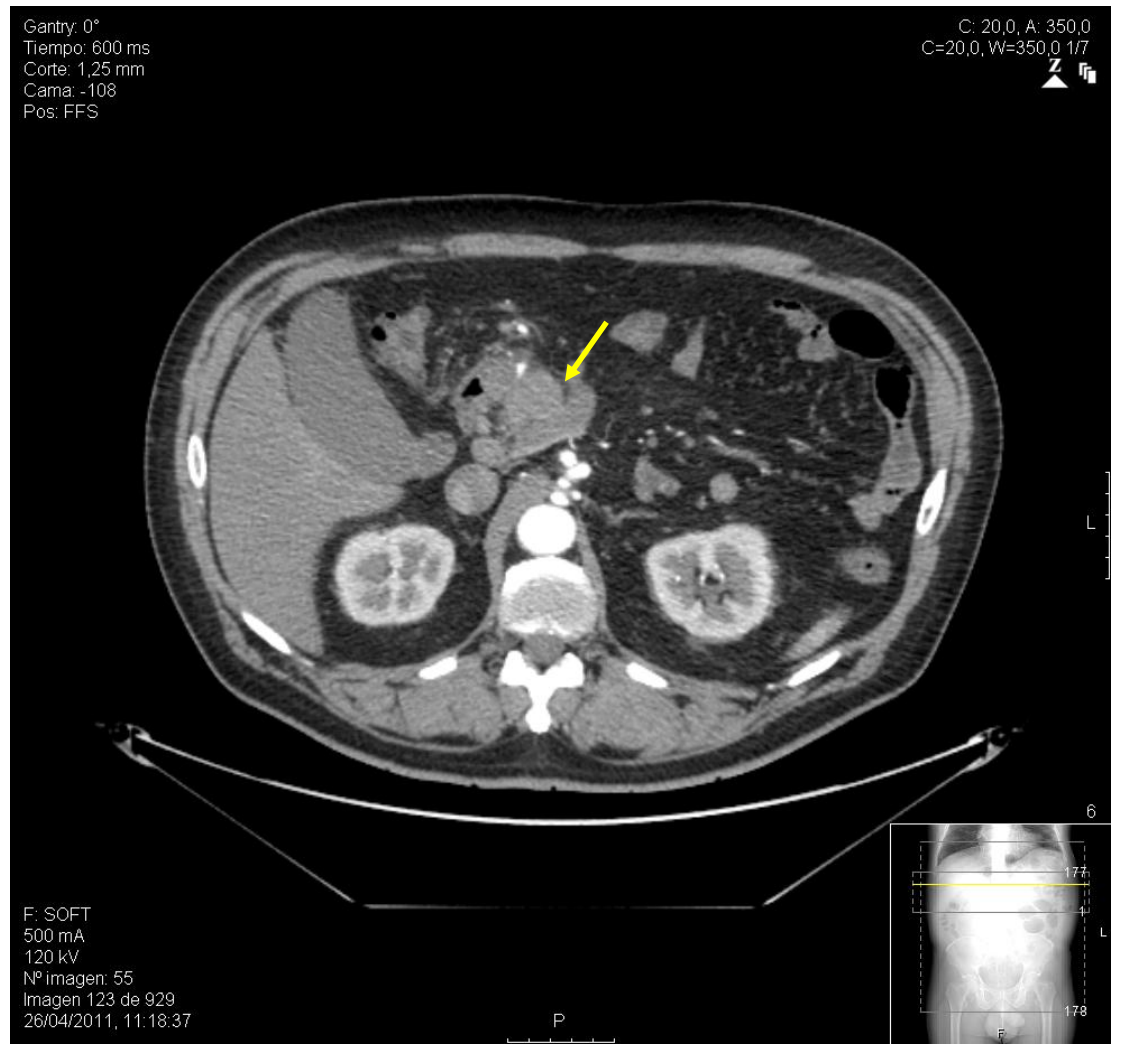
limitaciones relacionadas con las características del tumor, como la disminución de la sensibilidad diagnóstica en tumores menores de 2 cm (41); su dificultad para diferenciar entre lesiones inflamatorias o neoplásicas; y limitaciones en función del explorador, ya que la ecografía es una técnica muy operador-dependiente con alta variabilidad interobservador (42). Se considera que el papel de la ecografía abdominal en el diagnóstico de los tumores sólidos de páncreas es como el de una herramienta inicial, de *screening*, en pacientes con sospecha de tener un tumor pancreático, sobre todo ante la presencia de una ictericia obstructiva, con sospecha de dilatación de la vía biliar, pero el diagnóstico definitivo tiene que completarse con otras técnicas de imagen.

La TC es la técnica más ampliamente utilizada en el diagnóstico de los tumores pancreáticos. La TC ha experimentado un importante desarrollo tecnológico en las últimas décadas, pasando de la TC convencional a la TC helicoidal y en los últimos años a la TC multicorte (TCMC). Ésta supone una mejora sustancial en la calidad de la imagen y ofrece múltiples ventajas en el estudio de la patología pancreática. El diagnóstico de los tumores pancreáticos por TC se basa en la diferencia de atenuación entre el tumor y el parénquima normal por lo que el estudio que debe realizarse es bifásico, incluyendo una fase pancreática de máximo realce del parénquima y una fase portal (43, 44). Existen múltiples trabajos publicados sobre la utilidad de la TC en el estudio del CP, los cuales muestran una amplísima variabilidad en la metodología y en la tecnología de los equipos empleados, lo que hace que la comparación y unificación entre los diferentes estudios sea muy difícil. La sensibilidad publicada en diferentes series oscila del 76 al 98% (45-80). La TCMC supone una mejora sustancial en la calidad de la imagen y ofrece múltiples ventajas en el estudio de la patología

pancreática (81, 85). No existen estudios que comparen la TCMC con la TC helicoidal en la detección del CP, pero los valores globales de sensibilidad y especificidad de los estudios realizados con TCMC en los últimos años son superiores a los publicados previamente en la literatura con el TC helicoidal. La sensibilidad de la TC disminuye significativamente cuando se analizan tumores menores de 2 cm (86, 87). Por ejemplo, en el estudio de Bronstein et al, que evaluó mediante TCMC 18 pacientes con un CP menor de 2 cm y a 18 con páncreas normal, la sensibilidad diagnóstica fue del 78% y la especificidad del 100%. También es importante destacar que cerca del 10% de los CP pueden ser isodensos, lo que dificulta su identificación. En estos casos existen signos secundarios que permiten detectar el tumor, como la estenosis brusca del conducto del conducto pancreático principal, la deformidad del contorno de la glándula y el signo del doble conducto (88). La figura 1 muestra la imagen de un CP evaluado mediante TC. Una limitación importante es su dificultad en la diferenciación entre el CP y otras lesiones, como por ejemplo las lesiones inflamatorias pseudotumorales, que es la entidad que con mayor frecuencia se puede confundir con un adenocarcinoma de páncreas (86, 89) (figura 2), o bien con otras lesiones de estirpe maligno como pueden ser los tumores metastásico (figuras 3 y 4).

La valoración de los diferentes estudios que comparan la precisión diagnóstica de la TC con la **RM** en los tumores pancreáticos es problemática debido a que los diferentes trabajos publicados son muy heterogéneos y las prestaciones técnicas de los equipos utilizados son muy dispares, comparando a menudo equipos de última generación con otros técnicamente menos avanzados, factor inevitable, debido a la continua implementación de avances tecnológicos y mejoras en las secuencias de las

Figura 1. CP localizado a nivel de cabeza de páncreas (flecha) evaluado mediante TC abdominal.



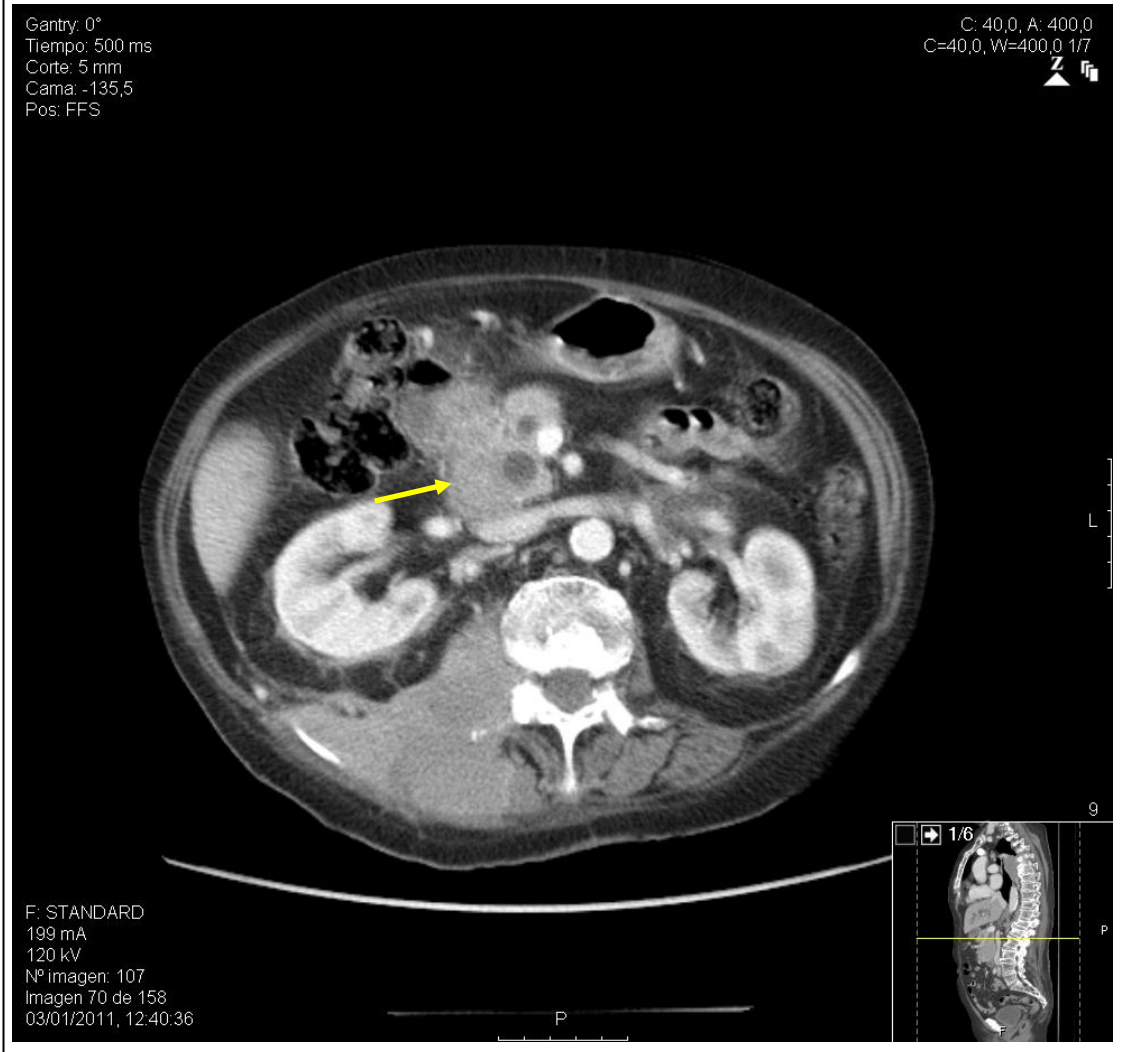
diferentes técnicas de imagen. De forma global parece que la RM tiene una sensibilidad menor que la TC helicoidal para el diagnóstico de los tumores sólidos de páncreas, siendo ambas modalidades similares para determinar la resecabilidad (38, 61, 80).

Figura 2. Masa inflamatoria en contexto de pancreatitis crónica (flecha), evaluado mediante TCMC



Se han publicado dos estudios que comparan la TCMC y la RM (90, 91), mostrando en ambos casos una eficacia similar. Por ejemplo, en el publicado por Ertuk et al (90) la sensibilidad y especificidad de la TCMC fueron de 96% y 97% y de 83% y 98% para la RM, sin diferencias estadísticamente significativas. La figura 5 muestra un adenocarcinoma de cabeza de páncreas identificado mediante RM. Una ventaja de la RM es la posibilidad de realizar secuencias colangiográficas (CPRM) que demuestran la repercusión de la lesión sobre la vía biliar y el conducto pancreático, de forma superponible a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (92).

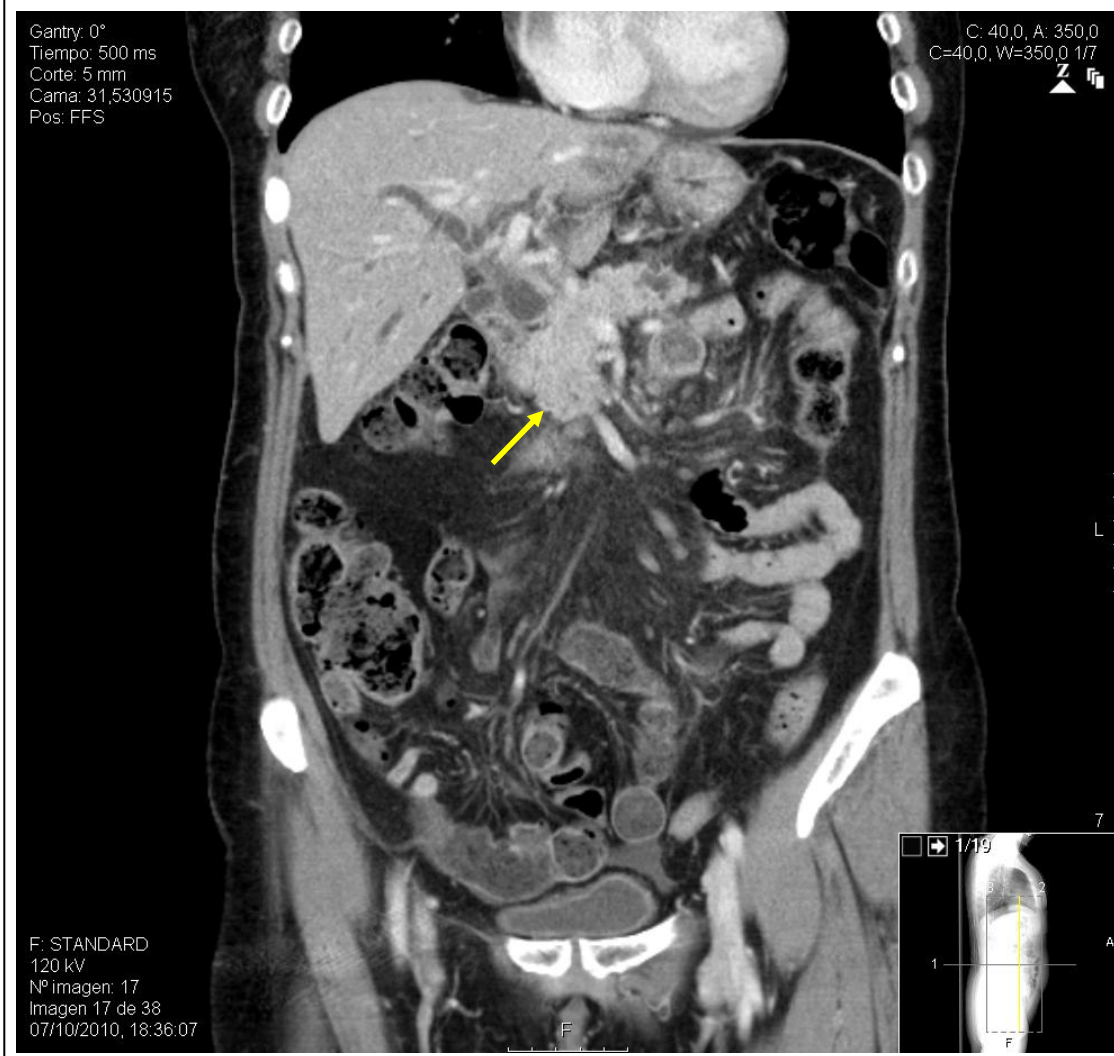
*Figura 3. Tumor pancreático localizado a nivel de cabeza de páncreas (flecha), que en estudio anatomopatológico se correspondía a una metástasis de un mieloma múltiple*



El signo del doble conducto (dilatación simultánea de la vía biliar y del conducto pancreático) es un hallazgo muy sugestivo de neoplasia pancreática, aunque también puede encontrarse en otras patologías como la pancreatitis crónica (93). La CPRM ha demostrado utilidad para el diagnóstico diferencial entre CP y la masa inflamatoria pseudotumoral (signo del ducto penetrante) (94).



Figura 4. Tumor pancreático localizado a nivel de cabeza de páncreas (flecha), que en estudio anatomopatológico se correspondía a una metástasis de un carcinoma infiltrante de mama.

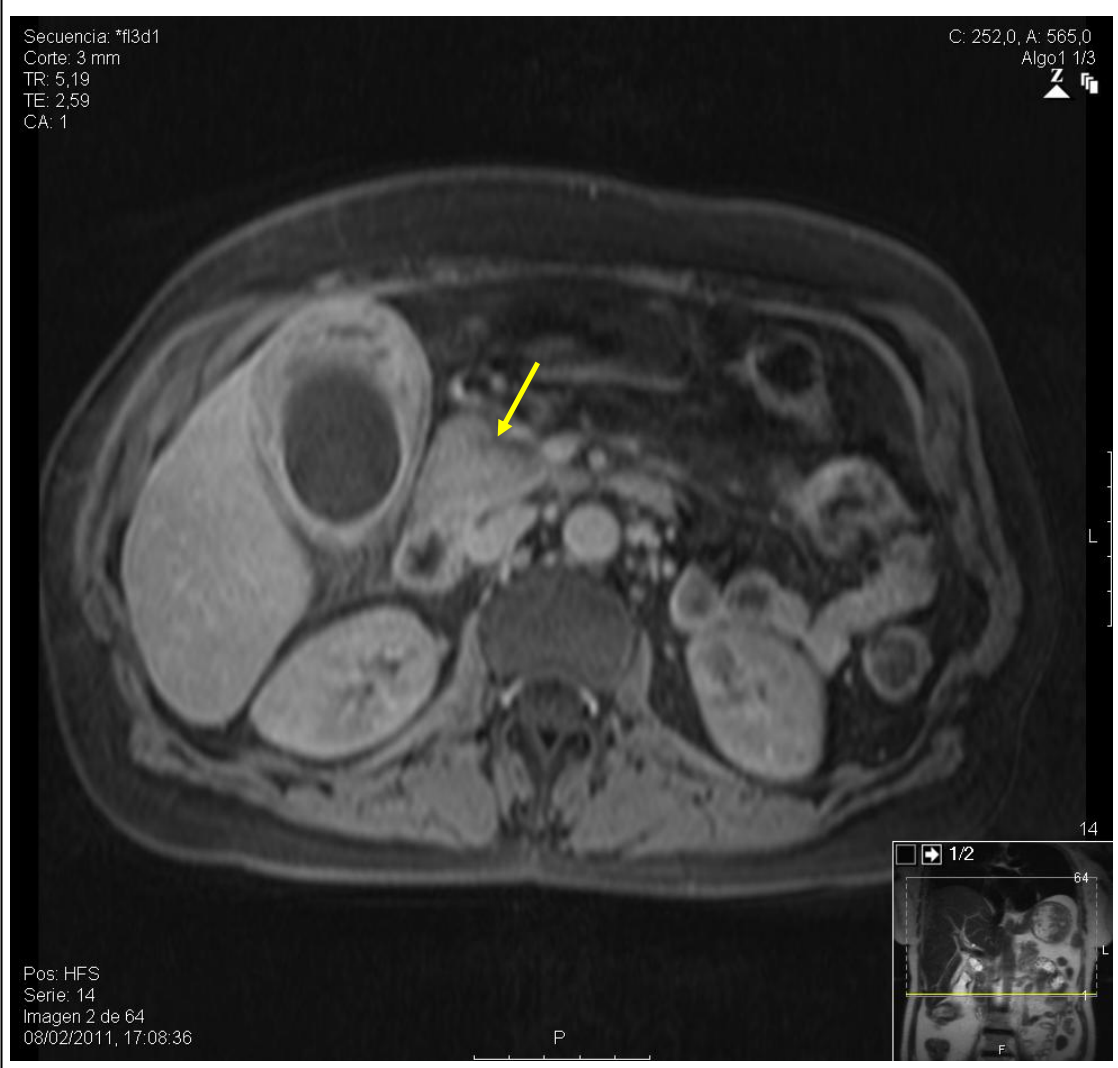


En un estudio prospectivo de Adamek et al (95) se analizó la precisión diagnóstica de la CPRM para diferenciar pancreatitis crónica pseudotumoral del CP y encontraron una sensibilidad y una especificidad de 84% y 94%, respectivamente. Además de las técnicas habituales de RM con gadolinio y CPRM existen otras secuencias y otros contrastes que pueden administrarse en casos equívocos. El *mangafodipir trisodium* es un contraste intracelular que es captado por las células pancreáticas normales y no por la neoplasia con lo que permite localizar y delimitar el tumor. Ha demostrado utilidad

## Introducción

en la detección de tumores de pequeño tamaño y de metástasis hepáticas subcentimétricas (68, 70, 95).

*Figura 5. Adenocarcinoma localizado a nivel de cabeza de páncreas (flecha), identificado mediante estudio con RM con gadolinio.*



Sin embargo, no se ha demostrado que este contraste incremente la detección de tumores frente a la RM convencional y además no permite evaluar la invasión vascular (96). Puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal severa a los que no se les pueda administrar contraste iodado ni gadolinio. En conclusión, los estudios que comparan la RM y la TC observan que ambas técnicas muestran una sensibilidad y

especificidad similar en el diagnóstico de CP. Sin embargo, la RM es una técnica más cara, menos disponible, más lenta que la TCMC y que requiere mayor colaboración del paciente para su realización. Por ello se considera una técnica no invasiva alternativa al TCMC en pacientes en los que no pueda administrarse yodo, o como técnica complementaria en los casos en que la TCMC obtenga resultados no concluyentes o equívocos (lesión inflamatoria pseudotumoral tumores de pequeño tamaño o isodensos).

Hay pocos trabajos publicados sobre la utilidad de la **PET** en el CP, siendo estudios muy heterogéneos en cuanto a metodología y que utilizan equipos con prestaciones técnicas muy dispares, por lo que la comparación entre ellos ofrece resultados inconsistentes e incluso contradictorios, siendo difícil obtener conclusiones y con un grado de evidencia limitado. El trazador más utilizado es la 18-fluorodeoxiglucosa (18-FDG), el cual suele acumularse en los tumores proliferantes. Sin embargo, algunas lesiones inflamatorias, como la pancreatitis crónica, pueden presentar captación de 18-FDG generando falsos positivos, por lo que no ha demostrado mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas (97). En pacientes diabéticos (condición clínica habitual en los pacientes con tumores pancreáticos) los niveles elevados de glucosa circulante compiten con el análogo 18-FDG, provocando una menor captación tumoral del trazador. Esto genera falsos negativos, disminuyendo la sensibilidad en la detección de tumores malignos con respecto a pacientes con niveles de glucemia normal (98). Otro problema de la PET es la escasa información anatómica y su baja resolución espacial, que limita la detección de lesiones de pequeño tamaño. Para el diagnóstico de CP se ha publicado un rango de sensibilidad y especificidad de la PET del 86%-92% y del 79%-85%, respectivamente

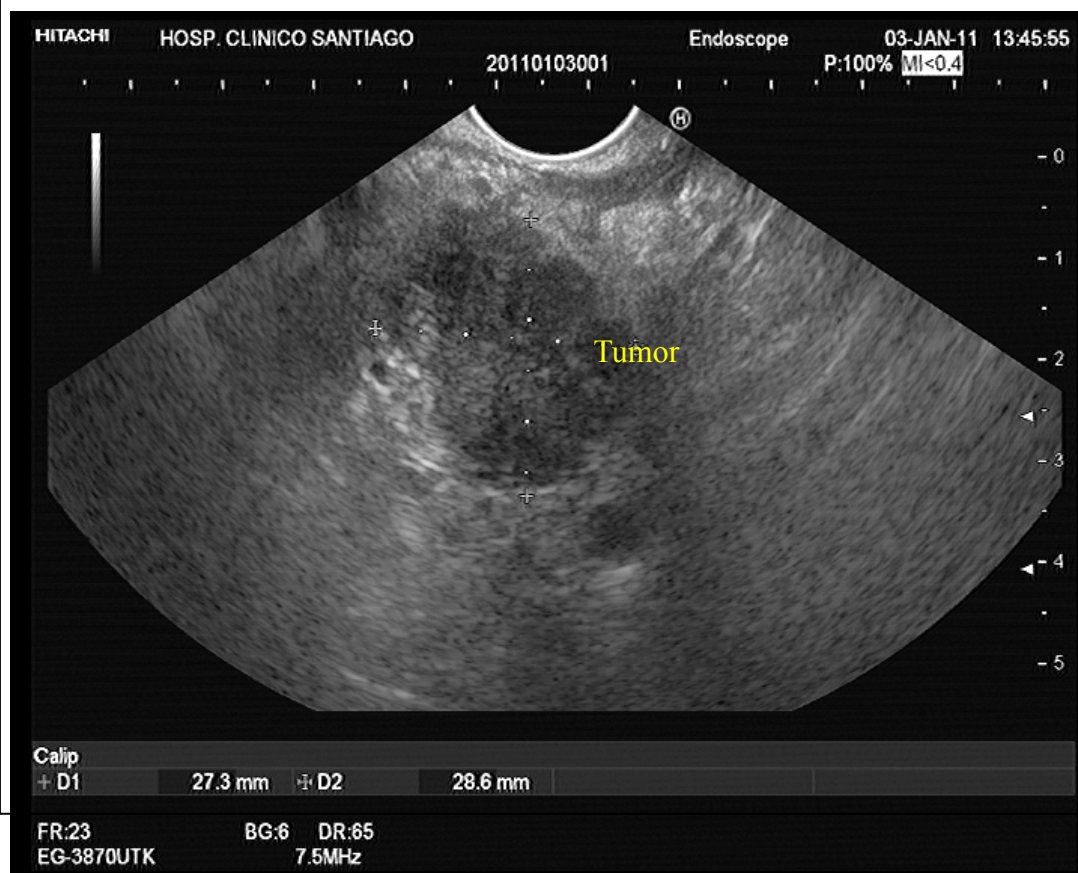
(45, 46, 52, 54, 58, 99-103). El problema de la escasa resolución espacial de la PET se mejora con una técnica que permite fusionar la imagen de ésta con la de la TC, de forma que se combina la información anatómica de la TC con la información funcional de la PET, es lo que se denomina PET-TC y la TC, actualmente con tecnología multicorte. Un estudio prospectivo ha analizado la sensibilidad de la PET, la TCMC y la fusión digital de ambas técnicas. Las sensibilidades para el diagnóstico de lesión maligna fueron de 76%, 84% y 89% y la especificidad de 64%, 61% y 64%, respectivamente. La detección de infiltración ganglionar maligna fue de 28% para la PET y la TC, y de 32% para la fusión PET-TC (104). En otros estudios con tecnología de PET-TC realizados sin y con contraste endovenoso (105, 106) la sensibilidad y especificidad de la técnica fue de 89% y 69-74%, respectivamente. Ambos estudios concluyen que la especificidad de la PET para la detección de CP es buena, pero la especificidad para excluirlo es limitada, por lo que la PET debe realizarse siempre simultáneamente con una TC con contraste endovenoso. En definitiva, actualmente no hay datos suficientes que indiquen que la PET o la PET-TC aporten información adicional a otras técnicas de imagen que justifique integrarlas en el algoritmo diagnóstico del CP, más aún teniendo en cuenta su alto coste y baja disponibilidad.

La **USE** es la prueba de imagen más sensible para la detección de lesiones pancreáticas. Analizando los resultados de los estudios publicados en los últimos años, la sensibilidad de la USE para el diagnóstico de los tumores sólidos pancreáticos es del 96% (rango 85-100%) (48, 50, 57, 60, 64, 67, 84, 107-120). Sin embargo, en estos estudios se incluye patología benigna y tumores ampulares, datos que puede favorecer esta elevada sensibilidad diagnóstica (67, 107-110, 112, 113, 117, 118). De todos modos, aun analizando únicamente los estudios centrados en los tumores pancreáticos

malignos, la sensibilidad diagnóstica de la USE sigue siendo muy elevada y claramente superior a otras pruebas de imagen. Cuando se compara la USE con la TC abdominal convencional (48, 50, 60, 67, 84, 108-113, 116-118, 120) la sensibilidad diagnóstica de la USE es significativamente superior (98% vs 77%,  $p < 0,0001$ ), diferencias que se mantienen cuando se compara con el TC abdominal helicoidal (64, 67, 112, 117, 118). Sin embargo, existen todavía pocos datos con los nuevos TCMC (84, 120, 121). Agarwal et al (120), en su estudio sobre 81 pacientes, encontraron que la USE tenía una sensibilidad del 100% para la detección de los tumores pancreáticos, mientras que la del TC solo alcanzaba el 86%. Datos similares fueron observados por DeWitt et al (84), con una sensibilidad de la USE del 98%, significativamente superior a la obtenida mediante el TCMC, del 86%. La figura 6 muestra un adenocarcinoma pancreático objetivado mediante USE.

La USE se ha mostrado especialmente eficaz en la detección de tumores menores de 3 cm, que en ocasiones pueden no ser detectados mediante otros métodos de imagen (50, 60, 64, 84, 86, 107, 117, 120). Por ejemplo, para tumores de entre 15 y 35 mm, Legmann et al (64) objetivaron que tanto la USE como la TC helicoidal pudieron identificar todos los tumores, sin embargo, cuando analizaron los tumores menores de 15 mm, la USE detectó el 100% de los casos, mientras que la TC helicoidal, únicamente detectó el 66.6% de ellos. Muller et al (60), analizaron la sensibilidad de la USE, TC helicoidal y RM para identificar tumores menores de 3 cm, mostrando unos valores del 93%, 53% y 67% respectivamente. En el mismo trabajo, la sensibilidad para la detección de tumores menores de 2 cm fue del 90%, 40% y 33% respectivamente.

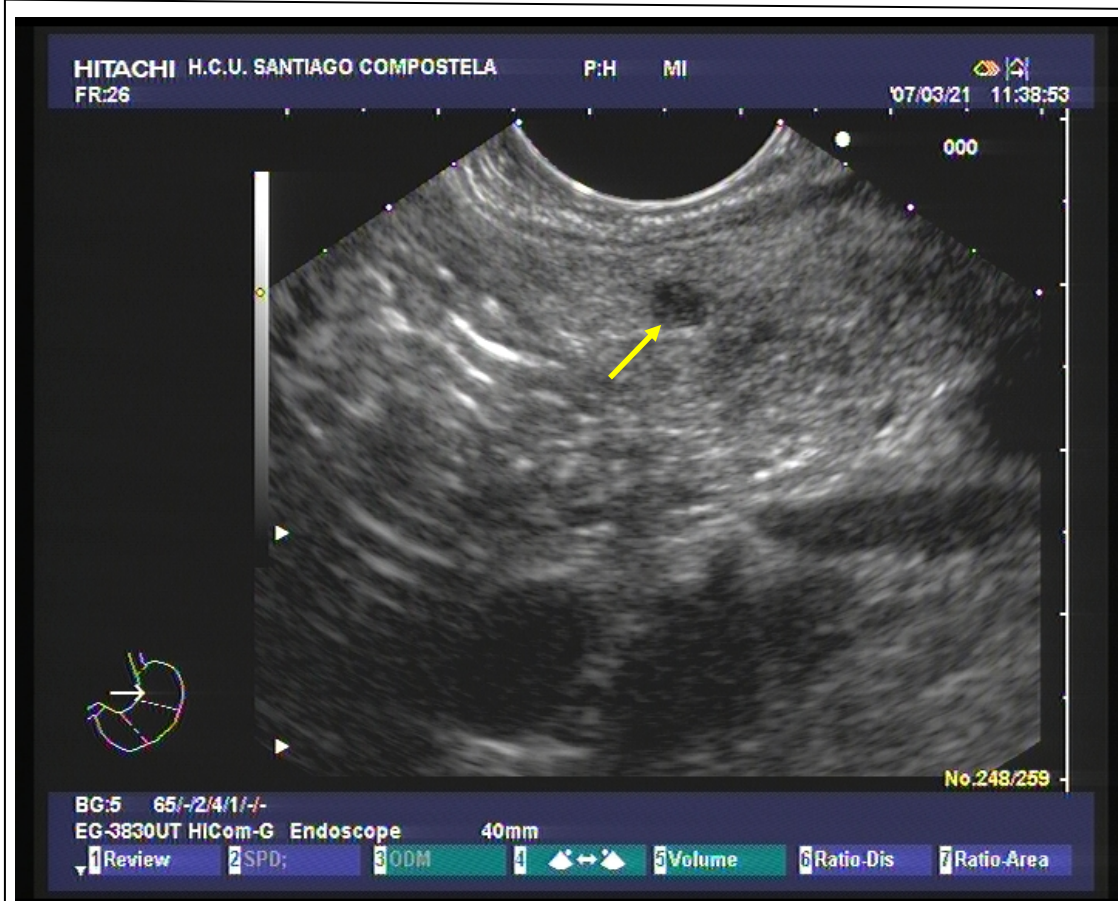
Figura 6. Tumor pancreático, correspondiente con una adenocarcinoma de páncreas, localizado a nivel de cabeza de páncreas, de 28 mm de diámetro mayor



Únicamente un estudio (84) compara la USE con el TCMC en este grupo de pacientes con tumores pequeños. Se analizaron 19 tumores menores de 25 mm, y la USE nuevamente mostró una mayor sensibilidad diagnóstica (89% vs 53%,  $p=0,08$ ). Finalmente, en una revisión sistemática publicada por DeWitt et al (122), en la que fundamentalmente se compara el TC helicoidal y USE, los autores concluyen que la USE es claramente superior al TC helicoidal para la detección de los tumores pancreáticos. La figura 7 muestra a modo de ejemplo un tumor pancreático de pequeño tamaño.



Figura 7. Tumor sólido pancreático de pequeño tamaño (4 mm), localizado a nivel de cuerpo de páncreas (flecha)



La tabla 3 recoge los estudios que han comparado la USE y la TC en el diagnóstico de tumores pancreáticos de pequeño tamaño. Recientemente dos trabajos han demostrado que la USE permite detectar lesiones pancreáticas no claramente visualizadas mediante otras pruebas de imagen, como el TC helicoidal o la RM (123, 124).

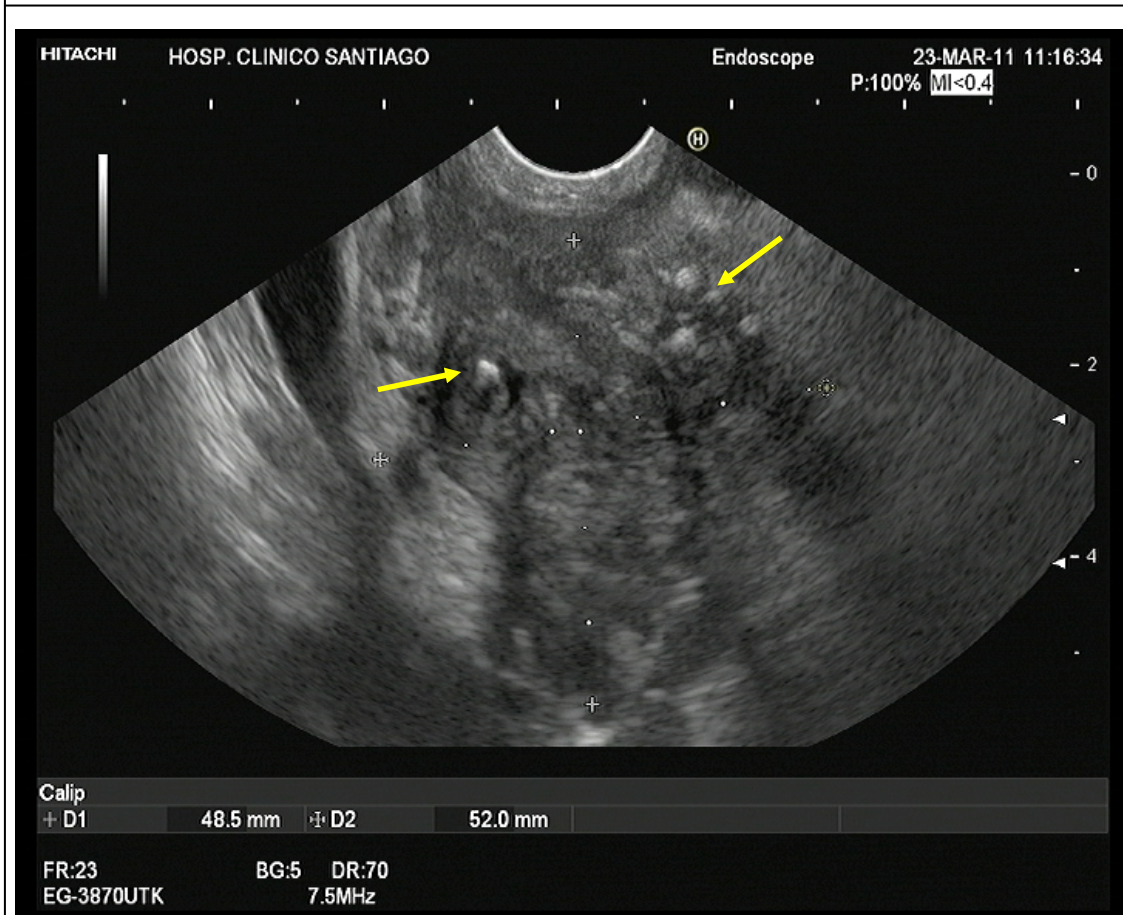
Tabla 3. Sensibilidad diagnóstica de la USE comparada con la TC helicoidal en la detección de tumores pancreáticos de pequeño tamaño

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Sensibilidad USE (%)</b>	<b>Sensibilidad TC (%)</b>
Yasuda (107)	1988	7	< 2 cm	100	29
Rosch (50)	1991	27	< 3 cm	100	55
Palazzo (48)	1993	7	< 2,5 cm	100	14
Muller (60)	1994	15	< 3 cm	93	53
Nakaizumi (146)	1995	8	< 2 cm	88	38
Legmann (64)	1998	6	< 1,5 cm	100	67
Midwinter (117)	1999	17	Resecable	94	65
DeWitt (84)	2004	19	< 2,5 cm	89	53

Sin embargo existen casos en los que las lesiones pueden ser difíciles de detectar. Bhutani et al (125) examinaron de forma retrospectiva 20 casos de tumores pancreáticos no detectados por ecoendoscopistas expertos. En ellos, la etiología más frecuente (60%) del falso negativo fue la presencia de cambios relacionados con pancreatitis crónica. Pese a ello, la USE se considera una de las pruebas de elección para la evaluación de pacientes con pancreatitis crónica con/sin un tumor sólido pancreático asociado. Las figuras 8 y 9 muestran imágenes de tumores pancreáticos en pacientes con pancreatitis crónica.

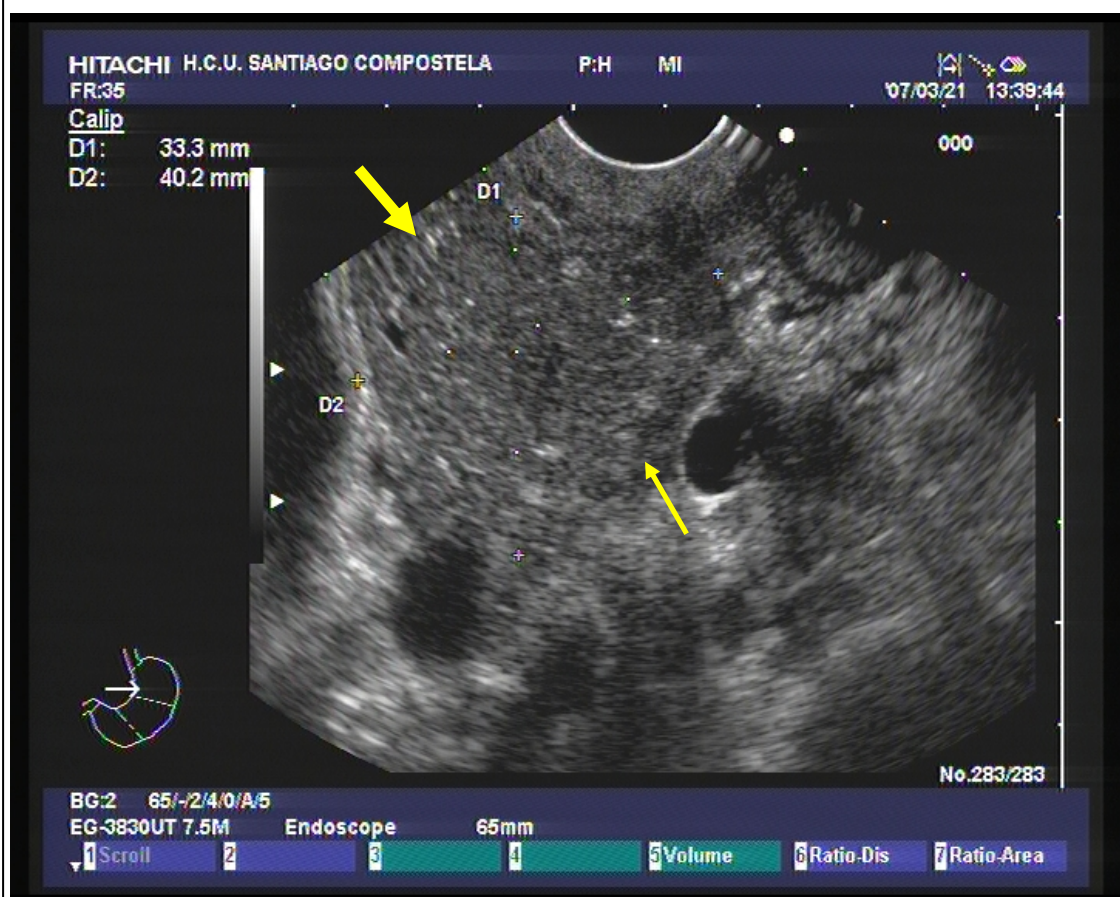


Figura 8. Tumor localizado a nivel de cabeza de páncreas, irregular, con presencia de calcificaciones (flecha), en paciente con pancreatitis crónica, que finalmente se correspondió a una masa inflamatoria, sin evidencia de células neoplásicas



Otras causas, menos frecuentes, fueron la presencia de carcinomas infiltrantes difusos, una diferenciación muy prominente entre páncreas ventral y dorsal un antecedente reciente de un episodio reciente de pancreatitis aguda (< 4 semanas) o bien la presencia de tumores con características morfológicas atípicas.

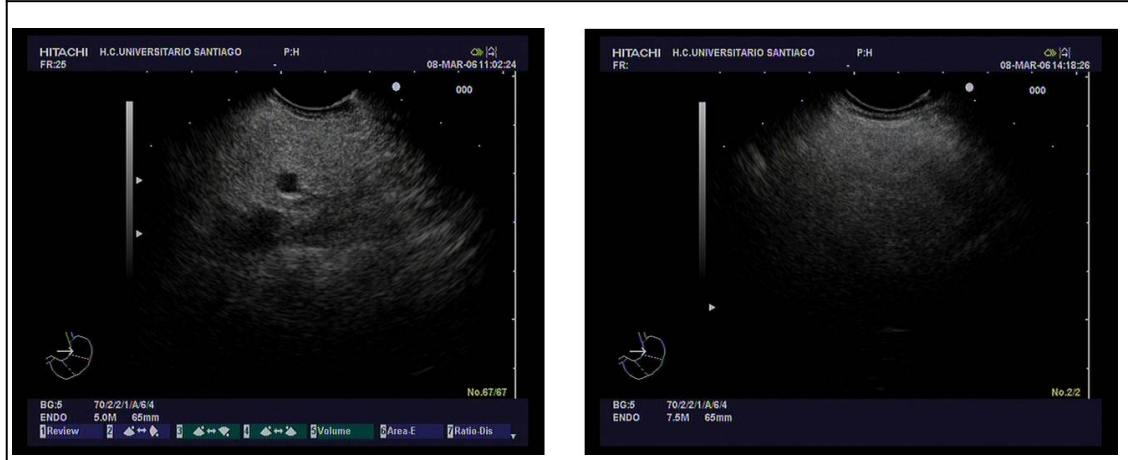
Figura 9. Tumor de aspecto inflamatorio en pacientes con pancreatitis crónica (flecha gruesa), pero en el que se aprecia una pequeña zona nodular, que finalmente se correspondió a un foco de adenocarcinoma (flecha fina).



Un estudio clave en la evaluación pancreática ante la sospecha de un tumor pancreático fue publicado por Catanzaro et al (126). En él incluyeron en seguimiento tras una primera USE normal a 80 pacientes con sospecha de un cáncer de páncreas. Tras 24 meses de seguimiento, solo un paciente con pancreatitis crónica presentó un tumor pancreático, mientras que en ningún caso con una USE normal se desarrolló un tumor. Algunas conclusiones importantes que se pueden extraer es que se debe realizar seguimiento, principalmente mediante USE, cuando se diagnostica a un

paciente de una pancreatitis crónica, aun sin evidencia de masa o malignidad, y que la USE prácticamente permite excluir la presencia de una cáncer de páncreas. La figura 10 muestra la imagen de un páncreas por USE completamente dentro de la normalidad.

*Figura 10. Imagen por USE de parénquima pancreático completamente normal, permitiendo descartar la presencia de un tumor pancreático.*



#### 1.1.4.- Estadificación

Una vez que hemos identificado la presencia de un tumor pancreático, el siguiente objetivo es la realización de su **correcto estadiaje**. En este contexto, en la mayoría de los textos y publicaciones se hace referencia al estadiaje del adenocarcinoma de páncreas. El estadiaje preoperatorio de los tumores pancreáticos está considerado como una de las tareas más difíciles para los ecoendoscopistas. Este estadiaje se basa en la clasificación TNM publicada por la AJCC en 2002 para el adenocarcinoma de páncreas (127, 128) (Tabla 4).

Tabla 4. Estadaje TNM del adenocarcinoma de páncreas (127)

<b>Tumor</b>
T-x: No se puede evaluar tumor primario
T-0: No evidencia de tumor primario
T-is: Carcinoma in situ
T-1: Tumor limitado a páncreas < 2 cm
T-2: Tumor limitado a páncreas > 2 cm
T-3: Extensión a órganos vecinos pero sin afectación de tronco celíaco o arteria mesentéricas superior
T-4: Infiltración de tronco celíaco o arteria mesentérica superior
<b>Afectación ganglionar</b>
N-x: No se puede evaluar la afectación ganglionar
N-0: Sin metástasis ganglionar
N-1: Metástasis ganglionar
<b>Metástasis a distancia</b>
M-x: No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M-0: Sin metástasis a distancia
M-1: Metástasis a distancia

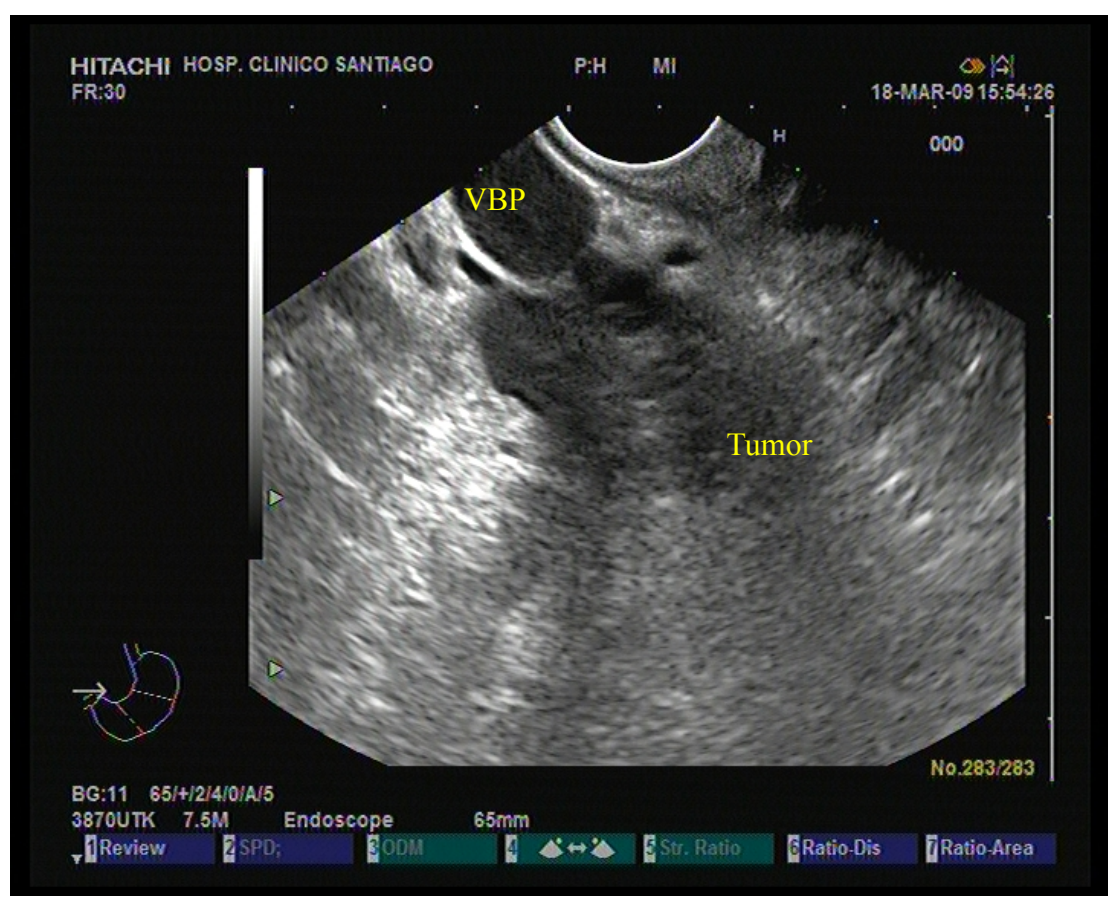
<b>Estadio 0</b> – Tis, N0, M0
<b>Estadio IA</b> – T1, N0, M0
<b>Estadio IB</b> – T2, N0, M0
<b>Estadio IIA</b> – T3, N0, M0
<b>Estadio IIB</b> – T1, N1, M0 o T2, N1, M0 o T3, N1, M0
<b>Estadio III</b> – T4, cualquier N, M0
<b>Estadio IV</b> – Cualquier T, cualquier N, M1

Clásicamente, la exploración indicada para el estadiaje de los tumores pancreáticos ha sido el TC abdominal, sin embargo, el desarrollo de la USE desde los años 80 ha conseguido incorporarse plenamente al algoritmo diagnóstico, de manera que en la actualidad a los pacientes casi siempre se le realizan ambas exploraciones (129).

Múltiples estudios publicados en la literatura ha evaluado la eficacia de las diferentes técnicas para la evaluación de la **extensión locoregional** de los tumores pancreáticos. En la mayoría de los casos, se compara la USE con la TC abdominal, y en estudios más recientes con la RM y/o la arteriografía abdominal selectiva. De forma global, la eficacia de la USE en el estadiaje del cáncer de páncreas se sitúa entre un 62 y un 94% en la evaluación de la extensión local (figura 11) y entre un 72 y un 92% en la evaluación de la extensión ganglionar (77, 106, 130-140). Sin embargo, en una reciente revisión sistemática publicada por DeWitt et al (122), comparando la TC y la USE en el estudio de extensión concluyen que la USE parece ser mejor que el TC en la valoración de la extensión local e incluso en la extensión vascular al eje esplenoportal, sin mostrar diferencias significativas en la valoración de la extensión ganglionar, la afectación vascular global y en el estudio de resecabilidad. En un estudio realizado en nuestro centro (140), objetivamos una eficacia para el estadiaje T del 87% y del 80% para el N, empleando como patrón oro los hallazgos intraoperatorios. Cuando analizamos el porcentaje de pacientes infraestadiados, hasta un 47% de los pacientes se encontraban mal estadiados por el TC abdominal helicoidal, mientras que este porcentaje disminuía hasta un 20% en el caso de la USE, que mostró de forma global una mayor eficacia en que la TC en el estudio de extensión del CP.



Figura 11. CP evidenciado mediante USE (flecha), identificándose claramente la infiltración de la vía biliar principal (VBP) (estadio T3).



De forma más concreta, uno de los puntos clave en la valoración del cáncer de páncreas es el estudio de los **ejes vasculares**, ya que se trata de uno de los factores determinante para decidir si el tumor es realmente resecable. Se han definido diversos criterios que ayuda a determinar el grado de infiltración vascular (141-144): la pérdida de plano de separación en el tumor y la pared del vaso, la presencia de tumor en el interior del vaso (visto como material ecogénico), la presencia de vasos colaterales, la irregularidad en la pared del vaso; pero si existe plano de separación hiperecogénico intacto entre el tumor y el vaso se puede considerar no existe invasión vascular. De todos modos, la presencia de tejido inflamatorio peritumoral puede artefactar cualquiera de estos signos y sobrediagnosticar la infiltración vascular, ya que lo que

puede parecer adherencia del tumor al vaso, puede ser solo fibrosis y edema. Para la evaluación global de la afectación vascular, la USE ha mostrado una eficacia que oscila entre el 40 y el 100% (67, 110, 111, 116, 118, 134, 137, 138, 139). La sensibilidad y la especificidad de la USE para la detección de infiltración vascular maligna oscila entre el 42-91% y 89-100% respectivamente (116, 134, 137, 138, 145). De todos modos cuando se compara con el TC existen datos a favor (67, 110, 116, 118) y en contra de la USE (111, 137, 138). Por su parte la RM muestra datos similares a la USE (137, 138). Cuando evaluamos de forma separada los distintos ejes vasculares, para la infiltración venosa, la USE se ha mostrado superior o igual que el TC, con una sensibilidad y eficacia global del 56% y 50% respectivamente (48, 109). Cuando se estudia la vena porta y la confluencia, esta sensibilidad asciende hasta el 60-100%, en todos los casos claramente superior al resto de las pruebas de imagen (108, 113, 117, 141). Sin embargo para el estudio de la vena mesentérica superior, arteria mesentérica superior y tronco celíaco, la sensibilidad de la USE disminuye al 17-83% (131), 17% (67) y 50% (108) respectivamente, con datos mejores para el TC helicoidal (67, 108, 117). En la evaluación del eje esplénico la USE se muestra muy eficaz (141, 142). Las figuras 12-14 muestran distintos ejemplos de TC y USE mostrando infiltración vascular por diferentes tumores pancreáticos.

La evaluación de la **extensión ganglionar** está adquiriendo importancia de forma progresiva, ya que si bien no supone un cambio en la actitud quirúrgica, sí ha demostrado tener importantes implicaciones pronósticas. Las estaciones ganglionares que deben ser evaluadas son la perigástrica, la periduodenal, el tronco celíaco, el hilio hepático y las estaciones mediastínicas (hasta un 5% de pacientes con cáncer de páncreas presentan adenopatías tumorales a este nivel).

*Figura 12. Infiltración vascular (confluencia de vena mesentérica superior (VMS) y vena porta (VP) por CP, objetivada mediante TCMC*



La eficacia de la USE para la determinación de la extensión ganglionar oscila entre el 64 y el 82% (48, 60, 84, 108, 114, 116-118, 122, 130-135). Si bien la USE permite detectar con facilidad adenopatías regionales, tiene dificultades a la hora de diferenciar entre adenopatías tumorales e inflamatorias, siendo necesario en muchas ocasiones la realización de una punción guiada por USE de las mismas (146-148). Se han descrito algunas características que suelen presentar las adenopatías malignas (149, 150), que muestren una forma redondeada, que sean homogéneas e hipoecoicas,



que tengan márgenes definidos y afilados, con un tamaño  $> 10$  mm y con una pérdida de zona central hiperecogénica.

Figura 13. Infiltración vascular de un CP, objetivada mediante USE (apoyada con estudio doppler), en este caso del eje mesentérico, VMS.

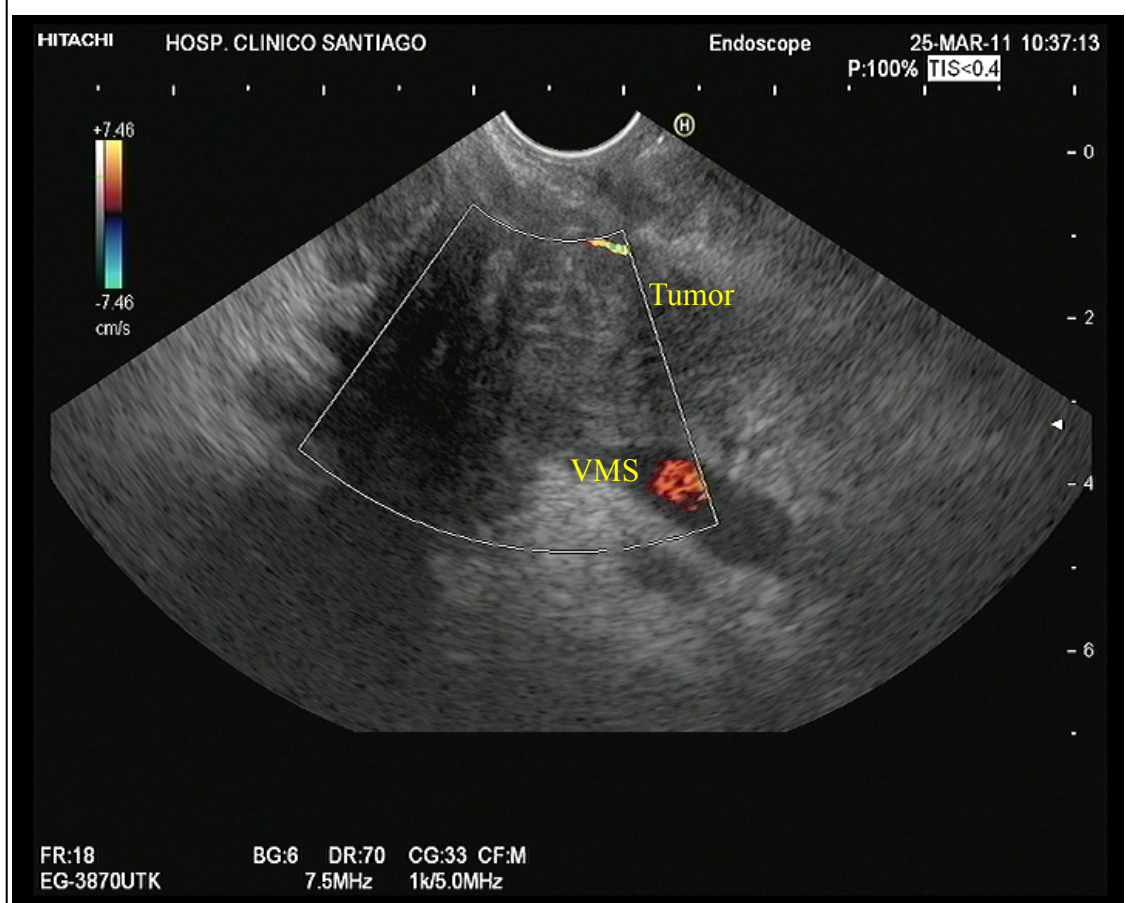
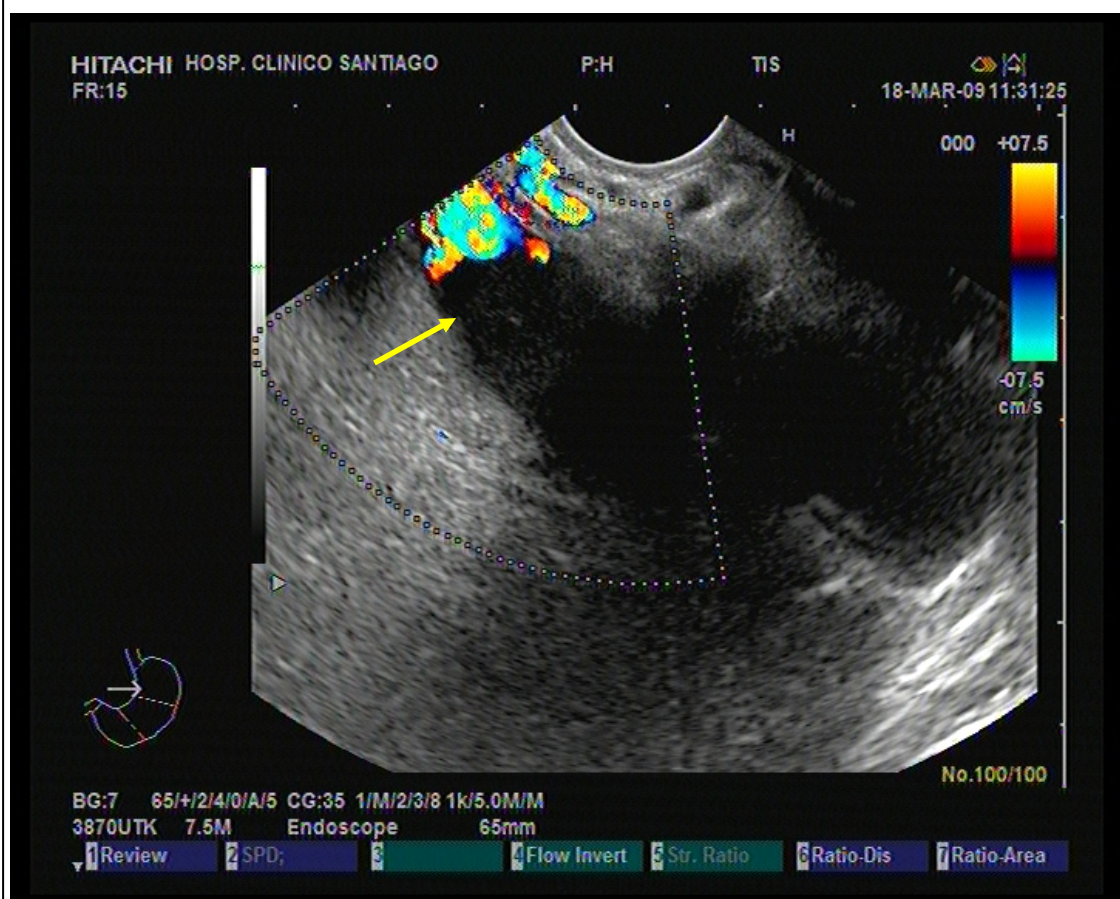


Figura 14. La imagen muestra una trombosis de la vena porta (flecha), en relación con tumor de cabeza de páncreas, correspondiente a una adenocarcinoma



Sin embargo, el objetivo principal de la evaluación preoperatoria es determinar la **resecabilidad** de los tumores, confirmar que realmente se van a beneficiar de la cirugía (151). La definición de tumor resecable se ha mantenido a los largo de los últimos años. Se consideran tumores irresecables aquellos que presentan enfermedad metastásica, extensión a grandes vasos arteriales (arteria mesentérica superior, tronco celiaco y arteria hepática) y/o infiltración significativa con alteración del flujo de los grandes ejes venosos (vena porta y vena mesentérica superior). En un análisis global,

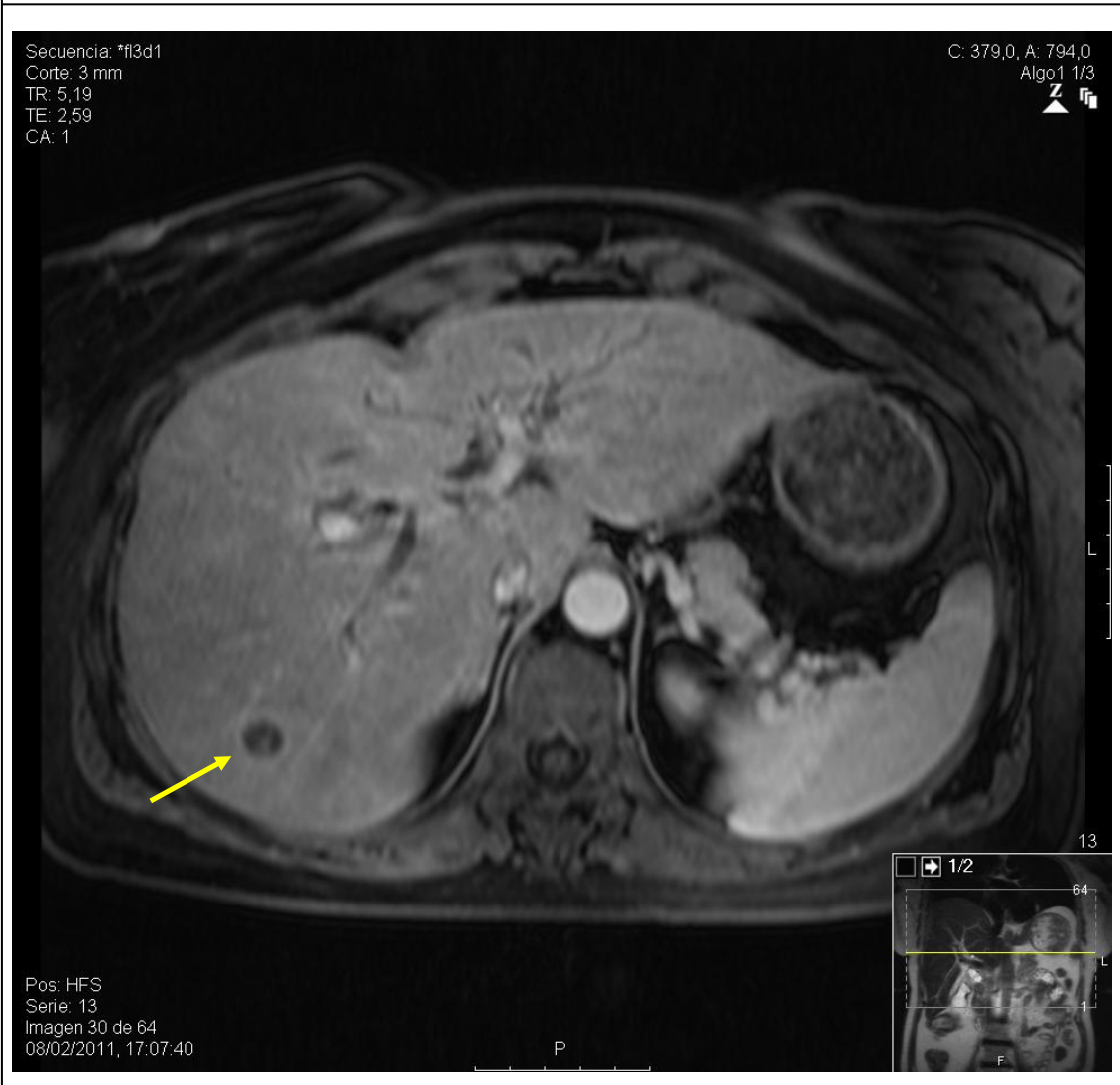
que incluye 9 estudios con 377 pacientes, la sensibilidad y especificidad de la USE en la evaluación de resecabilidad del cáncer de páncreas fue del 69% y 82% respectivamente (64, 84, 112, 116, 134, 137, 138, 145, 152). La eficacia global de la USE fue del 77%. Cuando se compara la USE con otros métodos de imagen, los resultados son contradictorios. En general, la mayoría de los estudios muestran una eficacia similar de la USE, TC helicoidal y RM en la valoración de resecabilidad del CP. Algunos autores han propuesto, como mejor alternativa, el uso combinado de las diferentes pruebas de imagen. En concreto, Soriano et al (137) encontraron la mayor eficacia con el uso inicial de la TC o USE, completado posteriormente con la realización de la otra técnica. Ahmad et al concluyeron que el uso de las dos técnicas mejoraría el valor predictivo positivo comparándolo con el uso aislado de una de ellas. Tierney et al (145) sugieren que debe realizarse inicialmente una TC helicoidal, pero que la USE debería utilizarse en la mayoría de los pacientes al optimizar el estadiaje vascular. DeWitt et al (84) por su parte, muestran conclusiones similares, apoyando el uso combinado de varias pruebas de imagen, fundamentalmente la USE y la TC helicoidal. Por otra parte, la USE puede ayudar en la valoración de la extensión a hígado (permitiendo la realización de punción dirigida para confirmación citohistológica), a peritoneo y/o pleura (con posible realización de punción dirigida bien de ascitis o de derrame pleural) (153-159). La tabla 5 muestra la eficacia de la USE comparada con la TC helicoidal en la determinación de resecabilidad y de invasión vascular de los tumores sólidos de páncreas

Tabla 5. Eficacia de la USE, comparada con la TC helicoidal en la valoración de resecabilidad e infiltración vascular de los tumores sólidos de páncreas.

Autor	Año	Resecabilidad						Invasión vascular	
		Sens. USE	Sens. TC	Esp. USE	Esp. TC	Eficacia USE	Eficacia TC	Sens. USE	Sens. TC
		Gress (116)	1999	95	97	92	19	93	60
Tierney (145)	2001	-	-	93	100	96	80	89	43
Ramsay (138)	2004	56	79	83	67	63	76	56	80
Soriano (137)	2004	23	67	100	97	67	83	42	67
Dewitt (84)	2004	88	93	68	64	77	77	-	-

En cuanto a la detección de **enfermedad metastásica**, la TCMC ha demostrado una mayor sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas de pequeño tamaño respecto a la TC, aumentando la sensibilidad del 72 al 88%. La RM, en este caso, parece ser una de las técnicas más precisas. Por ejemplo, en el estudio de Sahani et al (160), en el que se comparaba la PET con la RM en la detección de metástasis hepáticas, la PET demostró ser menos sensible que la RM (67% vs 81%) (Figura 15).

Figura 15. Metástasis hepática de pequeño tamaño (flecha) en paciente con adenocarcinoma de páncreas



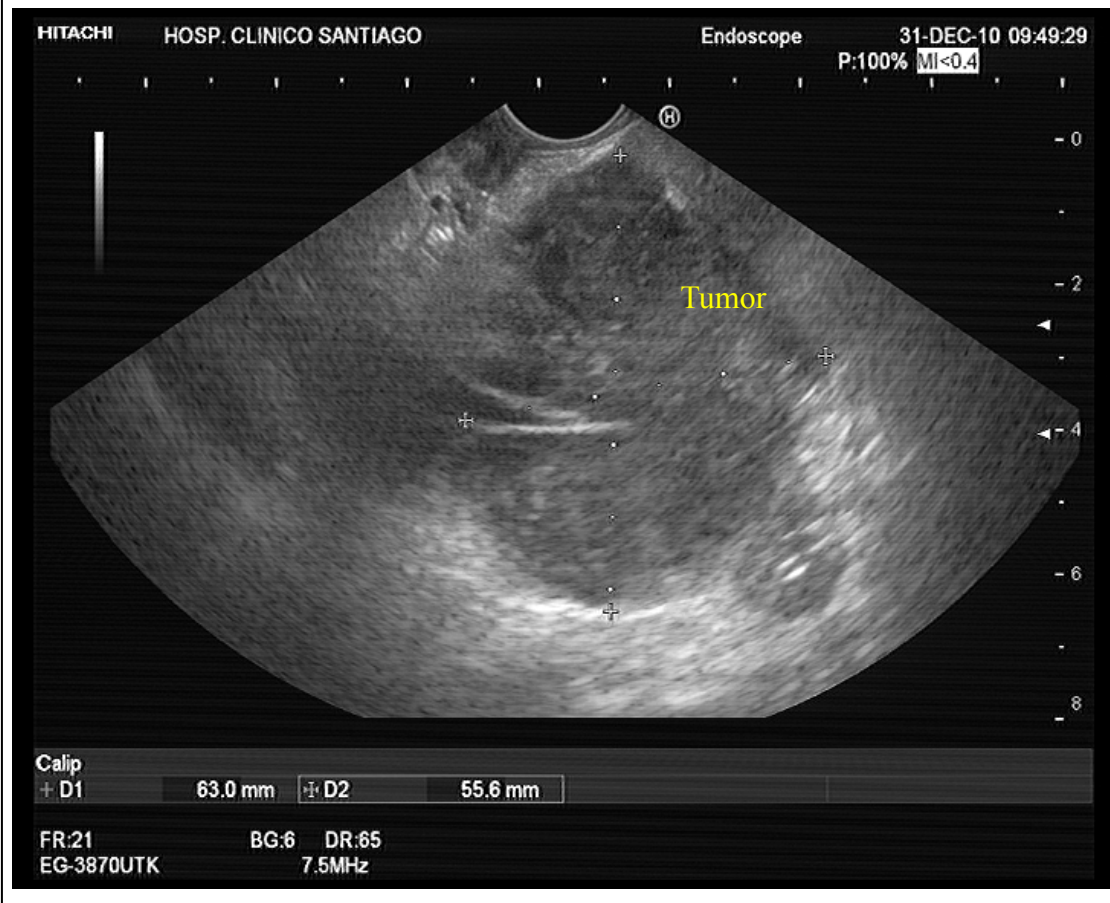
## **1.2.- Importancia y limitaciones del correcto diagnóstico diferencial**

Uno de los mayores problemas con el que nos topamos en la evaluación de una lesión sólida de páncreas es realizar un correcto diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de tumores sólidos pancreáticos, sobre todo diferenciar el CP de otro tipo de lesiones pancreáticas (como linfomas, tumores neuroendocrinos, metástasis pancreáticas), y sobre todo poder diferenciar tumores malignos de tumores benignos, como las masas inflamatorias en el contexto de la pancreatitis crónica (como ya se ha comentado previamente), las pancreatitis focales secundarias a pancreatitis aguda, las lesiones asociadas a la tuberculosis, o a la cada vez más importante pancreatitis autoinmune. En este contexto existen datos contradictorios publicados en la literatura. Probablemente, en este escenario cobra especial importancia la realización de una evaluación global de todos los hallazgos ecoendoscópicos, incluyendo la presencia de invasión vascular, adenopatías o la existencia de una obstrucción ductal que apoyen el diagnóstico de sospecha. Las figuras 16-19 muestran imágenes de tumores sólidos de páncreas, diferentes al adenocarcinoma, pudiendo evidenciarse la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial basándose únicamente en criterios de imagen.

Pese a todo, es esencial el desarrollo de nuevas tecnologías que sirvan de ayuda para optimizar un correcto diagnóstico diferencial. En la actualidad disponemos de la *punción guiada por USE* (técnica ya bien establecida, que permite la obtención de muestras de los tumores pancreáticos para su estudio cito-histológico) y de la *elastografía guiada por USE* (una nueva técnica que se encuentra en continuo desarrollo, que permite estimar la dureza/elasticidad de los tejidos, aportando información sobre el carácter benigno a maligno del tumor que se está estudiando).



Figura 16. Tumor localizado en cabeza de páncreas, cuyo estudio anatomopatológico demostró que se trataba de una metástasis de un mieloma múltiple



*Figura 17. Tumor de cabeza-cuello de páncreas (flecha), objetivado mediante TC helicoidal, correspondiente a un carcinoma endocrino (grado III de la clasificación de la OMS).*

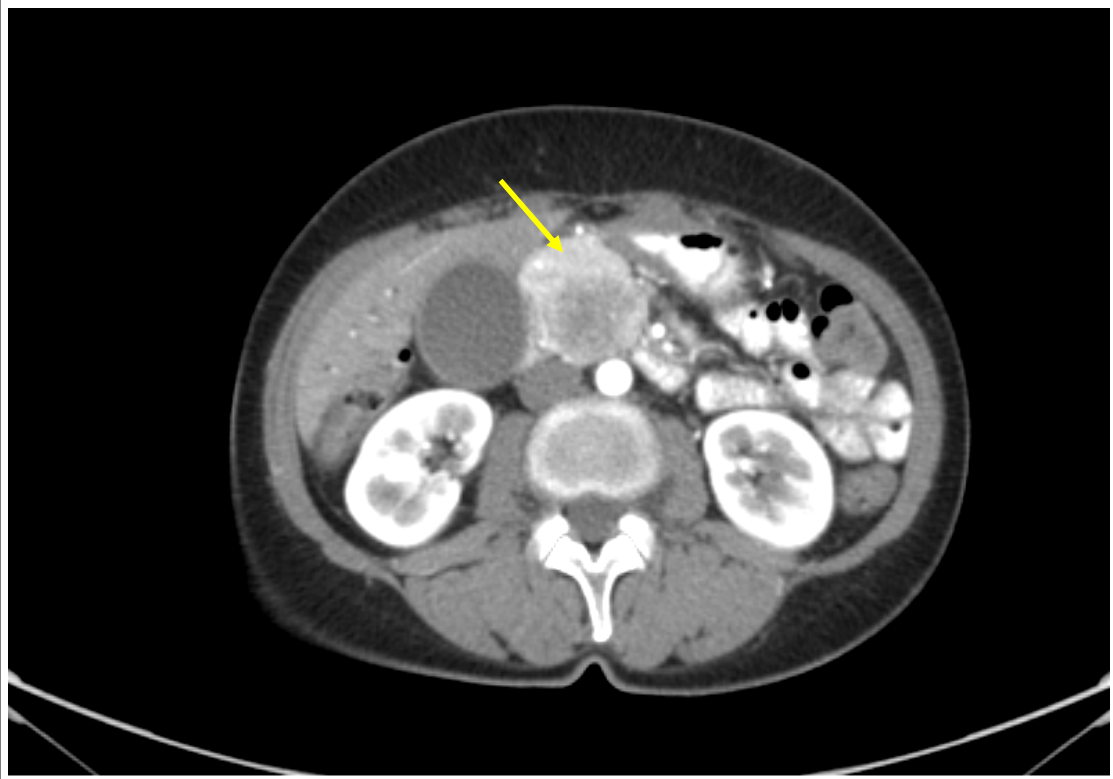




Figura 18. Tumoración localizada a nivel de cola de páncreas, objetivada mediante USE, cuyo diagnóstico final fue un linfoma pancreático

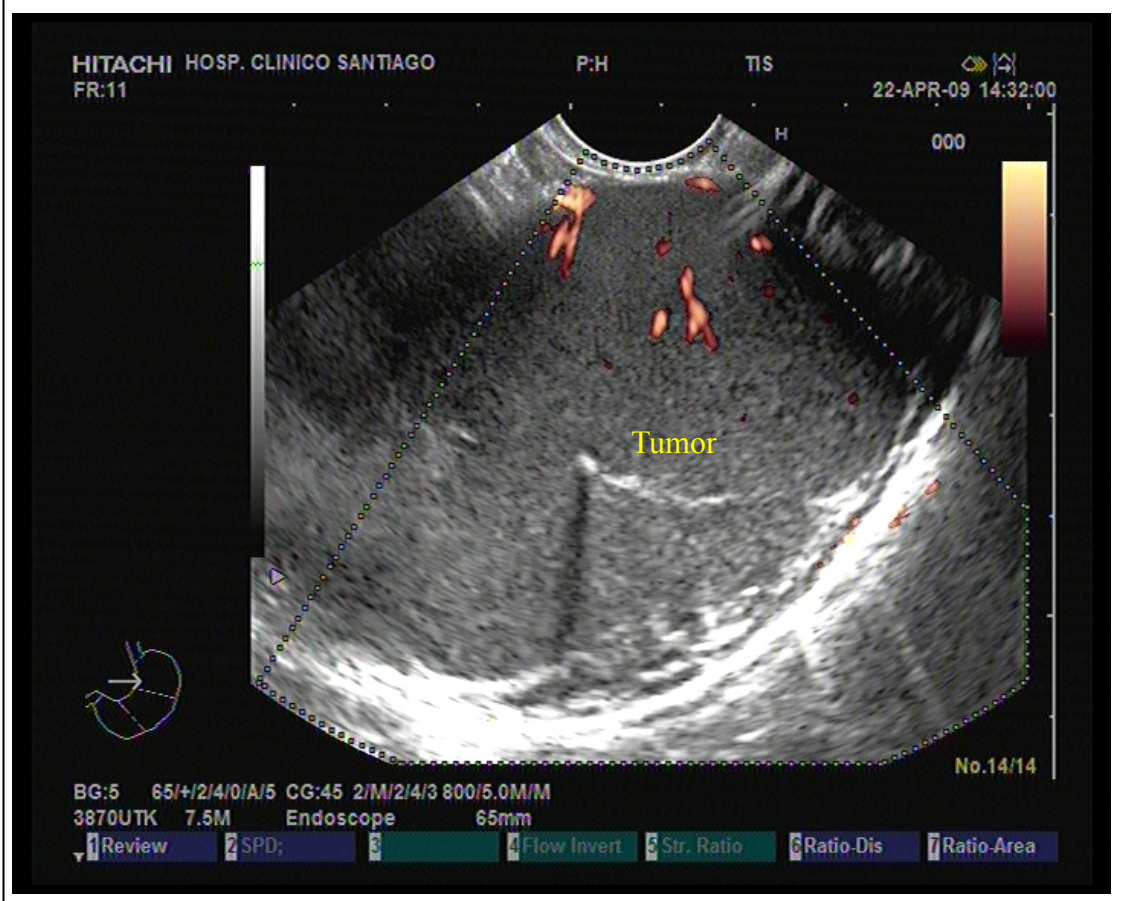
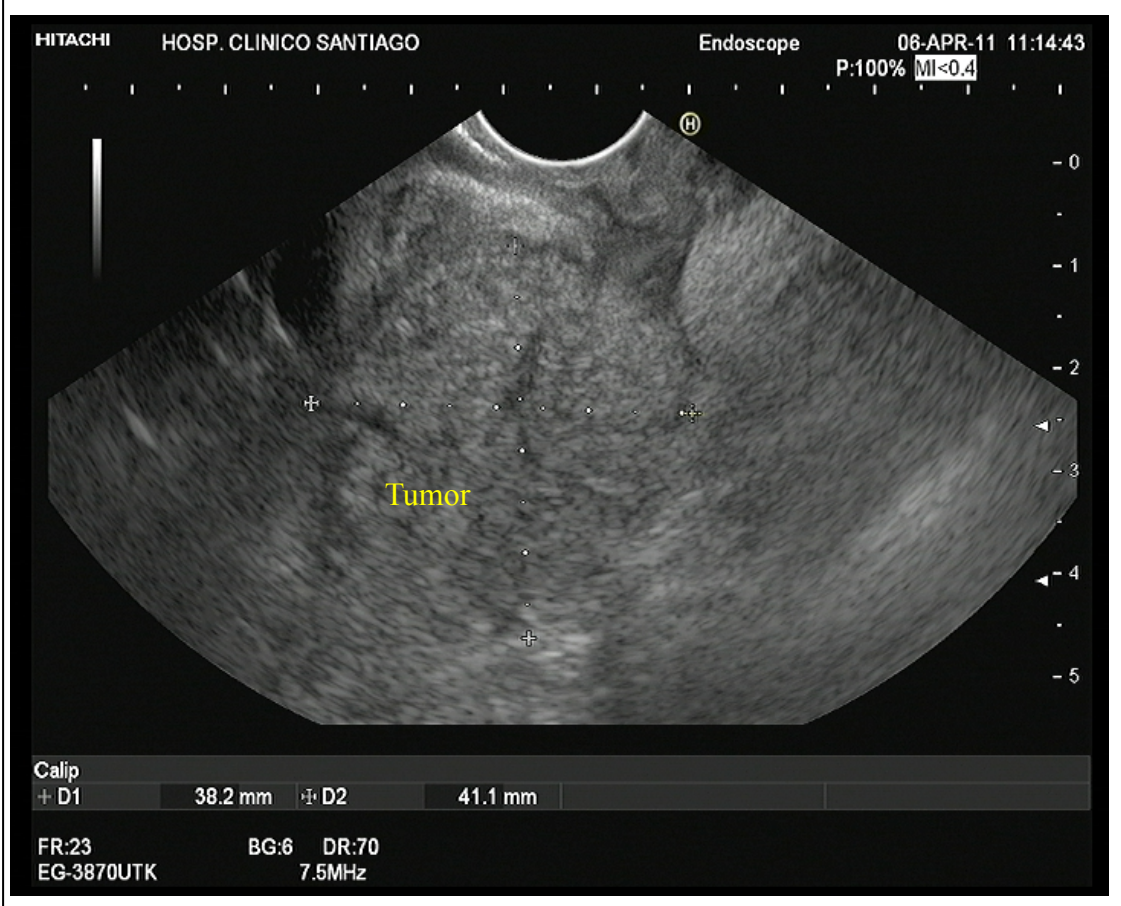


Figura 19. Tumor de cabeza de páncreas, objetivado mediante USE, correspondiente a una pancreatitis autoinmune.



### **1.2.1.- Punción guiada por ultrasonografía endoscópica**

El enfoque clásico ante la evidencia de una lesión sólida pancreática era determinar si se trataba de un proceso inflamatorio o una lesión maligna para posteriormente valorar la resecabilidad de la lesión y la operabilidad del paciente con la intención de remitirlo para una resección quirúrgica. La no realización de una punción o biopsia de estas lesiones se basaba en que un resultado negativo no excluía la posibilidad de que se tratase de una lesión maligna, en que la realización de la biopsia pancreática podría impedir una cirugía curativa (sobre todo por el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la biopsia con el acceso clásico percutáneo, bien guiado por ecografía abdominal, por TC o por RM abdominal), que los datos disponibles de morbi-mortalidad quirúrgica son bajos y, finalmente, que los diferentes métodos de imagen presentan una alta sensibilidad diagnóstica. Por todo esto, la biopsia se limitaba a aquellos tumores irresecables, previo al tratamiento oncológico paliativo y a casos aislados con dudas en el diagnóstico diferencial (circunstancias comentadas previamente). Sin embargo, este algoritmo de manejo plantea ciertos problemas relacionados, por ejemplo, con la imposibilidad de aplicar protocolos en el manejo del CP, la imposibilidad de conocer mejor las características histológicas de procesos benignos (pancreatitis crónica) e igualmente el no poder derivar a estos pacientes a centros especializados, tanto desde el punto de vista quirúrgico (estudios recientes han demostrado la importancia de realizar la cirugía pancreática en centros altamente especializados, con un elevado volumen de intervenciones quirúrgicas que se asocian a mejores cifras de morbi-mortalidad) (161), como desde el punto de vista oncológico, pudiendo ofrecer a los pacientes consejos sobre diferentes opciones terapéuticas o incluso plantear la posibilidad de aplicar tratamiento neoadyuvante (162). Con ello, las indicaciones actuales para la realización de una punción/biopsia pancreática

deberían incluir, no solo a los tumores irreseccables, sino de forma estándar al diagnóstico preoperatorio de los tumores pancreáticos, incluyendo los casos en los que se precise realizar un diagnóstico diferencial entre una pancreatitis crónica y un CP, la sospecha de un TNE, la presencia de una lesión quística de páncreas y la evolución de los pacientes con una pancreatitis crónica, entre otras. Además, se ha visto que en el estudio de tumores pancreáticos la punción guiada por USE también tiene implicaciones clínicas importantes, llegando a contraindicar la cirugía hasta el 41% de los pacientes, evitando realizar otras pruebas diagnósticas en el 57% de los casos, para modificar la actitud terapéutica en el 68% de los casos (163). La USE, asociando la punción/biopsia en tiempo real, supone un avance fundamental en el manejo de pacientes con lesiones sólidas pancreáticas.

Para la realización de la *punción aspiración con aguja fina guiada por USE* se dispone de agujas de diferentes calibres, de 19, 22 y 25-gauge, siendo la de 22-gauge la que se emplea de forma habitual en la práctica clínica (Figura 20). La punción guiada por USE se ha mostrado como la vía de elección para la obtención de muestras de los tumores pancreáticos. Los primeros resultados obtenidos de rentabilidad diagnóstica publicados datan del año 1995, Giovannini et al, que obtuvo una eficacia diagnóstica en su serie del 79% (164). En los años posteriores, estos resultados han mejorado, fundamentalmente por la optimización de la técnica y del material disponible para la realización de la misma, alcanzado unas elevadas cifras de eficacia diagnóstica para la detección de malignidad, que oscilan entre el 72 y el 96% (164-174). La figura 21 muestra un ejemplo de una punción guiada por USE. La tabla 6 muestra los estudios más importantes sobre la eficacia de la punción guiada por USE en el diagnóstico citológico de los tumores sólidos de páncreas.



Figura 20. Imagen de una de las agujas actualmente disponibles para la realización de una punción guiada por USE.

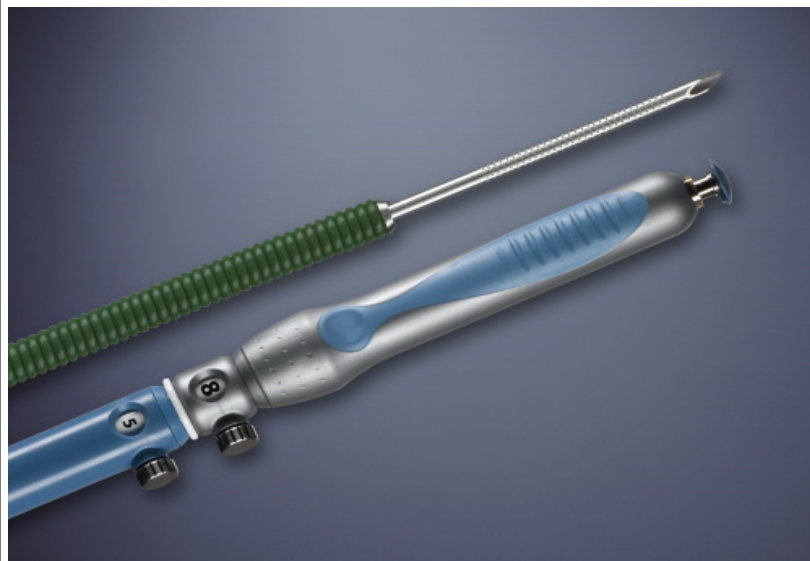


Figura 21. Punción guiada por USE de un tumor localizado a nivel de cabeza de páncreas. La flecha marca el trayecto de la aguja.

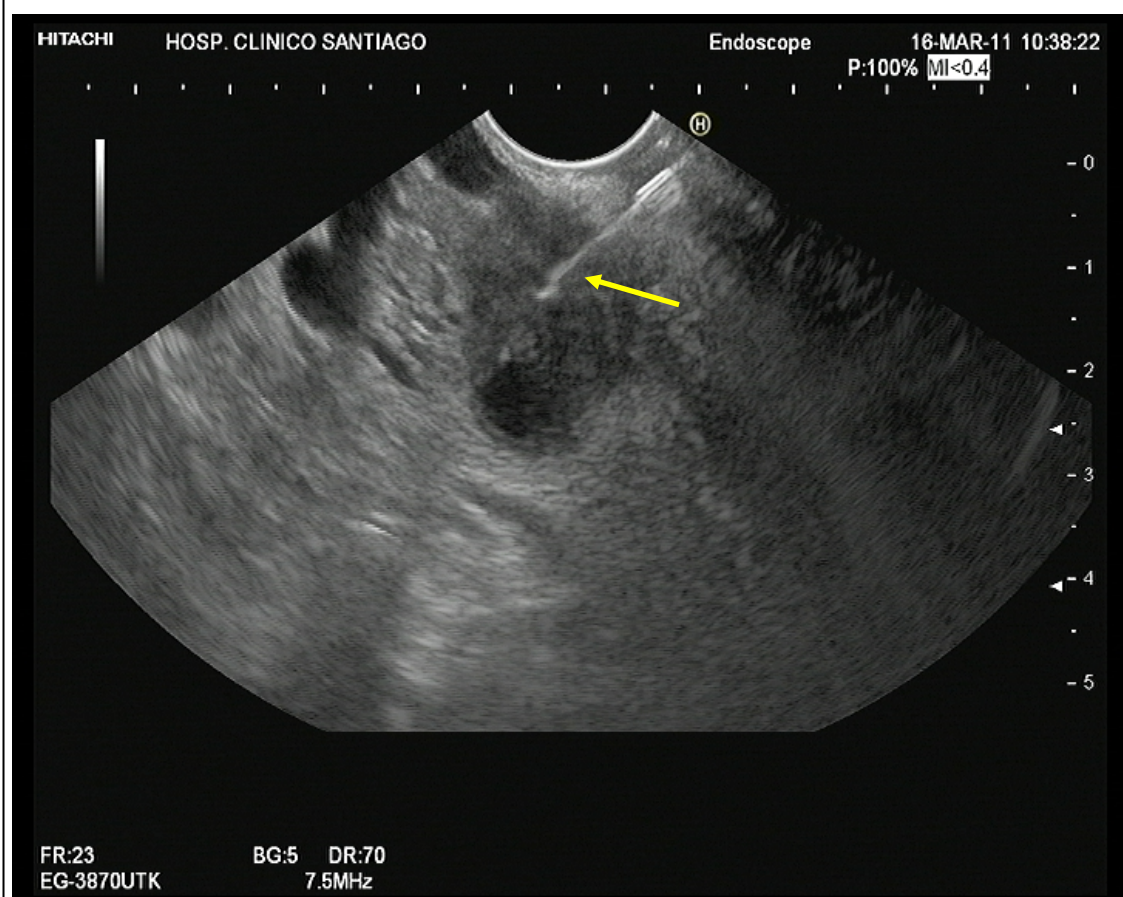


Tabla 6. Eficacia diagnóstica de la punción aspiración con aguja fina guiada por USE en los tumores sólidos de páncreas

Autor	Año	n	Sensibilidad	Especificidad	Eficacia
Giovannini (164)	1995	43	91	100	79
Cahn (147)	1996	50	88	100	87
Bhutani (165)	1997	47	64	100	72
Gress (166)	1997	95	80	100	86
Chang (167)	1997	44	92	100	95
Faigel (168)	1997	45	72	100	75
Wiersema (169)	1997	124	87	100	88
Williams (170)	1999	144	82	100	85
Voss (171)	2000	90	75	88	84
Harewood (172)	2002	185	94	-	92
Raut (173)	2003	233	91	100	92
Eloubeidi (174)	2003	158	84	97	84
Agarwal (120)	2004	81	89	100	90
Wittmann (210)	2006	83	60	100	77

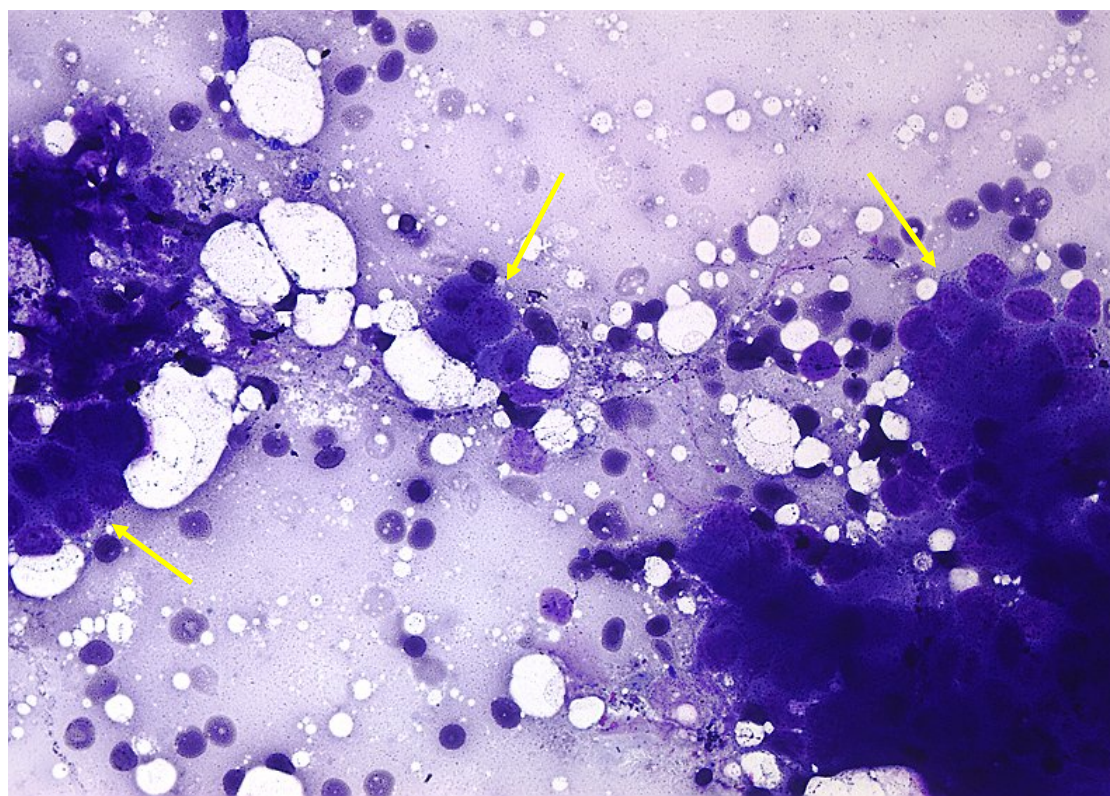
Esta eficacia diagnóstica se puede incrementar con la evaluación *in situ* por un patólogo; Klapman et al (175) muestran en su estudio como esta valoración *in situ* mejora de forma significativa la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE en el grupo de lesiones pancreáticas. Sin embargo, en prácticamente todas las publicaciones referidas, los resultados se obtienen mediante estudio citológico de las muestras obtenidas, ya que en la mayor parte de los casos, las punciones se han

realizado mediante agujas de 22-gauge y/o, en menor medida con agujas de 25-gauge. Estas agujas de citología permiten obtener muestras para estudio citológico (figura 22), sin embargo existe un importante limitación, ya que con las muestras citológicas es complejo poder realizar estudios especiales, como análisis inmunohistoquímicos, evaluación de marcadores moleculares, y/u obtención de ADN y ARN, técnicas que han demostrado su utilidad en la valoración de tumores pancreáticos diferentes al adenocarcinoma, como es el caso de los linfomas, tumores metastásicos, o diferentes lesiones benignas, como las masas inflamatorias en pacientes con pancreatitis crónica, o la pancreatitis autoinmune.

Existen trabajos en la literatura que confirman las dificultades de la citología en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos, sobre todo entre el adenocarcinoma de páncreas y la pancreatitis crónica. Por ejemplo, Takahashi et al (176), mostraron en su estudio una eficacia global de la punción guiada por USE del 86%, con un valor predictivo negativo solo del 58% en el diagnóstico diferencial entre estos dos tumores. En el estudio de Varadarajulu et al (177), sobre 282 pacientes con masas pancreáticas con y sin pancreatitis crónica de base, la punción guiada por USE mostró una menor sensibilidad diagnóstica en pacientes con pancreatitis crónica (73.9% vs. 91.3%;  $p=0.02$ ), mientras que no hubo diferencias en cuanto a especificidad (100% vs. 93.8%), y eficacia global (91.5% vs. 91.4%). Finalmente Ardengh et al (178), analizando 69 masas pancreáticas, todas ellas en el contexto de pacientes con pancreatitis crónica, mostraron como la punción guiada por USE mejoraba la sensibilidad, especificidad y rentabilidad global en el diagnóstico diferencial entre proceso inflamatorio y adenocarcinoma (72,7% vs 63,6%; 100% vs

75,9%; 95,7% vs 73,9%; respectivamente), pero con cifras de sensibilidad claramente inferiores a las referidas previamente.

*Figura 22. Estudio citológico correspondiente a muestra obtenida mediante punción guiada por USE de un paciente con un adenocarcinoma de páncreas. En esta imagen se comprueba como la muestra no permite mostrar la estructura tisular del tumor, aunque sí la presencia de células tumorales (flechas) que permiten establecer el diagnóstico definitivo (Papanicolau, 40x).*



Con el fin de mejorar estos resultados, se ha desarrollado una aguja tipo tru-cut, con la que es posible obtener material para estudio histológico; sin embargo, existen importantes limitaciones para el uso de esta aguja, ya que solo puede ser empleada a través del estómago, siendo difícil y con mayor riesgo de complicaciones su



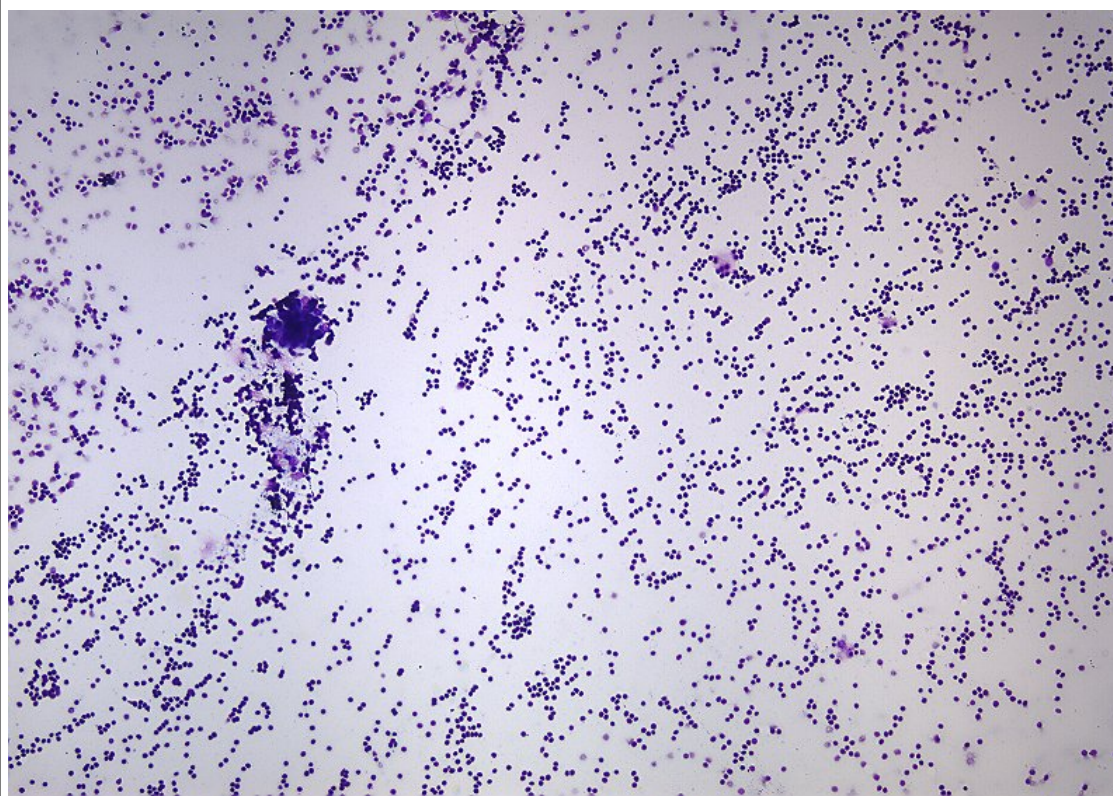
utilización transduodenal. Pese a todo, con la aguja tipo tru-cut, la eficacia diagnóstica es similar a la referida previamente para la citología (alrededor del 80%) (179-181). Existe un subtipo de tumor benigno, con una importancia creciente, la pancreatitis autoinmune. En este caso concreto, la evaluación mediante citología no ha mostrado ser útil para conseguir establecer un diagnóstico de certeza. Diversos autores han evaluado la eficacia de la aguja tipo tru-cut para el diagnóstico de la pancreatitis autoinmune. Levy et al (182) muestran una elevada eficacia diagnóstica, permitiendo optimizar el manejo de este grupo de pacientes. Por su parte, Deshpande et al (183) confirmaron los hallazgos del trabajo de Levy et al, describiendo algunas de las características citohistológicas que ayudan a establecer el diagnóstico de esta entidad (fundamentalmente la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario, con positividad para la tinción de IgG4). Sin embargo persisten los problemas previamente descritos para el empleo de esta aguja tru-cut desde duodeno, y la mayoría de los tumores pancreáticos asociados a la pancreatitis autoinmune se encuentran en esta localización.

Es importante destacar la baja tasa de complicaciones relacionadas con esta técnica. El riesgo de bacteriemia es muy bajo, el riesgo de pancreatitis aguda oscila entre el 1 y el 2% de los casos y la probabilidad de sangrado o peritonitis es rara. El grupo más delicado es el de las lesiones quísticas, sobre todo por el riesgo de complicaciones infecciosas (se recomienda en este grupo la utilización de profilaxis antibiótica) (184). El estudio más amplio que analiza las complicaciones asociadas a la punción guiada por USE incluye un total de 355 pacientes. En este estudio se describe únicamente una tasa de complicaciones del 2,5% (3 casos de dolor abdominal, 2 casos de síndrome febril autolimitado, 2 episodios de pancreatitis aguda), sin evidencia de perforaciones,

hemorragia significativa y, sobre todo, sin ninguna muerte asociada (185). Por otra parte, la tasa de diseminación tumoral se ha mostrado significativamente más baja que la obtenida mediante la punción percutánea. En el trabajo de Micames et al, en los paciente sometidos a punción guiada por USE, el porcentaje de pacientes con carcinomatosis peritoneal fue del 2.2%, significativamente inferior al obtenido mediante la punción percutánea, que fue del 16.3% (186).

Pese a todo lo comentado previamente, todavía existe un porcentaje de casos, cada vez menor, en el que la punción guiada por USE no permite establecer un diagnóstico definitivo o una valoración correcta del tumor pancreático a estudio, por ejemplo por obtener una muestra no adecuada para el diagnóstico (figura 23). En este momento se plantea uno de nuestros primeros objetivos, estudiar la posibilidad de optimizar la punción guiada por USE con el fin de mejorar la rentabilidad diagnóstica de esta técnica, y conseguir mejorar la diferenciación entre los diferentes tumores pancreáticos e incluso evaluar de forma más precisa una patología tan importante en nuestro medio como la pancreatitis crónica.

*Figura 23. Estudio citológico correspondiente a muestra obtenida mediante punción guiada por USE de un paciente con un adenocarcinoma de páncreas. En esta imagen se comprueba como la muestra no es válida para el estudio de la lesión (Papanicolau, 10x).*

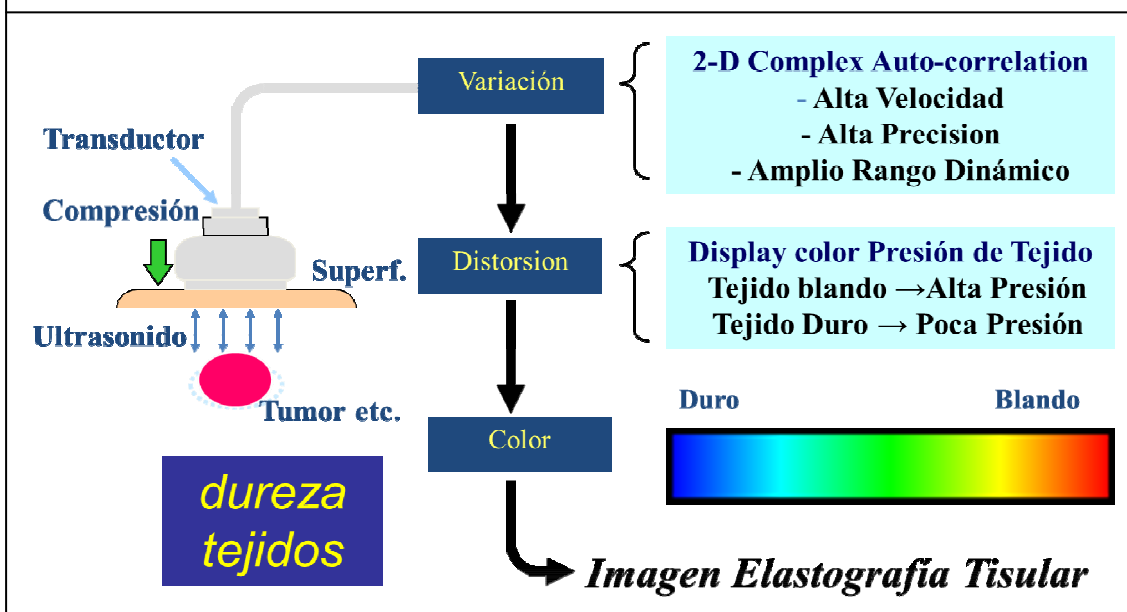


### **1.2.2.- Elastografía guiada por ultrasonografía endoscópica**

Otro de los avances tecnológicos que pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos es la elastografía. La elastografía (desarrollada por Hitachi Medical Corporation®, Japan), es una técnica asociada, entre otras, a la ecografía, que permite estimar la dureza de los tejidos empleando los equipos de ecografía convencional, mediante la adición de un programa informático específico. Se basa en la detección de pequeñas deformidades estructurales obtenidas en la

imagen en modo B originadas por la compresión del transductor, de manera que la tensión originada es menor en el tejido duro, con respecto al blando (187). El grado de deformidad se emplea como un indicador de la dureza del tejido (188, 189). Los diferentes valores de elasticidad se marcan con diferentes colores, lo que se corresponde con diferentes patrones de elasticidad. El sistema está programado para emplear un mapa de colores (rojo-verde-azul), donde las zonas de tejido más duro se muestra en color azul, las de tejido de dureza intermedia en color magenta, las intermedias en color amarillo y las más blandas en color rojo (190). La figura 24 muestra esquemáticamente el concepto de la elastografía y su codificación en colores.

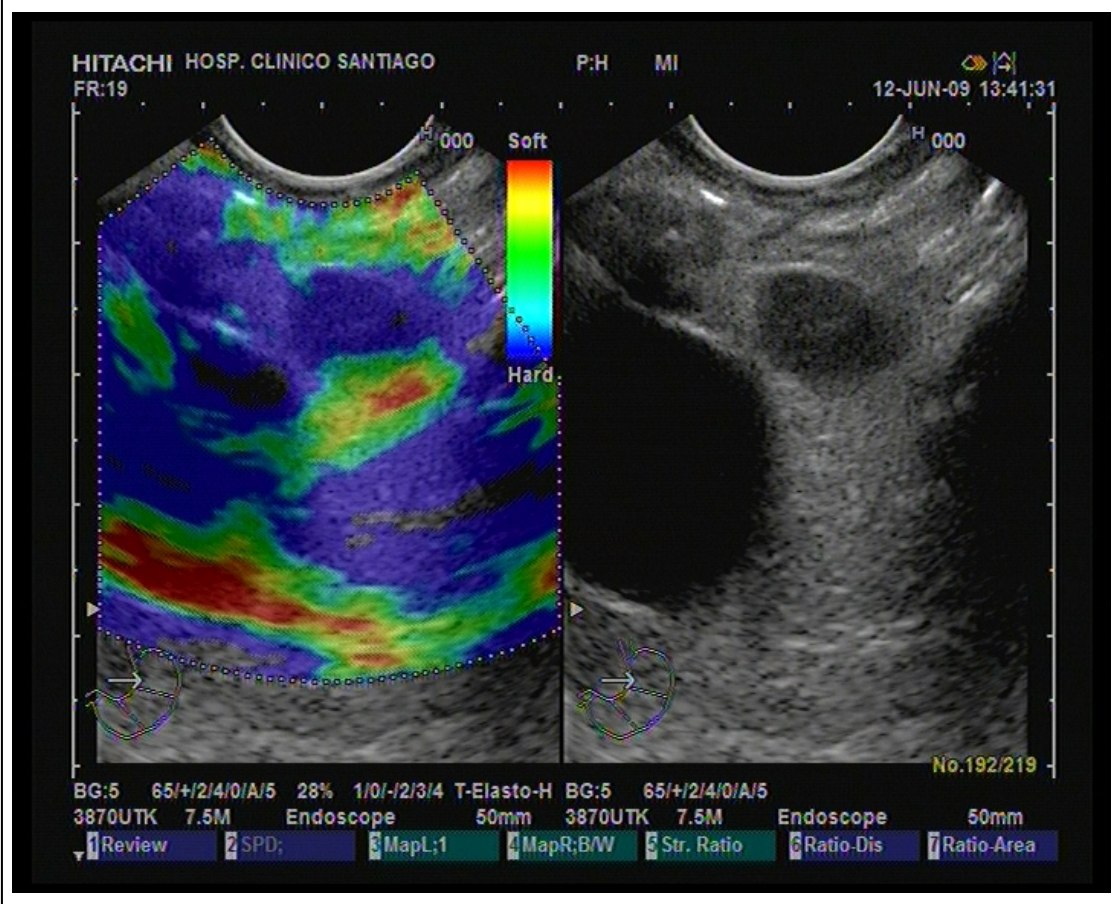
Figura 24. Esquema que muestra el concepto de la elastografía y la codificación en colores.



Durante la realización de una USE, se puede apreciar en pantalla una doble imagen, en un lado se identifica la imagen básica en modo B, en escala de grises, mientras que en el otro lado de la pantalla se aprecia la imagen obtenida mediante el estudio elastográfico. La elección de la región de estudio se realiza de forma manual, teniendo

en cuenta que se debe incluir para el análisis tejido adyacente normal, que servirá como zona de control (figura 25).

Figura 25. Estudio elastográfico cualitativo, en el que se puede apreciar una doble imagen, en el lado derecho se identifica la imagen básica en modo B, en escala de grises, mientras que en el lado izquierdo de la pantalla se aprecia la imagen obtenida mediante el estudio elastográfico, con el patrón de colores

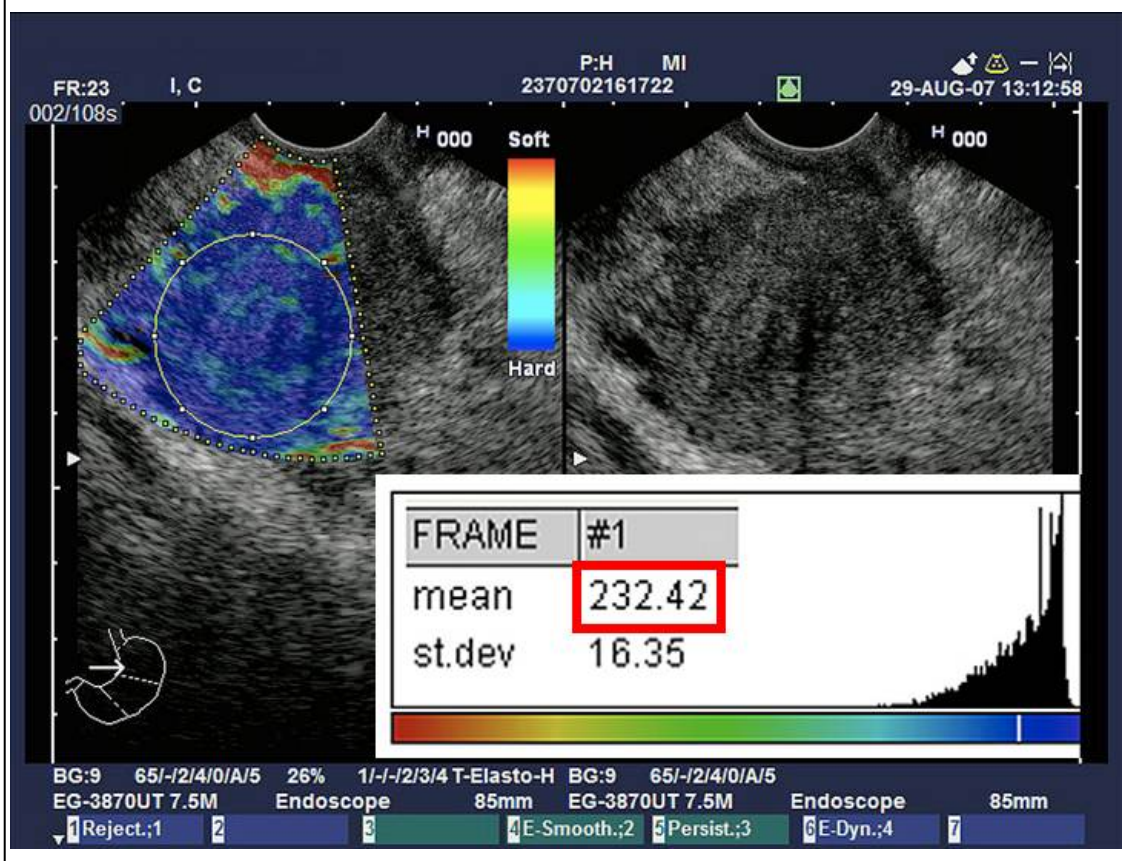


Algunas patologías, como los tumores malignos, inducen frecuentemente cambios en las propiedades mecánicas de los tejidos. La elasticidad de los distintos tejidos suele ser uniforme en lesiones benignas; sin embargo, los tumores malignos suelen crecer de forma desorganizada, presentando una elasticidad heterogénea a lo largo del tumor (191). En la actualidad existen nuevos avances intentando cuantificar este grado de



elasticidad, obviando los posibles sesgos de una interpretación cualitativa de los colores obtenidos mediante el estudio convencional (elastografía de primera generación). Uno de ellos se basa en la realización de una transformación numérica, mediante un histograma de colores de la región de estudio, realizado mediante el programa *ImageJ*, desarrollado por el Instituto Nacional de Salud, Bethesda, Maryland (192) (figura 26).

*Figura 26. Estudio elastográfico cuantitativo, mediante el programa Image J, en el que se puede apreciar una doble imagen, en el lado derecho se identifica la imagen básica en modo B, en escala de grises, mientras que en el lado izquierdo de la pantalla se aprecia la imagen obtenida mediante el estudio elastográfico. Se identifica la zona seleccionada en un círculo (correspondiente al tumor pancreático), sobre el cual se calcula el histograma de colores (imagen cortesía del Dr. Saftiou)*

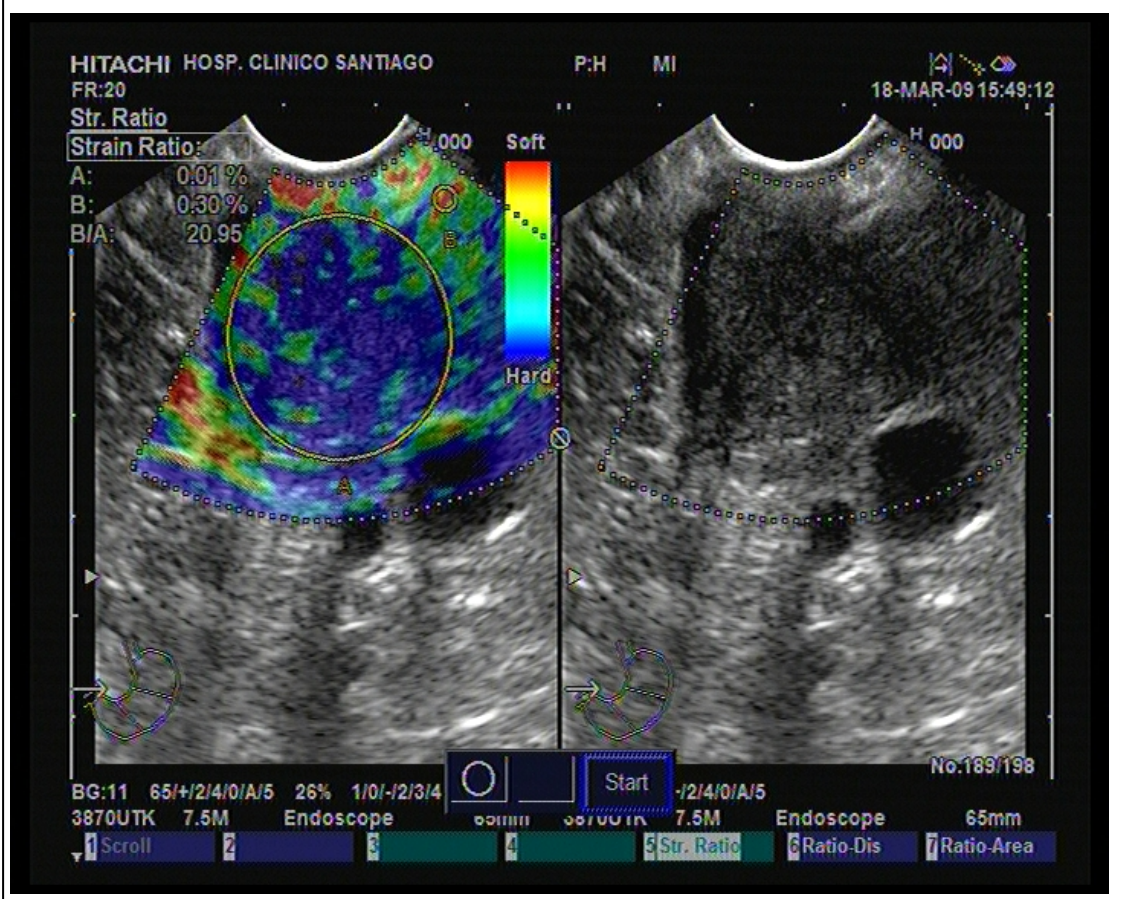


Otro, la elastografía de segunda generación, desarrollado por Hitachi®, se basa en la determinación de un ratio de dureza entre dos áreas seleccionadas dentro de la región de estudio, una de ellas la propia lesión en evaluación y la otra una zona de referencia, habitualmente de tejido blando normal. Con esto se obtienen tres valores, uno por cada zona y otro final, que determina el cociente de elasticidad (figura 27). La asociación de esta tecnología con la USE ha supuesto un avance significativo en el manejo de la patología pancreática, tanto en el diagnóstico de la pancreatitis crónica como, sobre todo, en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos.

El primer estudio en la evaluación de tumores pancreáticos fue publicado por Giovannini et al, obteniendo con el análisis elastográfico una sensibilidad diagnóstica del 100% y una especificidad del 67% para la detección de malignidad. Los autores propusieron la primera clasificación basada en elastografía para diferenciar los tumores pancreáticos: el score 1 correspondía al páncreas normal, con un patrón homogéneo sin distorsiones; el score 2 lo asociaron a lesiones fibróticas/inflamatorias, con un patrón heterogéneo, pero en el rango de tejido blando y de dureza intermedia (verde, amarillo y rojo); el score 3 lo relacionaron con adenocarcinomas en fases iniciales, presentándose como una distorsión en el borde de una lesión de predominio azul, mínimamente heterogénea; el score 4 representa lesiones hipervascularizadas básicamente los tumores endocrinos, con un patrón homogéneo azul; y finalmente el score 5 lo asociaron con adenocarcinomas avanzados, con un patrón heterogéneo de predominio azul, incluyendo zonas verdes y rojas aisladas (193). Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico basado en este primer estudio, mostrando la elastografía una sensibilidad diagnóstica del 92,3%, una especificidad del 80% y una eficacia global del 89,2% superior a la

encontrada en el modo-B (92,3%, 68,9% y 71,9% respectivamente), para la detección de malignidad. El coeficiente kappa fue de 0,785. En este estudio determinaron como malignos los scores 3, 4 y 5, y como benignos el 1 y 2 (194).

Figura 27. Estudio elastográfico cuantitativo, mediante el programa específico de Hitachi®, en el que se puede apreciar una doble imagen, en el lado derecho se identifica la imagen básica en modo B, en escala de grises, mientras que en el lado izquierdo de la pantalla se aprecia la imagen obtenida mediante el estudio elastográfico. De ella se selecciona la lesión (área A) y una zona de referencia (área B), siendo el coeficiente B/A el resultado del estudio, o coeficiente de elasticidad.





Sin embargo, el trabajo de Jansen et al, en el que analizan el papel de la elastografía en el estudio de 20 pacientes con páncreas normal, 20 con pancreatitis crónica y 33 con lesiones focales pancreáticas, muestra resultados menos optimistas. En el subanálisis que realizan sobre los pacientes con lesiones focales describen en todos ellos un patrón similar, heterogéneo mixto verde y azul, con distribución irregular, salvo en el caso de tumores endocrinos que presentan patrones más homogéneos (195). En esta misma línea, un estudio reciente que incluye 70 pacientes con lesiones sólidas pancreáticas y 10 controles sanos, los autores solo pudieron completar el estudio elastográfico en el 56% de los pacientes, por la dificultad de delimitar en la región de estudio lesiones mayores de 35 mm o en aquellas alejadas del transductor, al no poder incluir en la región de estudio suficiente tejido normal de control. Obtuvieron una sensibilidad diagnóstica del 41%, una especificidad del 53% y una eficacia global del 45%, cifras claramente inferiores a la de los estudios previos (196). De todos modos, uno de los problemas de la elastografía cualitativa es la falta de estandarización en los hallazgos elastográficos y una variabilidad en la definición de los patrones que van a determinar el carácter de las lesiones, ya que en los diferentes estudios se emplean patrones propios. En este contexto, diseñamos otro de los estudios incluidos en la presente tesis, con el fin de definir los patrones concretos elastográficos en los pacientes con tumores sólidos de páncreas.

Sobre la elastografía cuantitativa existen pocos estudios publicados en la literatura. El primer estudio publicado se basó en la determinación de los histogramas de colores. Saftoiu et al, empleando un punto de corte de 175 puntos (a mayor puntuación, mayor probabilidad de malignidad), alcanzaron una sensibilidad diagnóstica del 91,4%, una especificidad del 87,9%, con una eficacia global del 89,7% (197). Este grupo ha

publicado recientemente un estudio multicéntrico, en el que se incluyeron 258 pacientes, mostrando una sensibilidad del 93,4%, una especificidad del 66%, un valor predictivo positivo del 92,5%, un valor predictivo negativo del 68,9% y una eficacia global del 92,5%, basado nuevamente en un punto de corte de 175 puntos, con un área bajo la curva de 0,854 (198). En la actualidad no existe ningún trabajo publicado sobre la elastografía cuantitativa basada en el cálculo del coeficiente de elasticidad desarrollado por Hitachi®.

La tabla 7 resume los resultados de la eficacia diagnóstica de la elastografía guiada por USE en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de la elastografía guiada por USE en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

	Autor	Año	Sensibilidad	Especificidad
Elastografía	Giovannini (193)	2006	100%	67%
	Giovannini (194)	2009	92,3%	80%
Cualitativa	Jansen (195)	2007	93,8%	65,4%
	Hirche (196)	2008	41%	53%
Elastografía	Saftoiu (197)	2008	91,4%	87,9%
Cuantitativa	Saftoiu (198)	2011	93,4%	66%

## 2. HIPÓTESIS



## **2. Hipótesis**

- a) Es posible optimizar la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE de los tumores sólidos de páncreas mediante una modificación del método de recuperación del material obtenido, que permita la obtención de muestras aptas para realizar un estudio histológico.
  
- b) La elastografía cualitativa guiada por USE permite realizar un correcto diagnóstico diferencial mediante un análisis subjetivo de los tumores sólidos de páncreas.
  
- c) La elastografía cuantitativa guiada por USE permite realizar un correcto diagnóstico diferencial mediante un análisis objetivo de los tumores sólidos de páncreas.



# 3. OBJETIVOS





### 3. Objetivos

- a) Evaluar la eficacia diagnóstica de la valoración histológica de muestras de tejido pancreático obtenido de tumores pancreáticos sólidos mediante una modificación del método de recuperación del material obtenido mediante la punción guiada por USE en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

Artículo 1. *Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of solid pancreatic masses. World Journal of Gastroenterology 2007; 13 (2): 289-293.*

Artículo 2. *Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy. Gut 2006; 55: 1661-1662*

- b) Describir los diferentes patrones elastográficos de los tumores sólidos de páncreas y evaluar la eficacia diagnóstica de la elastografía por USE en este contexto.

Artículo 3. *EUS Elastography for the characterization of solid pancreatic masses. Gastrointestinal Endoscopy 2009; 70 (6): 1101-1108.*

- c) Evaluar, en una amplia serie prospectiva y consecutiva de pacientes, la eficacia diagnóstica de la elastografía cuantitativa guiada por USE en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

Artículo 4. *Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses. Gastroenterology 2010; 139: 1172-1180.*



# 4.METODOLOGÍA Y RESULTADOS



#### 4.1.- Metodología y Resultados

##### Artículo 1.

PO Box 2345, Beijing 100023, China  
www.wjgnet.com  
wjg@wjgnet.com



World J Gastroenterol 2007 January 14; 13(2): 289-293  
World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327  
© 2007 The WJG Press. All rights reserved.

RAPID COMMUNICATION

### Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses

Julio Iglesias-Garcia, Enrique Dominguez-Munoz, Antonio Lozano-Leon, Ihab Abdulkader, Jose Larino-Noia, Jose Antunez, Jeronimo Forteza

Factor de impacto: 2,092

(Segundo cuartil en el apartado "Gastroenterology" del Journal Citation Reports)

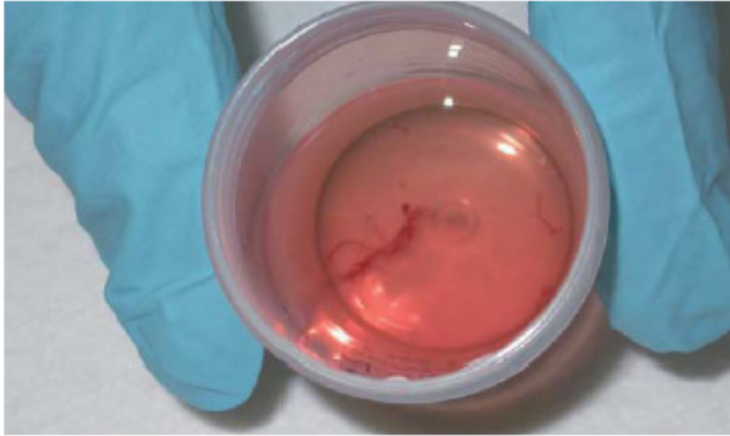
**Objetivo:** evaluar la eficacia diagnóstica de la evaluación histológica de muestras de tejido pancreático obtenido mediante una modificación del método de recuperación y procesamiento de las muestras obtenidas mediante punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico diferencial de lesiones sólidas de páncreas.

**Métodos:** se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva 62 pacientes con lesiones sólidas de páncreas. La ultrasonografía endoscópica fue realizada utilizando el ecoendoscopio lineal Pentax FG-38UX. Se realizó 3 pases (punción aspiración con aguja fina de 22-gauge) durante cada procedimiento. El material obtenido del primer y segundo pase fueron procesados mediante método estándar para estudio citológico (vaciado de la aguja con aire y guía y extensión del material en portaobjetos). El material obtenido del tercer pase se recuperó en un frasco con

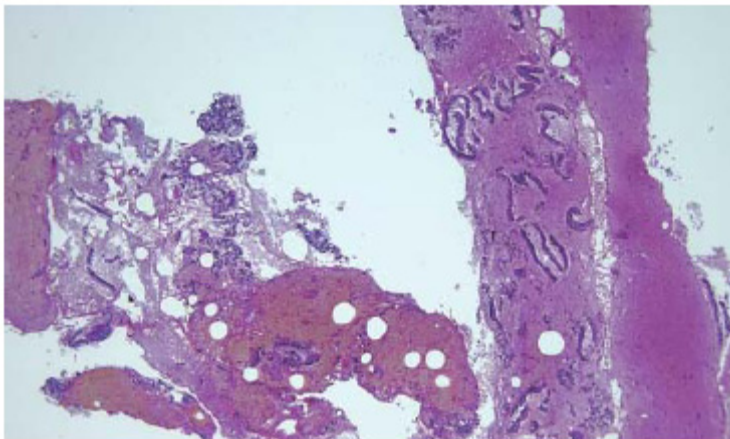
solución de formol al 10% mediante vaciado de la aguja con solución salina, y posteriormente fue procesado para estudio histológico.

**Resultados:** La longitud del cilindro obtenido para estudio histológico fue de  $6.5 \pm 5.3$  mm (rango 1-22 mm). Las muestras citológicas e histológicas fueron consideradas adecuadas en 51 (82.3%) y 52 casos (83.9%) respectivamente. La sensibilidad diagnóstica global tanto de la citología como de la histología fue del 68.4%. Mediante la evaluación histológica fue posible diagnosticar tumores malignos diferentes al adenocarcinoma, y todos los casos de lesiones inflamatorias. La asociación de la evaluación citológica e histológica permitió obtener una muestra adecuada en 56 casos (90.3%), con una sensibilidad diagnóstica del 84.21%, una especificidad del 100% y una eficacia global del 90.32%. La tasa de complicaciones fue del 1.6%.

**Conclusiones:** Mediante la punción aspiración con aguja fina es posible obtener muestras adecuadas para estudio histológico. Esta técnica es sobre todo útil para el diagnóstico de diferentes tipos de tumores pancreáticos, así como para la evaluación de lesiones benignas.



**Figure 3** Core of pancreatic tissue obtained by expelling the content of the needle into a tube with 10% formal solution by careful injection of saline solution after EUS-guided FNA.



**Figure 4** Adenocarcinoma of the pancreas. Histological study of the tissue sample obtained by EUS-guided FNA (HE × 5).

**Table 2** Accuracy of EUS-guided FNA for detection of malignancy in pancreatic solid masses in cases of adequate FNA sampling (95% CI)

	Cytology	Histology	<i>P</i>
Sensitivity	76.5% (60.0-87.6)	92.85% (77.3-98.0)	0.097
Specificity	100% (81.6-100)	100% (86.2-100)	NS
Negative predictive value	68.0% (48.4-82.8)	92.3% (75.9-97.9)*	< 0.05
Positive predictive value	100% (87.1-100)	100% (87.1-100)	NS
Overall accuracy	84.3% (72.0-91.8)	96.1% (87.0-98.9)	0.05

NS: not significant. \**P* < 0.05 vs cytology.

4.2.- Artículo 2.

*Gut* 2006;55:1661-1684

# PostScript.....

## LETTERS

### Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy

*Factor de impacto: 9,4*

*(Primer cuartil en el apartado "Gastroenterology" del Journal Citation Reports)*

**Objetivo:** analizar si la biopsia guiada por USE permite el estudio histológico de la PC, evaluar las características histológicas de esta enfermedad en función de su estadio evolutivo, y evaluar su relación con los hallazgos ecoendoscópicos.

**Métodos:** 14 pacientes consecutivos (edad media 59 años, rango 41-81, todos varones) sometidos a punción guiada por USE para estudio de masas pancreáticas en el contexto de pancreatitis crónica alcohólica fueron incluidos. La técnica fue realizada bajo sedación consciente, con un ecoendoscopio lineal PENTAX FG-38UX, con aguja de 22-gauge. En todos los casos se evaluaron los criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica (parenquimatosos y ductales). Tras tinción con hematoxilina-eosina, se valoró histológicamente la presencia de acinos, epitelio ductal, tejido



fibroso (colágeno) e infiltrado inflamatorio en las distintas muestras de tejido obtenidas.

**Resultados:** La muestra tisular obtenida fue adecuada para estudio histológico en los 14 casos. En todos ellos existía un claro infiltrado inflamatorio, constituido básicamente por linfocitos. En 5 casos (37,5%) la muestra incluía acinos pancreáticos, en número de 2 a 13. En los 9 casos restantes (64,3%) sólo se observó la presencia de epitelio ductal y tejido fibroso cicatricial. La existencia de acinos pancreáticos en la muestra de biopsia se correlacionó con la presencia de cambios ecoendoscópicos leves-moderados de PC (5 criterios ecoendoscópicos totales), mientras que las muestras de biopsia de los casos más graves (8-10 criterios totales) sólo incluían epitelio ductal y fibrosis.

**Conclusiones:** La punción pancreática guiada por USE permite evaluar los cambios histológicos de la pancreatitis crónica en todas sus fases evolutivas, lo cual puede suponer un importante avance para un mayor conocimiento de la enfermedad.

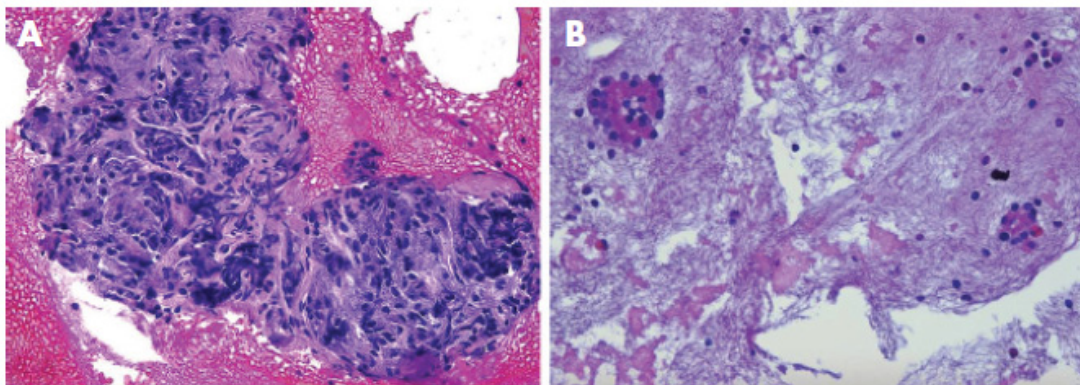


Figure 1 Samples of pancreatic tissue showing the presence of inflammatory infiltrate and collagen tissue (A) and the presence of pancreatic acini (B). Haematoxylin-eosin,  $\times 5$ .

**Table 1** Histological characteristics of the pancreas depending on the number of endoscopic ultrasound (EUS) criteria of chronic pancreatitis

	EUS criteria	Histological findings
Mild-moderate chronic pancreatitis	≤ 5 criteria	Inflammatory infiltrate Presence of acini
Severe chronic pancreatitis	≥ 8 criteria	Inflammatory infiltrate Ductal epithelium Fibrosis

### 4.3.- Artículo 3.

ORIGINAL ARTICLE: Clinical Endoscopy

#### EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses

Julio Iglesias-García, MD, Jose Larino-Noia, MD, Ihab Abdulkader, MD, PhD, Jeronimo Forteza, MD, PhD, J. Enrique Dominguez-Munoz, MD, PhD

Santiago de Compostela, Spain

(Gastrointest Endosc 2009;70:1101-8.)

*Factor de impacto: 6,7*

*(Primer cuartil en el apartado “Gastroenterology” del Journal Citation Reports)*

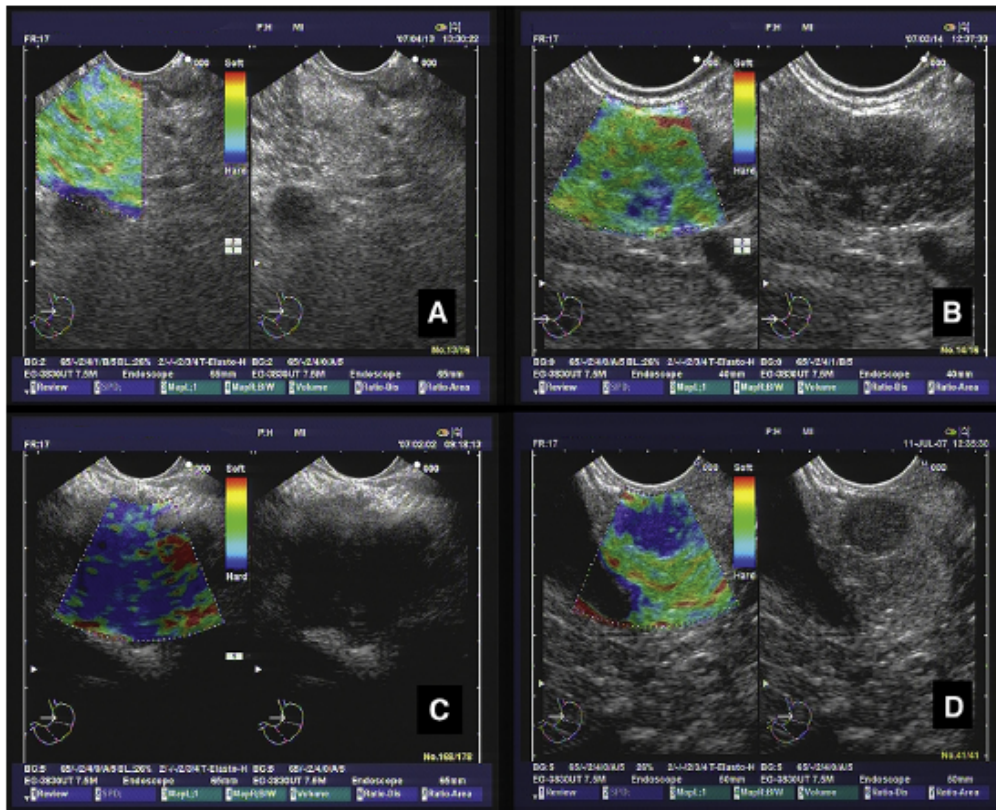
**Objetivo:** evaluar los diferentes patrones elastográficos de los tumores sólidos de páncreas y la eficacia de la elastografía guiada por USE en la determinación de malignidad.

**Métodos:** estudio descriptivo, prospectivo y consecutivo con una segunda evaluación ciega de los patrones elastográficos para un análisis de concordancia, usando un patrón bien definido para calcular la eficacia diagnóstica. Se incluyeron 130 pacientes con lesiones sólidas de páncreas y 20 controles con páncreas sano. En todos los casos la elastografía guiada por USE se realizó mediante el ecoendoscopio lineal de Pentax y el equipo de ecografía Hitachi EUB-8500. Las variables principales fueron los patrones elastográficos descritos y la eficacia de la técnica para determinar malignidad de los tumores sólidos de páncreas.

**Resultados:** el tamaño medio de los tumores pancreáticos fue de  $30.9 \pm 12.5$  mm. El diagnóstico final fue de tumores malignos en 78 casos, lesiones inflamatorias en 42

casos, y tumores neuroendocrinos en 10 pacientes. Se describieron 4 patrones elastográficos con una alta concordancia entre los dos investigadores. Un patrón predominantemente verde, tanto homogéneo o heterogéneo, permite excluir malignidad con una elevada eficacia. Por el contrario un patrón predominantemente azul, tanto homogéneo como heterogéneo, apoya el diagnóstico de tumor maligno. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la eficacia global de la Elastografía guiada por USE para la determinación de malignidad de las lesiones sólidas de páncreas fue de 100%, 85.5%, 90.7%, 100% y 94.0%, respectivamente.

**Conclusión:** La Elastografía guiada por USE es una herramienta eficaz en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas. Aporta patrones específicos que apoyan la naturaleza maligna o benigna de los tumores pancreáticos.



**Figure 1.** Different elastographic patterns of solid pancreatic masses. **A**, Homogeneous green pattern of normal pancreas. **B**, Heterogeneous green-predominant pattern with slight yellow lines of a pancreatic inflammatory mass. **C**, Heterogeneous blue-predominant pattern with slight green and red lines and geographic appearance of a ductal pancreatic adenocarcinoma. **D**, Homogeneous blue pattern of a pancreatic neuroendocrine tumor.

**TABLE 2. Accuracy of elastography for the diagnosis of malignancy in pancreatic solid masses (95% CI)**

Sensitivity	100% (99.4-100)
Specificity	85.5% (75.9-95.1)
Positive predictive value	90.7% (84.4-97.0)
Negative predictive value	100% (99.1-100)
Overall accuracy	94.0% (89.9-98.1)

Results of evaluation of 88 malignant masses (adenocarcinoma, n = 77; metastasis, n = 1; malignant neuroendocrine tumor, n = 10) and 42 benign inflammatory masses were included for analysis. Malignancy was defined by the presence of a heterogeneous blue-predominant elastographic pattern or homogeneous blue elastographic pattern.

#### 4.4.-Artículo 4.

GASTROENTEROLOGY 2010;139:1172-1180

## CLINICAL ADVANCES IN LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

---

### Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses

JULIO IGLESIAS-GARCIA,\*<sup>§</sup> JOSE LARINO-NOIA,\*<sup>§</sup> IHAB ABDULKADER,<sup>‡</sup> JERONIMO FORTEZA,<sup>‡</sup> and J. ENRIQUE DOMINGUEZ-MUNOZ\*<sup>§</sup>

\*Department of Gastroenterology, <sup>‡</sup>Department of Pathology, <sup>§</sup>Foundation for Research in Digestive Diseases, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

*Factor de impacto: 12,899*

*(Primer cuartil en el apartado "Gastroenterology" del Journal Citation Reports)*

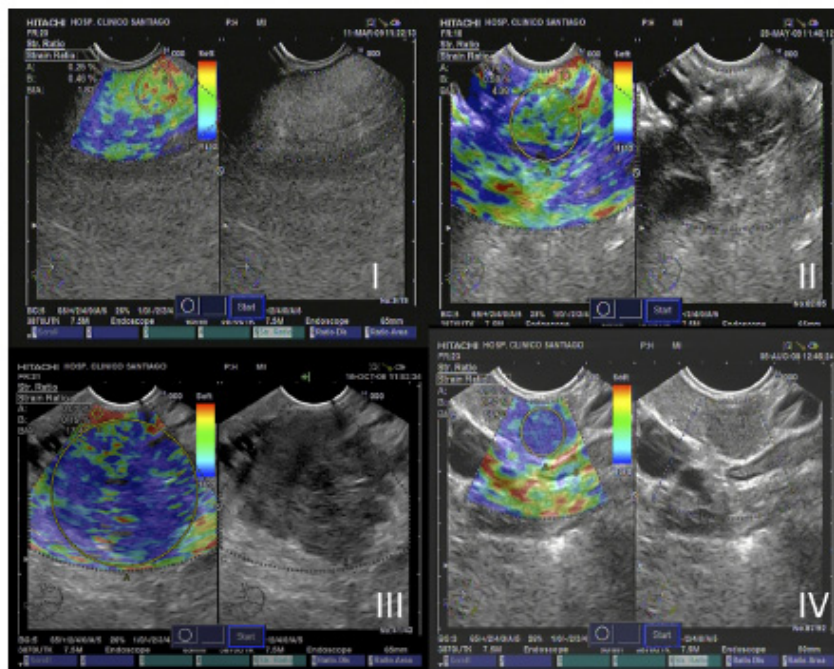
**Objetivo:** evaluar la eficacia de la elastografía cuantitativa, de segunda generación, guiada por USE, en el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas.

**Métodos:** se incluyeron 86 pacientes consecutivos que fueron sometidos a una USE para la evaluación de lesiones sólidas de páncreas. La elastografía guiada por USE fue realizada bajo sedación consciente mediante el ecoendoscopio lineal de Pentax y el ecógrafo Hitachi EUS900. Se seleccionaron 2 áreas diferentes (A y B) de la región de interés para el análisis elastográfico cuantitativo: Área A es representativa de la lesión y B se refiere a una zona blanda de referencia. El cociente B/A (coeficiente de elasticidad) se considera como resultado. El diagnóstico final se basó en el estudio de la pieza quirúrgica y/o de la punción guiada por USE. Los resultados se muestran como media y 95% IC, y comparados test de ANOVA. La eficacia diagnóstica para la detección de malignidad se calculó tras dibujar la correspondiente curva ROC.

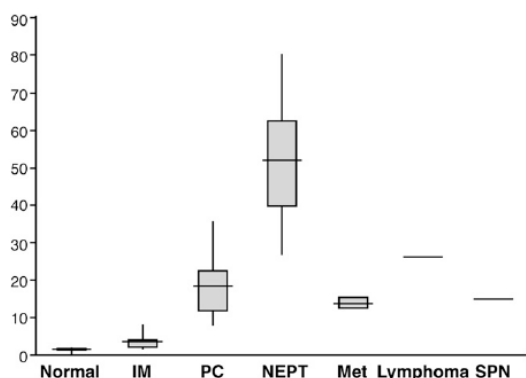


**Resultados:** El tamaño medio de las lesiones pancreáticas fue de  $31.4 \pm 12.3$  mm. El diagnóstico final fue de adenocarcinoma de páncreas ( $n=49$ ), masa inflamatoria ( $n=27$ ), tumor endocrino maligno ( $n=6$ ), metástasis de cáncer microcítico de pulmón ( $n=2$ ), linfoma pancreático ( $n=1$ ), y tumor sólido pseudopapilar ( $n=1$ ). El coeficiente de elasticidad fue significativamente superior en pacientes con tumores malignos comparado con las lesiones inflamatorias. La sensibilidad y especificidad del coeficiente de elasticidad para detectar malignidad fue del 100% y 92.9% respectivamente (área debajo de la curva ROC=0.983).

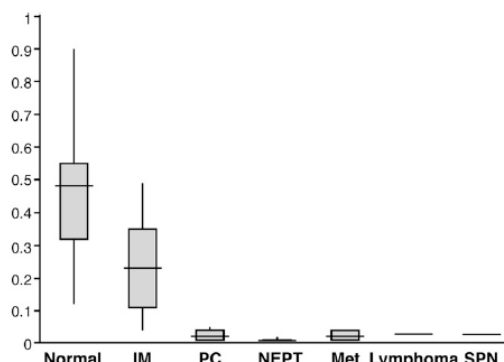
**Conclusión:** La elastografía cuantitativa guiada por USE es útil en el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas. Permite una valoración cuantitativa y objetiva de la elasticidad tisular, lo que indica el carácter maligno o benigno de la lesión pancreática.



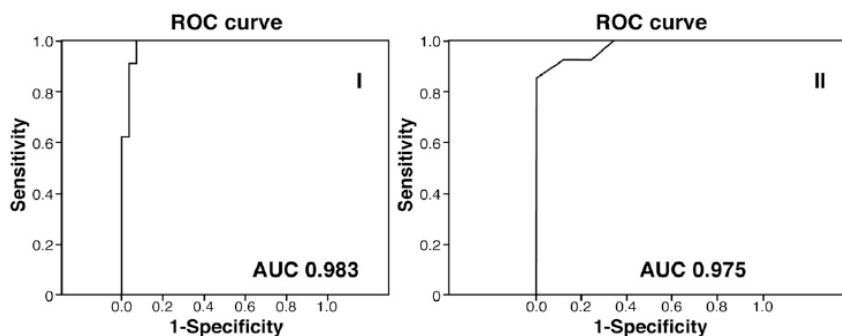
**Figure 1.** Quantitative EUS elastographic evaluation of (I) healthy pancreas (strain ratio, 1.82; area A, 0.25%), and 3 different pancreatic solid masses including (II) inflammatory mass (strain ratio, 4.08; area A, 0.14%); (III) pancreatic adenocarcinoma (strain ratio, 17.41; area A, 0.01%), and (IV) pancreatic neuroendocrine tumor (insulinoma) (strain ratio, 56.73; area A, 0.01%). A, area A, representative of the mass; B, soft reference area; B/A (quotient), strain ratio.



**Figure 2.** Strain ratio (quotient B/A; mean, quartiles, and 95% CI) of the different groups of solid pancreatic masses included in the study. Inflammatory mass (IM), Pancreatic cancer (PC), Neuroendocrine pancreatic tumor (NEPT), Metastasis (Met), Solid pseudopapillary neoplasm (SPN).



**Figure 4.** Elasticity value (area A; mean, quartiles, and 95% CI) of the different groups of solid pancreatic masses included in the study. Inflammatory mass (IM), Pancreatic cancer (PC), Neuroendocrine pancreatic tumor (NEPT), Metastasis (Met), Solid pseudopapillary neoplasm (SPN).



**Figure 3.** Receiver operating curves (ROC) drawn to obtain the optimal cut-off point to determine malignancy for a (A) strain ratio and the (B) elasticity value.

**Table 2.** Accuracy of Qualitative and Quantitative Elastography for the Diagnosis of Malignancy in Solid Pancreatic Masses

	Qualitative elastography	Strain ratio (cut-off level, 6.04)	Elasticity of pancreatic mass (cut-off level, 0.05)
Sensitivity	58/58 (100%; 99.1%–100%)	58/58 (100%; 99.1%–100%)	58/58 (100%; 99.1%–100%)
Specificity	20/28 (71.43%; 52.9%–89.9%)	26/28 (92.9%; 81.5%–100%)	24/28 (85.7%; 71.0%–100%)
PPV	58/66 (87.9%; 79.2%–96.5%)	58/60 (96.7%; 91.3%–100%)	58/62 (93.5%; 86.6%–100%)
NPV	20/20 (100%; 97.5%–100%)	26/26 (100%; 98.1%–100%)	24/24 (100%; 97.9%–100%)
Overall accuracy	78/86 (90.7%; 84.0%–97.4%)	84/86 (97.7%; 93.9%–100%)	82/86 (95.35%; 90.3%–100%)

NOTE. Results of 58 malignant masses (adenocarcinoma, 49; metastasis, 2; lymphoma, 1; and malignant neuroendocrine tumor, 6) and 28 benign masses (27 inflammatory masses and 1 pancreatic solid pseudopapillary tumor) are included for analysis. Cut-off points were selected based on receiver operating curve analysis. Percentages and 95% CIs are shown.

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

**Table 3.** Accuracy of Quantitative Elastography for the Differential Diagnosis Between Pancreatic Adenocarcinoma (n = 49) and Inflammatory Mass (n = 27), and for the Differential Diagnosis Between Adenocarcinoma (n = 49) and Neuroendocrine Tumor (n = 6)

	Pancreatic adenocarcinoma vs inflammatory mass		Neuroendocrine tumor vs pancreatic adenocarcinoma	
	Strain ratio (cut-off level, 6.04)	Elasticity of pancreatic mass (cut-off level, 0.05)	Strain ratio (cut-off level, 26.63)	Elasticity of pancreatic mass (cut-off level, 0.01)
Sensitivity	49/49 (100%; 99.0%–100%)	49/49 (100%; 99.0%–100%)	6/6 (100%; 91.7%–100%)	5/6 (83.3%; 45.2%–100%)
Specificity	26/27 (96.3%; 87.3%–100%)	24/27 (88.9%; 75.2%–100%)	43/49 (87.8%; 77.6%–100%)	30/49 (61.2%; 46.6%–75.1%)
Positive predictive value	49/50 (98.0%; 93.1%–100%)	49/52 (94.2%; 86.9%–100%)	6/12 (50.0%; 17.5%–82.5%)	5/24 (20.8%; 2.5%–39.2%)
Negative predictive value	26/26 (100%; 98.1%–100%)	24/24 (100%; 97.9%–100%)	43/43 (100%; 98.8%–100%)	30/31 (96.8%; 88.9%–100%)
Overall accuracy	75/76 (98.7%; 95.5%–100%)	73/76 (96.0%; 91.0%–100%)	49/55 (89.1%; 79.9%–98.2%)	35/55 (63.6%; 50.0%–77.3%)

NOTE. Cut-off points were selected based on receiver operating curve analysis. Percentages and 95% CIs are shown.



# 5. DISCUSIÓN



## **5- Discusión**

A lo largo de nuestro proyecto de investigación hemos conseguido, en primer lugar, optimizar la punción guiada por USE, de forma que mediante una modificación en la técnica de recuperación de la muestra obtenida mediante punción aspiración con aguja fina guiada por USE es posible obtener muestras adecuadas para estudio histológico de tumores sólidos de páncreas, con una elevada rentabilidad/eficacia diagnóstica. Además, mediante esta nueva técnica es igualmente factible la evaluación de los cambios histológicos de la pancreatitis crónica en todas sus fases evolutivas. En una segunda fase del proyecto hemos conseguido demostrar que la elastografía cualitativa guiada por USE, es una herramienta eficaz en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, al aportar patrones específicos que apoyan la naturaleza maligna o benigna de los tumores pancreáticos. Finalmente, hemos sido pioneros en el mundo en el desarrollo de la elastografía cuantitativa guiada por USE, mostrándose esta técnica novedosa como una herramienta útil y muy eficaz en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, permitiendo realizar una valoración cuantitativa y objetiva de la elasticidad tisular, mediante la determinación de un coeficiente de elasticidad y un valor de elasticidad de la lesión en estudio, que apoyan el carácter maligno o benigno de los tumores sólidos de páncreas evaluados.

Como hemos comentado previamente, uno de los mayores problemas con el que nos encontramos en la práctica clínica diaria es el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas. En este contexto, es clave realizar un correcto diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de tumores. Es básico diferenciar el CP de otros tumores pancreáticos malignos (linfomas, tumores neuroendocrinos, metástasis pancreáticas), pero también diferenciar tumores malignos de tumores benignos, como

las masas inflamatorias en el contexto de la pancreatitis crónica, las pancreatitis focales secundarias a pancreatitis aguda, lesiones asociadas a la tuberculosis, o a la cada vez más importante pancreatitis autoinmune. Este escenario cada vez es más frecuente en la práctica clínica diaria, y la metodología disponible en la actualidad no ha resultado de todo fiable, como se ha mostrado a lo largo de la introducción. Como ya se ha comentado previamente, la eficacia global en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos que muestran la TC, TCMC, RM, CPRM, PET, PET-TC, USE y la punción aspiración con aguja fina guiada por USE, oscila de forma global entre un 50 y un 90%, siendo realmente necesario optimizar el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, sobre todo por las importantes implicaciones terapéuticas que tiene el alcanzar un correcto diagnóstico final.

*Papel de la biopsia guiada por USE, con obtención de muestras válidas para diagnóstico histológico en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos.*

En nuestro trabajo de investigación hemos demostrado cómo, en la mayoría de los casos, la recuperación de las muestras de tumores sólidos de páncreas obtenidas mediante punción aspiración con aguja fina guiada por USE en un frasco con formol al 10% mediante la cuidadosa instilación de suero fisiológico a través de la aguja de punción, permite obtener muestras de tejido que posibilitan realizar un estudio histológico. En comparación con la citología, el estudio histológico proporciona un mayor valor predictivo negativo para la detección de malignidad y tiende a ser más eficaz. También es muy importante destacar que se pueden diagnosticar más fácilmente tumores diferentes al adenocarcinoma pancreático.

Múltiples estudios han evaluado la eficacia del análisis citológico de muestras obtenidas mediante punción guiada por USE de los tumores sólidos de páncreas. Los resultados publicados alcanzan una elevada eficacia diagnóstica, fundamentalmente para la detección de malignidad, con una tasa de obtención de muestras adecuadas para el estudio citológico que oscilan entre el 82 y el 91%, y con una sensibilidad para la detección de malignidad que oscila entre el 64 y el 96% (164-174). En nuestra serie, la sensibilidad de la citología para la detección de malignidad fue del 68,4%, que mejoró hasta el 76,5% cuando se consideraron únicamente las muestras adecuadas, resultados similares a los publicados en la literatura.

En los estudios previos que muestran una elevada eficacia diagnóstica de la citología, fue fundamental la realización de entre 3 y 6 pases sobre la lesión (164-166, 169, 172, 173, 199-201), y preferiblemente la evaluación in-situ de la muestra por un citopatólogo experto (167, 175, 180, 202). Con nuestra metodología se ha podido obtener una muestra adecuada en el 90% de los casos realizando tres pases, dos para la evaluación citológica y uno para el estudio histológico.

Comparado con la citología, la evaluación histológica de una muestra de tejido aporta importantes ventajas, como una mejor diferenciación entre adenocarcinomas bien diferenciados y masas inflamatorias en el contexto de una pancreatitis crónica, permite realizar un adecuado tipaje celular junto con un análisis de la arquitectura tisular, fundamental en el estudio de tumores como los linfomas y, finalmente, también permite el uso de tinciones y estudios inmunohistoquímicos especiales (203, 204). En nuestro trabajo, la obtención de una muestra apta para el estudio histológico permitió la caracterización de lesiones malignas que hubiera sido imposible

diagnosticar únicamente mediante el estudio citológico (por ejemplo, un linfoma pancreático, una metástasis de un tumor microcítico de pulmón, un carcinoma endocrino, un carcinoma epidermoide metastásico o un carcinoma anaplásico). El estudio histológico también permitió diagnosticar correctamente todas las lesiones pancreáticas benignas. Sin embargo, hubo problemas en la obtención de material adecuado para el diagnóstico en casos de adenocarcinomas de páncreas, lo cual puede ser explicado por las propiedades de estos tumores, caracterizados por un infiltrado ductular con estructuras tubulares imbuidos en un estroma muy desmoplástico (205).

A lo largo de los años, se han publicado diversos estudios que han intentado obtener muestras aptas para estudio histológico, mediante la realización de una punción guiada por USE. Para ello, por ejemplo, se han empleado distintas agujas, con diferentes calibres (206, 207, 179-181). Por ejemplo, Binmoller et al (206) fueron capaces de obtener muestras de tejido adecuadas para su valoración histológica en 40 de 45 pacientes con tumores pancreáticos empleando una aguja de 18-gauge. Sin embargo, la sensibilidad para la determinación de malignidad fue únicamente del 57%. Posteriormente, la mayor parte de los estudios publicados que han intentado obtener muestras aptas para estudio histológico, se han basado en la aguja tipo tru-cut. De forma global, el empleo de esta aguja tipo tru-cut, no ha aumentado de forma significativa la eficacia diagnóstica, pero sí parece haber permitido establecer diagnósticos algo más precisos (208, 209), con un menor número de pases (179). Levy et al (179), en un estudio retrospectivo, mostraron una eficacia del 85% para el diagnóstico de diferentes tumores pancreáticos y lesiones de origen no pancreático empleando la aguja tru-cut de 19-gauge, significativamente superior al 60% que obtuvieron empleando la aguja de citología estándar de 22-gauge. Sin embargo,

Varadarajulu et al (180), comparando las mismas agujas, no encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia diagnóstica (78% vs 89%). Estudios recientes, combinando la biopsia guiada por USE con la aguja tru-cut y con la aguja estándar de citología han mostrado una mayor eficacia global que empleando las agujas por separado (210-212). Sin embargo, la eficacia diagnóstica de la aguja tipo tru-cut se encuentra muy limitada en lesiones localizadas en cabeza pancreática, al precisar realizar la biopsia desde duodeno, con el ecoendoscopio en una posición más forzada, problemas relacionados sobre todo con la gran rigidez de esta aguja y por el grado de fricción que se origina con la “curvatura” de la misma, llegando a imposibilitar la realización de la biopsia; pero incluso se ha mostrado compleja de utilizar, incluso en lesiones de teórico fácil acceso, como el cuerpo y la cola de páncreas. De hecho, en un estudio del grupo de Larghi et al (181), a pesar de incluir en el estudio solo lesiones accesibles a la biopsia con la aguja tipo tru-cut, el porcentaje de muestras adecuadas fue tan solo del 74%, con una eficacia diagnóstica global del 61%. Por el contrario, con la metodología que presentamos en nuestro estudio, alcanzamos una elevada eficacia diagnóstica independientemente de la localización del tumor pancreático.

A pesar de las ventajas que ofrece el obtener una muestra apta para el estudio histológico, en nuestra serie hubo dos casos de tumores pancreáticos malignos en el que el diagnóstico se alcanzó solo mediante el estudio citológico. Este hecho sugiere que es necesario obtener muestras tanto para estudio citológico como para estudio histológico. Datos similares se han publicado en la literatura por otros autores (206, 179). De hecho, mediante la combinación de ambos procedimientos fue posible obtener una muestra apta para el estudio (citológico y/o histológico) en el 90,3% de

los casos, con una eficacia diagnóstica global para la detección de malignidad del 90,3%.

La biopsia guiada por USE es un procedimiento seguro (186, 213), con una discreta mayor tasa de complicaciones con el uso de la aguja tru-cut (180). De hecho, el riesgo de pancreatitis aguda y hemorragia es discretamente mayor con el uso de la aguja tru-cut que con las agujas convencionales de citología (180), hecho que sin embargo no fue confirmado por todos los autores (181, 206). La única complicación descrita en nuestra serie fue una pancreatitis aguda leve. Esta baja tasa de complicaciones es comparable a la descrita previamente con las agujas estándar de 22-gauge (166, 169, 173, 185).

Podemos concluir que es posible obtener muestras de tejido de tumores pancreáticos mediante punción aspiración con aguja fina de 22-gauge guiada por USE en un frasco con formol al 10% mediante la cuidadosa instilación de suero fisiológico a través de la aguja de punción. Las muestras obtenidas mediante este procedimiento fueron adecuadas para el análisis histológico permitiendo una correcta evaluación de los tumores sólidos de páncreas. Esta técnica es sobre todo útil para el diagnóstico de diferentes tipos de tumores pancreáticos así como para la valoración de tumores benignos. La combinación del estudio citológico con el histológico tiende a aumentar la sensibilidad de la histología para el diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas.

En esta primera parte hemos comprobando la importancia de este técnica en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas. Hemos adelantado parcialmente su utilidad en la confirmación de las lesiones benignas, pero en el



segundo estudio, hemos podido comprobar también su utilidad en la mejor caracterización de estas lesiones benignas, centrándonos en la pancreatitis crónica.

Es bien conocido que la pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio de carácter progresivo e irreversible, que se caracteriza por una fibrosis de la glándula acompañada de la destrucción del parénquima tanto exocrino como endocrino. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de un páncreas aumentado de consistencia, nodular y con atrofia de lobulillos y desaparición de islotes de Langerhans; los conductos se encuentran dilatados, con material proteináceo en el lumen, que tiende a calcificar; suele identificarse una infiltración linfocitaria y/o plasmocitaria intersticial; y en casos concretos pueden llegar a formarse pseudoquistes (214). La mayoría de los estudios que han analizado la morfología de la pancreatitis crónica se han basado en el estudio de autopsias o en el análisis de piezas quirúrgicas de pacientes sometidos a pancreatectomía por una pancreatitis crónica (215, 216). El gran avance que se presenta en este segundo estudio ha sido que mediante la modificación de la técnica de recogida de las muestras tras punción guiada por USE, ha sido posible obtener una muestra válida para el estudio histológico en la totalidad de los 14 casos estudiados y también se han podido identificar y definir ciertas características morfológicas de la pancreatitis crónica, que a su vez se han podido correlacionar con la severidad de la enfermedad.

En concreto, se identificó la presencia de un infiltrado inflamatorio en todos los casos; en 5 casos (37,5%) se identificó la presencia de acinos pancreáticos; en los restantes 9 casos (64,3%) solo se identificó epitelio ductal con tejido fibrótico. Lo más importante del presente estudio es que se pudieron distinguir diferentes grados de

severidad de la pancreatitis crónica en función de los hallazgos histológicos. En concreto, la presencia de acinos se relacionó con la pancreatitis crónica leve y/o moderada, mientras que en los casos más severos era persistente la presencia de epitelio ductal y componente fibrótico.

La conclusión final de este segundo trabajo es que es posible obtener muestras histológicas con una aguja de 22-gauge (según la metodología previamente descrita), de una forma segura, de pacientes con pancreatitis crónica, mediante las cuales se pueden determinar los cambios histológicos y determinar el grado de severidad de la enfermedad.

Pese a los importantes avances que se introducen con estos dos estudios, el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos continua siendo un problema y, a pesar de los avances de la punción guiada por USE, la eficacia no alcanza el 100%, de hecho hemos visto que en las diferentes series publicadas, esta eficacia oscila entre el 70% y el 90%, lo que significa que entre un 30% y un 10% de los casos, la punción guiada por USE no resulta eficaz (y esto con la realización de un mínimo de 3 pases y/o con la evaluación in-situ de la muestra por un cito-patólogo experto). Pero además, en ocasiones, la punción no se posible por problemas técnicos o por la presencia de estructuras vasculares en el trayecto de punción que contraindican su realización. Con ello, parece necesario encontrar algún método que permita mejorar el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos. Y en este punto es en el que aparece la elastografía guiada por USE, 2º y 3º estudio del presente trabajo de investigación.

*Papel de la elastografía cualitativa guiada por USE en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas*

Nuestro estudio demuestra, basándose en el análisis de una larga serie consecutiva de pacientes, que la elastografía cualitativa, o de primera generación es una herramienta muy eficaz en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas. La elastografía proporciona una importante información adicional al estudio en modo-B convencional, proporcionando patrones específicos que apoyan la naturaleza benigna o maligna de la enfermedad o tumor a estudio. Se definen claramente cuatro patrones elastográficos bien diferenciados: un patrón homogéneo verde, un patrón heterogéneo de predominio verde, un patrón heterogéneo de predominio azul y finalmente un patrón homogéneo azul. Basándose en esta clasificación se pudo determinar el carácter benigno o maligno de los diferentes tumores con una elevada eficacia. La combinación de la USE en modo-B y de la elastografía proporcionaron información muy relevante sobre las características de los tejidos, mostrándose de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

A pesar de los múltiples avances en la resolución y calidad de las imágenes, uno de los mayores problemas o desventajas de la USE pancreática es su dificultad para determinar el carácter benigno o maligno de los tumores sólidos de páncreas. En este contexto, la punción guiada por USE puede ser de ayuda, pero con las limitaciones que se han comentado previamente. La elastografía, que aparece como una nueva herramienta, puede ser de ayuda, al permitir determinar el grado de elasticidad (o dureza) de los tejidos (187). Esta técnica se basa en un programa informático que se puede acoplar a los equipos de ecografía, en la actualidad en los equipos Hitachi®. El principio físico en el que se basa la elastografía es que los tejidos pueden ser

distorsionados mediante una compresión externa. Este método permite determinar la elasticidad y diferencias en la dureza entre tejidos normales y patológicos. Como ya hemos comentado previamente, las propiedades elásticas de los tejidos suelen ser bastante uniformes en lesiones benignas. Sin embargo, los tumores malignos suelen crecer de una forma desorganizada, de manera que las propiedades elásticas son más heterogéneas a lo largo del tumor. La medida o determinación de la elasticidad en algunos tumores, como el cáncer de mama o el cáncer de próstata, se ha mostrado de especial utilidad en el diagnóstico diferencial (187, 216-222). La elastografía guiada por USE se ha incorporado recientemente en la práctica clínica (188), complementando la exploración ecográfica basal (modo-B), mostrando las imágenes en modo semitransparente, superpuestas a las convencionales.

Existen diversos estudios publicados sobre la elastografía guiada por USE, centrados en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos y de las adenopatías. En el estudio publicado por Giovannini et al (193), los tumores pancreáticos con una apariencia azul fueron considerados malignos, mientras los tumores que presentaron otros patrones fueron considerados benignos. Los autores fueron capaces de identificar todas las lesiones malignas, sin embargo algunas lesiones benignas fueron erróneamente clasificadas como malignas. Como ya se ha comentado previamente, propusieron una novedosa clasificación basada en el color predominante y en el patrón de la imagen. Recordamos que el score 1 correspondía al páncreas normal, con un patrón homogéneo sin distorsiones; el score 2 lo asociaron a lesiones fibróticas/inflamatorias, con un patrón heterogéneo, pero en el rango de tejido blando y de dureza intermedia (verde, amarillo y rojo); el score 3 lo relacionaron con adenocarcinomas en fases iniciales, presentándose como una distorsión en el borde de

una lesión de predominio azul, mínimamente heterogénea; el score 4 representa lesiones hipervascularizadas básicamente los tumores endocrinos, con un patrón homogéneo azul; y finalmente el score 5 lo asociaron con adenocarcinomas avanzados, con un patrón heterogéneo de predominio azul, incluyendo zonas verdes y rojas aisladas (193). Esta clasificación es similar a la que se definió en nuestro estudio. Sin embargo, en nuestro trabajo, en la rutina clínica, encontramos dificultades en la diferenciación entre los scores 3 y 5, ambos presentan un predominio azul, relacionados con tumores malignos. La imagen elastográfica de los pacientes con CP en nuestra serie mostró un patrón heterogéneo de predominio azul, y encontramos que subclasificar este patrón es muy subjetivo y probablemente tenga poco impacto clínico. De hecho, el mismo autor, en un nuevo estudio, en este caso multicéntrico, (194) determinó como malignos los scores 3, 4 y 5, y como benignos el 1 y 2. Con esta clasificación, más próxima a la presentada en nuestro trabajo, obtuvieron una sensibilidad diagnóstica del 92,3%, una especificidad del 80% y una eficacia global del 89,2% superior a la encontrada en el modo-B (92,3%, 68,9% y 71,9% respectivamente), y con un coeficiente kappa realmente significativo de 0,785. La eficacia de la elastografía guiada por USE también fue evaluada por Jansen et al (195). En este estudio los autores determinaron que no es posible diferenciar los tumores pancreáticos duros y la pancreatitis crónica mediante la elastografía, pero esta aseveración la basaron en el análisis de un único paciente con un tumor inflamatorio en el contexto de una pancreatitis crónica. Por otra parte, y a pesar de estar empleando el mismo equipo, con la misma metodología, los autores definieron a los tumores neuroendocrinos como lesiones con patrón homogéneo de predominio verde, lo que contradice de forma significativa tanto los hallazgos presentados en ambos estudios de Giovannini et al (193, 194), como los hallazgos de nuestro propio estudio. De hecho,

en nuestra serie, la presencia de un patrón con predominio verde excluye la naturaleza maligna del tumor a estudio. También debemos destacar el estudio de Hirche et al (196). En él se incluyeron 70 pacientes con lesiones sólidas pancreáticas y 10 controles sanos, pero curiosamente los autores solo pudieron completar el estudio elastográfico en el 56% de los pacientes, por la dificultad de delimitar en la región de estudio lesiones mayores de 35 mm o en aquellas alejadas del transductor, al no poder incluir en la región de estudio suficiente tejido normal de control, lo que no fue descrito en ningún otro estudio, de hecho en nuestro trabajo se pudo realizar un estudio elastográfico correcto en el 100% de los casos. Teniendo en cuenta esto, obtuvieron una sensibilidad diagnóstica del 41%, una especificidad del 53% y una eficacia global del 45%, cifras claramente inferiores al resto de los estudios realizados sobre elastografía en pacientes con tumores sólidos pancreáticos.

De todos modos, la disparidad en los resultados y la todavía poca experiencia con esta nueva tecnología debe hacernos ser cautelosos a la hora de recomendar establecer patrones fijos, y sí valorar los hallazgos propios de cada centro para establecer protocolos de estandarización.

En nuestro estudio las imágenes elastográficas obtenidas fueron evaluadas de forma prospectiva por un único ecoendoscopista, que era ciego para el diagnóstico anatomopatológico final, pero no para los datos clínicos y los hallazgos ecoendoscópicos. Con el fin de evaluar la reproducibilidad de la técnica, un segundo ecoendoscopista evaluó, de forma ciega, los videos de todas las exploraciones. Este segundo ecoendoscopista no disponía de ningún tipo de información (ni clínica ni patológica) sobre los casos evaluados. Encontramos concordancia en los resultados de

los dos exploradores en más del 90% de los casos, sobre todo en todos los casos de tumores pancreáticos malignos.

Un punto crítico de nuestro estudio es la definición del método de referencia para establecer el diagnóstico definitivo. De forma ideal, se debería disponer en todos los casos de la histología de la pieza quirúrgica. Sin embargo, esto no se puede aplicar a pacientes en los que la cirugía no está indicada, como aquellos que presentan tumores pancreáticos irresecables. En estos casos, la citología, que muestra una elevada especificidad diagnóstica, junto con unas pruebas de imagen consistentes (USE y TC), un cuadro clínico sugestivo y un seguimiento correcto del paciente, se puede considerar como un método de referencia apropiado. De todos modos, esta situación es más difícil cuando se debe excluir malignidad. En nuestra serie, 12 de los 42 pacientes con masas inflamatorias fueron operados y, por tanto, el diagnóstico final fue confirmado mediante el estudio histológico de la pieza quirúrgica. En los restantes 30 pacientes fueron necesarios unos hallazgos consistentes en la USE y en la TC, junto con un cuadro clínico compatible con un seguimiento de entre 7 y 20 meses (incluyendo TC, USE, punción guiada por USE al final del seguimiento) y un hallazgo citológico de proceso inflamatorio, para excluir una lesión maligna y establecer el diagnóstico de masa inflamatoria. Creemos que este método de referencia es apropiado para los objetivos de nuestro trabajo.

Sin embargo, también existen limitaciones asociadas a la técnica. Como en el caso de la USE convencional, una limitación intrínseca de la elastografía es su carácter subjetivo. Definir cuanto de azul debe ser una lesión para considerarla maligna es un punto crucial de la elastografía. En nuestra serie, el color predominante, bien verde o

azul, debe extenderse al menos en tres cuartas partes de la lesión, y en este punto la concordancia entre los ecoendoscopistas fue bastante alta. Otra de las limitaciones de la elastografía es la valoración de tumores inflamatorios en paciente con pancreatitis crónica severa o avanzada (fundamentalmente en la pancreatitis crónica calcificante). En estos casos, la lesión inflamatoria puede presentar un patrón heterogéneo de predominio azul, similar al encontrado en los tumores malignos, probablemente relacionado con la dureza de la lesión. Es bien conocido que el diagnóstico diferencial entre una masa inflamatoria y un CP puede ser difícil, sobre todo en caso de pancreatitis crónicas severas, siendo en estos casos donde se debe ser más cauteloso (223-225). En casos de enfermedad avanzada, área hipoecoicas o zonas heterogéneas pueden ser erróneamente clasificadas como cáncer, y la eficacia diagnóstica de la USE en estos casos puede ser menor del 75% (226). La punción guiada por USE puede ser de ayuda en este contexto (como ya se ha comentado previamente), pero incluso se considera que su sensibilidad diagnóstica es menor (177). La elastografía guiada por USE puede aportar información importante. Las alteraciones difusas del parénquima pancreático en pacientes con pancreatitis crónica no son una limitación para la elastografía, porque para el análisis elastográfico se puede incluir únicamente la lesión a estudio en la región de interés. En nuestra experiencia, cerca del 80% de las lesiones inflamatorias son correctamente clasificadas mediante la elastografía, pero sí es cierto que un 20% de ellas se clasifican erróneamente como cáncer. Es importante mencionar, de todas formas, que hubo falsos positivos pero no falsos negativos para la determinación de malignidad.

Otro de los problemas de la elastografía es la dificultad para controlar la compresión del tejido con el transductor. Debe aplicarse una compresión suave, que puede ser



difícil de controlar mediante el ecoendoscopio. Para disminuir el impacto de este hecho, hemos decidido que sean necesarios al menos 5 segundos de imagen estable durante la evaluación de la lesión para considerar al estudio como apropiado. El uso de la elastografía guiada por USE también puede estar limitado por artefactos secundarios al movimiento, relacionado con los movimientos respiratorios y cardíacos (secundarios a los latidos), los cuales además no pueden ser ni cuantificados ni eliminados. Estructuras circundantes con una muy alta o muy baja elasticidad, como el corazón, las estructuras vasculares o la columna son en ocasiones muy difíciles de excluir de la región seleccionada para el estudio elastográfico. Por ello, es muy importante seleccionar correctamente la región a estudio, ya que ésta debe incluir no solo la lesión que se pretende estudiar, sino también una zona de referencia de tejido blando, puesto que la metodología de la elastografía computa la media de elasticidad o dureza en el interior de la región incluida para el estudio elastográfico. De todos modos es prácticamente imposible no incluir en la región a estudio, en la totalidad de los casos, estructuras que puedan influenciar la evaluación elastográfica (191). No obstante, y a pesar de todos estos teóricos inconvenientes, la elastografía guiada por USE es una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.

Relacionando la elastografía guiada por USE con la punción guiada por USE, la cual continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos, podemos decir que una punción positiva se puede considerar suficiente para la confirmación de malignidad, pero que su valor predictivo negativo sigue siendo limitado, y es en este punto donde la elastografía podría ser de especial ayuda. De manera que el escenario clínico es muy diferente cuando la punción guiada por

USE no es diagnóstica de malignidad, y en el cual, la exclusión de malignidad es altamente relevante. La elastografía guiada por USE puede mejorar de forma significativa el manejo de este tipo de casos. La presencia de un patrón heterogéneo de predominio verde apoya de forma significativa el resultado benigno de la punción y puede permitir excluir un diagnóstico de malignidad. Por el contrario, una citología negativa no debe asumirse para diagnosticar un proceso benigno en aquellos casos en que el estudio elastográfico presente un patrón heterogéneo de predominio azul y, por tanto, sería obligado en estos casos hacer un mayor esfuerzo para alcanzar un diagnóstico citológico, o mejor histológico, definitivo.

Como conclusiones de este primer estudio sobre la elastografía cualitativa, la elastografía guiada por USE se muestra como una herramienta útil para la caracterización de los tumores sólidos de páncreas. Durante la realización de un estudio ecoendoscópico se puede definir patrones elastográficos específicos, que muestran una muy elevada sensibilidad y una aceptable especificidad para el diagnóstico de malignidad de los tumores sólidos de páncreas.

*Papel de la elastografía cuantitativa guiada por USE en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas*

Pese a las grandes ventajas que aporta la elastografía cualitativa en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, existe un hándicap o una limitación intrínseca a la propia exploración, que ya hemos comentado previamente, y es que el resultado final se basa en una evaluación subjetiva. De hecho, la definición de cuanto de azul debe ser una lesión para considerarla maligna termina siendo un punto clave. En la actualidad, con el fin de evitar esta evaluación subjetiva, los procesadores de

última generación incorporan una metodología que permite cuantificar el grado de dureza y/o elasticidad basándose en el estudio elastográfico. En concreto, la base es la misma que para la elastografía cualitativa, pero incorporando nuevos programas informáticos que son los que posibilitan la realización del estudio cuantitativo. Existen dos métodos en la actualidad para la realización de un estudio cuantitativo, uno de ellos se basa en un software informático, el programa *ImageJ*, ya comentado en la introducción, y que se basa en el estudio de los histogramas de colores de la región de estudio evaluada mediante elastografía (192). Existen hasta el momento dos estudios analizando la eficacia de este tipo de elastografía cuantitativa en el estudio de tumores sólidos de páncreas. En el primero de ellos Saftoiu et al, empleando un punto de corte de 175 puntos en el histograma de colores (siendo los valores más altos los que se corresponden en la escala con tumores más duros y por tanto, sugestivos de malignidad) alcanzaron una sensibilidad diagnóstica del 91,4%, una especificidad del 87,9%, con una eficacia global del 89,7% (197). Este mismo grupo ha publicado recientemente un estudio multicéntrico, en el que se incluyeron 258 pacientes, mostrando una sensibilidad del 93,4%, una especificidad del 66%, un valor predictivo positivo del 92,5%, un valor predictivo negativo del 68,9% y una eficacia global del 92,5%, basado nuevamente en un punto de corte de 175 puntos, con un área bajo la curva de 0,854 (198). En ambos casos podemos comprobar como las cifras de eficacia diagnóstica son similares, o incluso mejores que a las obtenidas mediante el estudio cualitativo, pero con la gran ventaja de ser un estudio cuantitativo, objetivo, sin apenas margen a la subjetividad.

El otro sistema de estudio cuantitativo es la elastografía de segunda generación, desarrollada por Hitachi®. Ésta se basa en la determinación de un ratio de dureza o

coeficiente de elasticidad entre dos áreas seleccionadas dentro de la región de estudio, una de ellas la propia lesión en evaluación y la otra una zona de referencia, habitualmente de tejido blando normal. Nuestro estudio ha sido el primero en analizar la utilidad y eficacia de la elastografía cuantitativa basada en el coeficiente de elasticidad. Aportamos datos que demuestran que la elastografía cuantitativa basada en el estudio del coeficiente de elasticidad es una herramienta útil y eficaz en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas. Esta metodología aporta una información importante y objetiva a la USE basal mediante la determinación de una valoración cuantitativa de elasticidad o dureza de los tejidos, apoyando el carácter benigno o maligno de la enfermedad. Basándonos en nuestros resultados, y basándonos en un patrón oro bien definido (idéntico al empleado en el estudio de la elastografía cualitativa), se puede determinar el carácter benigno o maligno de los tumores pancreáticos con una elevada eficacia. Un coeficiente de elasticidad mayor de 6,04 o un valor de elasticidad del tumor pancreático menor de 0,05% presentan una sensibilidad para la detección de malignidad del 100%, con una especificidad cercana al 93% y 86% respectivamente. Un coeficiente de elasticidad mayor de 15,41 o un valor de elasticidad del tumor a estudio tiene una especificidad del 100% para de determinación de malignidad. Además la técnica también se ha mostrado útil y eficaz en la diferenciación entre una masa inflamatoria y una CP (sensibilidad del 100% y especificidad del 96%), y un CP de un tumor neuroendocrino (sensibilidad del 100% y especificidad próxima del 88%). Estos resultados incluso mejoran, si bien no de forma significativa, los obtenidos mediante el análisis de los histogramas de colores basados en el *ImageJ*.

Las limitaciones de la elastografía cuantitativa guiada por USE son prácticamente superponibles a las referidas previamente para la elastografía cualitativa.

De todos modos la elastografía cuantitativa tampoco debe considerarse como una alternativa a la punción guiada por USE, que como ya hemos referido continua siendo el patrón oro, pero sí es cierto que aporta información muy relevante, que puede ayudar de forma significativa a mejorar el manejo de pacientes con tumores sólidos de páncreas.

Como conclusiones de este segundo estudio sobre la elastografía, en este caso sobre la cuantitativa, basándose en los hallazgos de un estudio en el que se han incluido un aceptable número de pacientes, y empleando un patrón oro bien definido, la elastografía cuantitativa guiada por USE se muestra como una herramienta útil para la caracterización de los tumores sólidos de páncreas. Se pueden obtener valores específicos (coeficiente de elasticidad y valor de elasticidad de la lesión) durante la ecoendoscopia, los cuales muestran una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica para la determinación de malignidad de los tumores pancreáticos.



# 6. PERSPECTIVAS DE FUTURO





## **6. Perspectivas de futuro**

Los trabajos presentados en la actual tesis doctoral forman parte de un proyecto global, en el que existen más líneas de investigación. De hecho, algunos proyectos concretos ya han dado su fruto en el momento actual, si bien posteriormente a la presentación de la presente tesis doctoral.

En la línea de la optimización del diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas mediante la punción guiada por USE desarrollamos un estudio evaluando el papel de tener un patólogo experto en la sala de ecoendoscopia que pueda realizar una valoración “in-situ” del material obtenido en durante la punción. En este estudio demostramos que la evaluación “in-situ” mejora la eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE en el diagnóstico citológico de los tumores de páncreas, y que esto se asocia a un menor número de muestras inadecuadas y a la necesidad de un menor número de pases sobre el tumor a estudio para alcanzar el diagnóstico definitivo. Este estudio ha sido recientemente publicado en *American Journal of Gastroenterology* (227). En una línea similar, también estamos trabajando en el desarrollo de nuevas agujas de punción guiada por USE que permitan obtener directamente muestra aptas para estudio histológico, con todas las ventajas que esto supone, y que ya hemos comentado previamente. Recientemente hemos publicado los resultados de un estudio de colaboración multicéntrico europeo, del que hemos sido los coordinadores, sobre la utilidad de una aguja de histología para USE, diseñada por la Cook Medical Company®, denominada EchoTip ProCore™, de 19-gauge. Esta aguja se mostró eficaz en la obtención de cilindros de tejido, aptos para un estudio histológico de tumores tanto intestinales como extraintestinales, en la mayoría de los casos con una eficacia global superior al 85%. Este estudio ha sido recientemente publicado en

Gastrointestinal Endoscopy (228). Otra de las líneas de trabajo es el papel de la elastografía en el diagnóstico de la pancreatitis crónica, fundamentalmente mediante la elastografía cuantitativa guiada por USE. En el estudio que hemos realizado mostramos como esta técnica es útil en el diagnóstico de la pancreatitis crónica, presentando una excelente correlación entre el número total de criterios USE y el coeficiente de elasticidad (con la gran ventaja de que se trata de una valoración objetiva), permitiendo incluso diferenciar distintos estadios de la enfermedad. Este estudio se encuentra en la actualidad pendiente de publicación.

Pero también es importante destacar que no estamos estancados, sino que seguimos trabajando. De hecho se continúa con la línea de optimización de la obtención de muestras mediante punción guiada por USE. En el momento actual estamos desarrollando una línea empleando agujas tipo ProCore de diferentes calibres (20-gauge, 21-gauge y 22-gauge). Estamos trabajando en la optimización del manejo de las muestras por parte de los anatomopatólogos (fundamentalmente con el desarrollo de nuevas técnicas de tinción, empleo de estudio inmunohistoquímicos, etc.). Es importante destacar la gran relevancia del resultado histológico de los tumores pancreáticos. De hecho, existe un estudio reciente que propone incluir el grado de diferenciación del tumor como parte de la clasificación pronóstico del CP, realizando una pequeña modificación de la clásica clasificación TNM (229). Sin embargo, a pesar de los avances posibles de la punción guiada por USE, siempre existirá un número (cada vez menor) de pacientes en los que los resultados no sean del todo fiables. En esta línea seguimos con los proyectos relacionados con la elastografía. Algunas de nuestra nuevas líneas son la combinación de determinación del histograma de colores con la del coeficiente de elasticidad, y sobre todo el desarrollo de la

elastografía de tercera generación, en la que se pueden realizar estudios elastográficos dinámicos, consiguiendo obtener imágenes que reflejan la “media” de un estudio de entre 5 y 30 segundos. Por último destacar que recientemente hemos abierto una nueva línea para el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas, la USE con armónicos y contrastes de segunda generación.

Como se puede comprobar, existe un futuro intenso, de mucho trabajo, pero tremendamente interesante y muy prometedor, en el que tenemos muchas esperanzas. Esperemos poder mostrar pronto todos los resultados de nuestros proyectos de investigación.



# 7. CONCLUSIONES



## **7. Conclusiones**

- 1- Mediante una modificación en la técnica de recuperación de la muestra obtenida mediante punción aspiración con aguja fina guiada por USE es posible obtener muestras adecuadas para estudio histológico de tumores sólidos de páncreas.
- 2- Esta técnica es sobre todo útil para el diagnóstico de diferentes tipos de tumores pancreáticos, así como para la evaluación de lesiones benignas, presentando una elevada eficacia diagnóstica global.
- 3- La realización de esta técnica de punción guiada por USE permite evaluar los cambios histológicos de la pancreatitis crónica en todas sus fases evolutivas, lo cual puede suponer un importante avance para un mayor conocimiento de la enfermedad.
- 4- La elastografía cualitativa guiada por USE es una herramienta eficaz en el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de páncreas.
- 5- La elastografía cualitativa guiada por USE aporta patrones específicos que apoyan la naturaleza maligna o benigna de los tumores pancreáticos.
- 6- La elastografía cuantitativa guiada por USE es útil y muy eficaz en el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas.

- 7- La elastografía cuantitativa guiada por USE permite realizar una valoración cuantitativa y objetiva de la elasticidad tisular, mediante la determinación de un coeficiente de elasticidad y un valor de elasticidad de la lesión a estudio, que apoyan el carácter maligno o benigno de la lesión pancreática a estudio.



# 8. BIBLIOGRAFÍA



## 8- Bibliografía

- 1- Klöppel G, Solcia E, Longnecker D, et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. *In WHO International Histological Classification of Tumors. 2<sup>a</sup> ed. Berlin-New York: Springer-Cerlag 1996.*
- 2- Jensen RT, Norton JA. Endocrine neoplasms of the pancreas. *In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. Vol 2, 2<sup>nd</sup> ed Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott, 2003: 2108-46.*
- 3- Alexander RA, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors. *In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott, 2001: 1788.*
- 4- Dixon E, Pasiaka JL. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2007; 19 (1): 30-35.
- 5- Sarner H. Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 470-474.
- 6- Chari ST, Loeppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and Clinical Subtypes of Autoimmune Pancreatitis: The Honolulu Consensus Document. *Pancreatology* 2011; 10: 664-672.
- 7- Roland CF, van Heerden JA. Nonpancreatic primary tumors with metastasis to the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 345-347.
- 8- Nakeeb A, Lillemoe KD, Cameron JL. The role of pancreaticoduodenectomy for locally recurrent or metastatic carcinoma to the periampullary region. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 180-192.
- 9- Sperti C, Pasquali C, Liessi G, et al. Pancreatic resection for metastatic tumors. *J Surg Oncol* 2003; 83: 161-166

- 10-Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
- 11-Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- 12-Omura N, Goggins M. Epigenetics and epigenetic alterations in pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 310-26.
- 13-Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M, et al. The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl 7): 1-10.
- 14-Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, et al. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas* 2008; 37: 134-8.
- 15-Soriano-Izquierdo A, Adet AC, Gallego R, et al. Predicción del pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma pancreático resecado con intención curativa mediante el grado histológico y el estadio N patológico. *Med Clin(Barc)* 2009; 132: 163–171.
- 16-Soriano-Izquierdo A, Castells A, Pellisé M, et al. Registro hospitalario de tumoraciones pancreáticas. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 250-5.
- 17-Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg* 1996; 223(5): 506–11.
- 18-Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049–57.

- 19- Wick MR, Graeme-Cook FM. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. A current summary of diagnostic, prognostic, and differential diagnostic information. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 (Suppl 1): S28-45.
- 20- Capella C, Heitz PU, Hofler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas, and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547-60.
- 21- La Rosa S, Sessa F, Capella C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429: 323-33.
- 22- Lo CY, van Heerden JA, Thompson GB, et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1996; 20: 878-84.
- 23- Perret GA, Mosnier JF, Buono JP, et al. Relationship between MIB-1 proliferation index and outcome in pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 286-93.
- 24- Lloid RV. Utility of Ki-67 as a prognostic marker in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 245-7.
- 25- Kida M. Pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69 (Suppl 2): S-102-9.
- 26- Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, et al. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scan J Gastroenterol* 1982; 17: 247-252
- 27- De las Heras G, Pons F. Epidemiología y aspectos etiopatogénicos de la pancreatitis alcohólica crónica. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 84: 253-258.
- 28- Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 275-82.
- 29- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 45-63.

- 30- Wang W, Liao Z, Li G, et al. Incidence of Pancreatic Cancer in Chinese Patients with Chronic Pancreatitis. *Pancreatology* 2011; 10: 16-23.
- 31- Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - an autonomous pancreatitis disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698.
- 32- Pezzilli R, Morselli-Labate AM. The concept of autoimmune pancreatitis and its immunological backgrounds. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 125-36
- 33- Zhang L, Smyrk TC. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 25: 491-504.
- 34- Sugumar A, Chari ST. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 513-8.
- 35- Z'graggen K, Fernandez-del Castillo C, et al. Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. *Arch Surg* 1998; 133: 413-417.
- 36- Ghavamian R, Klein KA, Stephens DH, et al. Renal cancer carcinoma metastatic to the pancreas: clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 581-585.
- 37- Faure JP, Tuech JJ, Richer JP, et al. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* 2001; 165: 20-22.
- 38- Bipat S, Phoa SSKS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-45.
- 39- Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1313-20.

- 40-Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854-9.
- 41-Shmulewitz A, Teehey SA, Robinson BS. Factors effecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 623-30.
- 42-Böttger T, Engelman R, Seifert JK, et al. Preoperative diagnostics in pancreatic carcinoma: would less be better? *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 243-8.
- 43- Lu DSK, Vedantham S, Krasny RM, et al. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. *Radiology* 1996; 199: 697-701.
- 44-Freeny PC. CT diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Eur Radiol* 2005; 5: 96-9.
- 45-Bares R, Klever P, Hauptmann S, et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology* 1994; 192: 79-86.
- 46-Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F- 18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology* 1995; 195: 345-52.
- 47-Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 696-700.
- 48-Palazzo L, Roseau G, Gayet B, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993; 25: 143-50.

- 49-Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, et al. A prospective study of the value of imaging, serum markers and their combination in the diagnosis of pancreatic carcinoma in symptomatic patients. *Anticancer Res* 1992; 12: 2309-14.
- 50-Rosch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 347-52
- 51-DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT guided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991; 178: 95-9.
- 52-Papos M, Takacs T, Tron L, et al. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 197-201
- 53-Fink C, Grenacher L, Hansmann HJ, et al. Prospective study to compare high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of pancreatic neoplasms: use of intravenous and oral MR contrast media. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173: 724-30.
- 54-Friess H, Langhans J, Ebert M, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut* 1995; 36: 771-7.
- 55-Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, et al. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2038-41
- 56-Rodriguez J, Kasberg C, Nipper M, et al. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1610-3.



- 57-Snady H, Cooperman A, Siegel J. Endoscopic ultrasonography compared with computed tomography with ERCP in patients with obstructive jaundice or small peri-pancreatic mass. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 27-34.
- 58-Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, et al. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-Dglucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995; 195: 339-44.
- 59-Furukawa T, Oohashi K, Yamao K, et al. Intraductal ultrasonography of the pancreas: development and clinical potential. *Endoscopy* 1997; 29: 561-9.
- 60-Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994; 190: 745-51.
- 61-Vellet AD, Romano W, Bach DB, et al. Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992; 183: 87-95.
- 62-Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, et al. Pancreatic cancer: value of dualphase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998; 206: 373-8.
- 63-Keogan MT, McDermott VG, Paulson EK, et al. Pancreatic malignancy: effect of dual-phase helical CT in tumor detection and vascular opacification. *Radiology* 1997; 205: 513-8.
- 64-Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998; 170: 1315-22.
- 65-Lehmann KJ, Diehl SJ, Lachmann R, et al. Value of dual-phase-helical CT in the preoperative diagnosis of pancreatic cancer: a prospective study. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998; 168: 211-6.
- 66-McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, et al. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the

- pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology* 2001; 220: 97-102.
- 67- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, et al. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:367-71.
- 68- Rieber A, Tomczak R, Nussle K, et al. MRI with mangafodipir trisodium in the detection of pancreatic tumours: comparison with helical CT. *Br J Radiol* 2000; 73: 1165-9.
- 69- Shoup M, Hodul P, Aranha GV, et al. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periampullary tumors. *Am J Surg* 2000;179:453-6.
- 70- Schima W, Fugger R, Schober E, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR AM J Roentgenol* 2002; 179: 717-24.
- 71- Imbriaco M, Megibow AJ, Camera L, et al. Dual-phase versus singlephase helical CT to detect and assess resectability of pancreatic carcinoma. *AJR AM J Roentgenol* 2002; 178: 1473-9.
- 72- Catalano C, Laghi A, Fraioli F, et al. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. *Eur Radiol* 2003; 13: 149-56.
- 73- Kalady MF, Clary BM, Clark LA, et al. Clinical utility of positron emission tomography in the diagnosis and management of periampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 799-806.
- 74- Laghi A, Iannaccone R, Catalano C, et al. Multislice spiral computed tomography in diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: preliminary experience. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 732-8.

- 75-Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988; 166: 125-33.
- 76-Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197: 381-5.
- 77-Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, et al. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR* 2004; 182: 419-25.
- 78-Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, et al. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 229: 81-90.
- 79-Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, et al. Local staging of pancreatic carcinoma with multi-detector row CT: use of curved planar reformations initial experience. *Radiology* 2002; 225: 759-65.
- 80-Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, et al Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655-62.
- 81-Schueller G, Schima W, Schueller-Weidekamm C, et al. Multidetector row CT of the pancreas: effects of contrast material flow rates and individualized scan delay on enhancement of the pancreas and tumor contrast. *Radiology* 2006; 241: 441-8.
- 82-Ichikawa T, Erturk SM, Sou H, et al. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: optimal imaging phases and multiplanar reformatted imaging. *AJR AM J Roentgenol* 2006; 187: 1513-20

- 83-Grenacher L, Klauss M, Dukic L, et al. Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT, a prospective study. *Rofo* 2004; 176: 1624-33.
- 84-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.
- 85-Tamm EP, Loyer EM, Faria SC, et al. Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic cancer. *Abdom Imaging* 2007; 32: 660-7.
- 86-Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *Am J Roentgenol* 2004; 182:619-23.
- 87-Irie H, Honda H, Kaneko K, et al. Comparison of helical CT and MR imaging in detecting and staging small pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging* 1997; 22: 429-33.
- 88-Prokesch R, Chow LC, Beaulieu CF, et al. Isoattenuating pancreatic carcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology* 2002; 224: 764-8.
- 89-Kim T, Murakami T, Takamura M, et al. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. *AJR* 2001; 177: 367-71
- 90-Erturk S M, Ichikawa T, Sou H, et al. Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 583-90
- 91-Park HS, Lee JM, Choi HK, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR

- cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(3): 586-95
- 92- Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190-3.
- 93- Fulcher AS, Turner MA, Capps GW, et al. Half-Fourier RARE MRCP in 300 subjects. *Radiology* 1998; 207: 21-32.
- 94- Ichikawa T, Sou H, Araki T, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001; 221: 107-16.
- 95- Schima W, Fugger R. Evaluation of focal pancreatic masses: comparison of mangafodipir-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical CT. *Eur Radiol* 2002; 12: 2998-3008.
- 96- Romijn MG, Stoker J, van Eijck CH, et al. MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 261-8.
- 97- Singer E, Gschwantler M, Plattner D, et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 471-8.
- 98- Zimny M, Buell U. <sup>18</sup>FDG-positron emission tomography in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 28-32.
- 99- Pakzad F, Groves AM, Ell PJ. The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 248-56.

- 100- Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 729-37.
- 101- Sperti C, Pasquali C, Decet G, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 22-9.
- 102- Bang S, Chung HW, Park SW, et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 923-9.
- 103- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG literature. *J Nucl Med* 2001; 42 (suppl 5): S1–S93
- 104- Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions - a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004; 45: 1279-86.
- 105- Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242: 235-43.
- 106- Schick V, Franzius C, Beyna T, et al. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1775-85.
- 107- Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, et al. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 1-8.

- 108- Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography: comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992; 102: 188–199.
- 109- Marty O, Aubertin JM, Bouillo JL, et al. Prospective comparison of ultrasound endoscopy and computed tomography in the assessment of locoregional invasiveness of malignant ampullary and pancreatic tumors verified surgically. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 197-203.
- 110- Melzer E, Avidan B, Hayman Z, et al. Preoperative assessment of blood vessel involvement in patients with pancreatic cancer. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 1086-1088.
- 111- Dufour B, Zins M, Vilgrain V, et al. Comparison between spiral X-ray computed tomography and endosonography in the diagnosis and staging of adenocarcinoma of the pancreas. Clinical preliminary study. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 124-130.
- 112- Howard TJ, Chin AC, Streib EW, et al. Value of helical computed tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 237–241.
- 113- Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, et al. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 1997; 22: 434–438.
- 114- Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 1998; 71: 492-496.
- 115- Harrison JL, Millikan KW, Prinz RA, et al. Endoscopic ultrasound for diagnosis and staging of pancreatic tumors. *Am Surg* 1999; 65:659–665.

- 116- Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, *et al.* Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 786–791.
- 117- Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, *et al.* Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999; 86: 189–193.
- 118- Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, *et al.* Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 890–897.
- 119- Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, *et al.* Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonant cholangiopancreatography? *Endoscopy* 2003; 35: 1029-1032.
- 120- Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, *et al.* Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 844–850.
- 121- Prokesch RW, Schima W, Chow LC, *et al.* Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma: diagnostic advances and therapeutic relevance. *Eur Radiol* 2003; 13: 2147-2154.
- 122- DeWitt J, Deveraux BM, Lehman GA, *et al.* Comparison of Endoscopic Ultrasound and Computed Tomography for the Preoperative Evaluation of pancreatic cancer: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 717-725.
- 123- Agarwal B, Krishna NB, Labundy JL, *et al.* EUS and/or EUS-guided FNA in patients with CT and/or magnetic resonance imaging findings of enlarged



- pancreatic head or dilated pancreatic duct with or without a dilated common bile duct. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 237-242.
- 124- Sing S, Reddymassu S, Waheed S, *et al.* Endoscopic ultrasonography findings in patients with non-specific changes of the pancreas on computed tomography: a single center experience. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2799-2804.
- 125- Buthani MS, Gress FG, Giovannini M, *et al.* The No Endosonographic detection of tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancer missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2004, 36: 385-389.
- 126- Catanzaro A, Richarson S, Veloso H, *et al.* Long-term follow-up of patients with clinical indetermine suspicion of pancretic cancer and normal EUS. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 836-840.
- 127- Greene FL, Page DL, Fleming ID, *et al.* *American Joint Comitte of Cancer. AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Edition. New York: Springer-Verlag, 2002: 209-220.
- 128- Sobin LH, Hernanek P, Hutter RP. TNM classification of malignant tumors. *Cancer* 1988; 61: 2310-2314.
- 129- DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA, AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484.
- 130- Tio TL, Tytgat GN, Cikota RJ, *et al.* Ampullopneumatic carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1990; 175: 455-461.
- 131- Yasuda K, Mukai H, Nakajima M, *et al.* Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1993; 25: 151-155.

- 132- Giovannini M, Seitz JF, Endoscopic ultrasonography with linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreaticobiliary disease. *Endoscopy* 1994; 26: 579-585.
- 133- Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, *et al.* Staging of ampullary and pancreatic adenocarcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 706-713.
- 134- Buscail L, Pages P, Berthelemy P, *et al.* Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis. *Gastrointest Endosc* 1999;50:34–40.
- 135- Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, *et al.* EUS in preoperative staging of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2000;52: 463–468.
- 136- Seicean A, Badea R, Mocan T, *et al.* Radial endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of pancreatic cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 273-278.
- 137- Soriano A, Castells A, Ayuso C, *et al.* Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 492–501.
- 138- Ramsay D, Marshall M, Song S, *et al.* Identification and staging of pancreatic tumours using computed tomography, endoscopic ultrasound and mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonante imaging. *Australas Radiol* 2004; 48: 154–161.
- 139- Tamm EP, Silverman PM, Charnsangavej C, *et al.* Diagnosis, staging, and surveillance of pancreatic cancer. *AJR AM J Roentgenol* 2003; 180: 1311-1323.

- 140- Lariño-Noia J, Iglesias-Garcia J, Villanueva-Rodriguez A, *et al.* Endoscopic ultrasonography vs helical CT for locoregional staging of pancreatic cancer: a prospective comparative trial using histology as gold standard. *Pancreatology* 2004; 4:146.
- 141- Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, *et al.* The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 561-567.
- 142- Rosch T, Dittler H-J, Strobel K, *et al.* Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 469–477.
- 143- Snady H, Bruckner H, Siegel J, *et al.* Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 326-333.
- 144- Aslanian H, Salem R, Lee J, *et al.* EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1381–1385.
- 145- Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, *et al.* The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 182–188.
- 146- Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, *et al.* Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 696–700.
- 147- Cahn M, Chang K, Nguyen P, *et al.* Impact of endoscopic ultrasound with fine needle aspiration on the surgical Management of pancreatic cancer. *Am J Surg* 1996; 172: 470-472.

- 148- Hahn M, Faigel DO. Frequency of mediastinal lymph node metastases in patients undergoing EUS evaluation of pancreaticobiliary masses. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 331-335.
- 149- Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 474-479.
- 150- Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, *et al.* Endosonographic features predictive of lymph node metastases. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 442-446.
- 151- Benassai G, Mastroianni M, Quarto G, *et al.* Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol*; 73: 212-218.
- 152- Ahmad NA, Lewis JD, Sigelman ES, *et al.* Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1926-1931.
- 153- Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 357-361.
- 154- DeWitt J, Leblanc J, McHenry L, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1976-1981.
- 155- Prasad P, Schlewitz N, Pastel A, *et al.* Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 49-53.
- 156- Ten Berge J, Hoffman BJ, Hawes RH, *et al.* EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an International Survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 859-862.

- 157- Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy* 2003; 35: 743-749.
- 158- Chang KJ, Albers CG, Nguyen P. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of pleural and ascitic fluid. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 148-150.
- 159- Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 336-339.
- 160- Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, *et al.* Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *AJR* 2005; 185: 239-46.
- 161- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AS, Goodney PP, Wenneberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in United States. *N Engl J Med* 2003; 349 (22): 2117-27.
- 162- Lockhart AC, Rothenberg ML, Berlin JD. Treatment for pancreatic cancer: current therapy and continued progress. *Gastroenterol* 2005; 128: 1642-1654.
- 163- Lambert R, *et al.* International workshop on the clinical impact of endoscopic ultrasound in gastroenterology. *Endoscopy* 2000; 32: 549-84.
- 164- Giovannini M, Seitz JF, Monges F, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; 27: 171-7.
- 165- Buthani MS, Hawes RH, Baron PL, *et al.* Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; 29: 854-8.

- 166- Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243-50
- 167- Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387-93
- 168- Faigel DO, Ginsberg GG, Bentz JS, et al. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration biopsy of the pancreas in cancer patients with pancreatic lesions. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1439-43.
- 169- Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-95.
- 170- Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single center experience. *Gut* 1999; 44: 720-6.
- 171- Voss M, Hammel P, Molas G, et al. Value of Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46: 244-9.
- 172- Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1386-91.
- 173- Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 118-26.
- 174- Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic

- accuracy and acute and 30-days complications. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (12): 2663-8.
- 175- Klapman JB, Logrono R, Dye CE. Clinical Impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1289-1294.
- 176- Takahashi K, Yamao K, Okubo K, et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 76-9.
- 177- Varadarajulu S, Tambane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 728-36.
- 178- Ardengh JC, Lopes CV, Campos AD, et al. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration in chronic pancreatitis. Differential Diagnosis between pseudotumoral masses and pancreatic cancer. *J Pancreas* 2007; 8: 413-421.
- 179- Levy MJ, Jondal ML, Clain J, et al. Preliminary experience with a EUS-guided trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;57:101-6.
- 180- Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004; 36: 397-401
- 181- Larghi A, Verna EC, Stavropoulos SN, et al. EUS-guided needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:185-90.

- 182- Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467-72.
- 183- Deshpance V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1464-71
- 184- Adler DG, Jacobson BC, Davila RE, et al. ASGE. ASGE guidelines: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 8-12.
- 185- Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 622-9.
- 186- Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690-5.
- 187- Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341-350.
- 188- Frey H. Real-time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiologie* 2003; 43: 850-5.
- 189- Gao L, Parker KJ, Lerner RM, et al. Imaging of the elasticity properties of tissue-a review. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 959-77.
- 190- Frey H, Dietrich CF. Sonoelastography: a New Ultrasound Modality for Assessing Tissue Elasticity. *En: Dietrich CF editor. Endoscopic Ultrasound. An Introductory Manual and Atlas. Stuttgart-New York: Thieme* 2006: 65-70.



- 191- Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic Ultrasound Elastography – a New Imaging Technique for the Visualization of Tissue Elasticity Distribution. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 161-165
- 192- Image J. Available at: <http://rsb.info.nih.gov/ij/docs/intro.html>. Accessed August 15, 2006.
- 193- 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: 344-348
- 194- Giovannini M, Botelberge T, Bories E, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13): 1587-93.
- 195- Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 971-8.
- 196- Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy* 2008; 40 (11): 910-7
- 197- Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, et al. Neural Network Analysis of Dynamic Sequences of EUS Elastography Used for Differential Diagnosis of Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(6): 1086-94
- 198- Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy* 2011. PMID: 21437851

- 199- Erickson RA, Sayage-Rubie L, Beissner RS. Factors' predicting the number of EUS-guided fine needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 184-190
- 200- Binmoeller KF, Rathod VD. Difficult pancreatic mass FNA: tips for success. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S86-S91
- 201- Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 267-279.
- 202- Jhala NC, Jhala DN, Chhieng DC, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 351-367
- 203- Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, et al. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 485-491
- 204- Mesa H, Stelow EB, Stanley MW, et al. Diagnosis of nonprimary pancreatic neoplasms by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 313-318
- 205- Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2000: 221-230*
- 206- Binmoller KF, Thul R, Rathod V, et al. Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 121-127
- 207- Harada N, Kouzu T, Arima M, et al. Endoscopic ultrasound-guided histologic needle biopsy: preliminary results using a newly developed endoscopic ultrasound transducer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 327-330

- 208- Wahnschaffe U, Ullrich R, Majerle J, et al. EUS-guided Trucut needle biopsies as first-line diagnostic method for patients with intestinal or extraintestinal mass lesions. *Surg Endosc* 2009; 23: 2351-5
- 209- Saftoiu A, Villman O, Guldhammer SB, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided trucut biopsy and significant information to EUS-fine needle aspiration in selected patients: a prospective study. *Scan J Gastroenterol* 2007; 42: 117-25.
- 210- Wittmann J, Kocjan G, Sgouris SN, et al. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006; 17: 27-33.
- 211- Storch I, Shah M, Turner R, et al. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration and trucut biopsy in thoracic lesions: when tissue is the issue. *Surg Endosc* 2008; 22: 86-90.
- 212- Aithal GP, Anagnostopoulos GK, Tam W, et al. EUS-guided tissue sampling: comparison of “dual sampling” (trucut biopsy plus FNA) with “sequential sampling” (trucut biopsy and then FNA as required). *Endoscopy* 2007; 39: 725-30.
- 213- O’Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470-474
- 214- Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8: 659-70.
- 215- Youssef N, Petitjean B, Bonte H, et al. Non-Alcoholic duct destructive chronic pancreatitis: A histological, immunohistochemical and in-situ apoptosis study of 18 cases. *Histopathology* 2004; 44(5): 453-61.
- 216- Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology* 2004; 4 (1): 28-41.

- 217- Céspedes I, Ophir J, Ponnekanti H, et al. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging* 1993; 15: 73-88.
- 218- Garra BS, Céspedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202: 79-86.
- 219- Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, et al. In vivo breast tumour detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1387-1396.
- 220- Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DFR. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clinical Radiology* 2002; 57:1014-1020.
- 221- Sommerfeld HJ, Garcia-Schurmann JM, Schewe J, et al. Prostate cancer diagnosis using ultrasound elastography. Introduction of a novel technique and first clinical results. *Urologe A* 2003; 42: 941-945.
- 222- König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005; 174: 115-117.
- 223- Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: Endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002; 122 (6): 1631-48
- 224- Hawes RH, Zaidi S. Endoscopic ultrasonography of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5 (1): 61-80.
- 225- Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001; 53 (3): 294-9.
- 226- Kaufman AR, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1989; 35 (3): 214-9.
- 227- Iglesias-Garcia J, Dominguez-Muñoz JE, Abdulkader I, et al. Influence of On-Site Cytopathology Evaluation on the Diagnostic Accuracy of Endoscopic

Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Solid Pancreatic Masses. *Am J Gastroenterol* 2011. PMID: 21483464.

228- Iglesias-Garcia J, Poley JW, Larghi A, et al. Feasibility and yield of a new EUS histology needle: results from a multicenter, pooled, cohort study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (6): 1189-96.

229- Wasif N, Ko CY, Farrell J, et al. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: should we include grade in AJCC staging? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2312-20



# 9. APÉNDICE

## (Artículos de la Tesis)





## Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses

Julio Iglesias-Garcia, Enrique Dominguez-Munoz, Antonio Lozano-Leon, Ihab Abdulkader, Jose Larino-Noia, Jose Antunez, Jeronimo Forteza

Julio Iglesias-Garcia, Enrique Dominguez-Munoz, Jose Larino-Noia, Gastroenterology Department, University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

Julio Iglesias-Garcia, Enrique Dominguez-Munoz, Antonio Lozano-Leon, Jose Larino-Noia, Foundation for Research in Digestive Diseases, Santiago de Compostela, Spain

Ihab Abdulkader, Jose Antunez, Jeronimo Forteza, Pathology Department, University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

Correspondence to: Julio Iglesias-Garcia, Gastroenterology Department, University Hospital, c/Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela, Spain. [jiglesiasg@fiendad.com](mailto:jiglesiasg@fiendad.com)

Telephone: +34-981-951364 Fax: +34-981-951365

Received: 2006-09-20 Accepted: 2006-12-06

histological examination can be obtained by EUS-guided FNA. This technique is mainly useful for the diagnosis of different types of pancreatic tumours and evaluation of benign diseases.

© 2007 The WJG Press. All rights reserved.

**Key words:** Endoscopic ultrasound; Fine needle aspiration; Cytology; Biopsy; Pancreatic cancer

Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Larino-Noia J, Antunez J, Forteza J. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007; 13(2): 289-293

<http://www.wjgnet.com/1007-9327/13/289.asp>

### Abstract

**AIM:** To evaluate the diagnostic accuracy of histological evaluation of pancreatic tissue samples obtained by a modified method for recovering and processing the endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) material in the differential diagnosis of pancreatic solid masses.

**METHODS:** Sixty-two consecutive patients with pancreatic masses were prospectively studied. EUS was performed by the linear scanning Pentax FG-38UX echendoscope. Three FNAs (22G needle) were carried out during each procedure. The materials obtained with first and second punctures were processed for cytological study. Materials of the third puncture were recovered into 10% formol solution by careful injection of saline solution through the needle, and processed for histological study.

**RESULTS:** Length of the core specimen obtained for histological analysis was  $6.5 \pm 5.3$  mm (range 1-22 mm). Cytological and histological samples were considered as adequate in 51 (82.3%) and 52 cases (83.9%), respectively. Overall sensitivity of both pancreatic cytology and histology for diagnosis of malignancy was 68.4%. Contrary to cytology, histology was able to diagnose tumours other than adenocarcinomas, and all cases of inflammatory masses. Combination of cytology and histology allowed obtaining an adequate sample in 56 cases (90.3%), with a global sensitivity of 84.21%, specificity of 100% and an overall accuracy of 90.32%. The complication rate was 1.6%.

**CONCLUSION:** Adequate pancreatic core specimens for

### INTRODUCTION

Differential diagnosis of pancreatic masses is a frequent clinical challenge. Therapeutic decision in this context is mainly based on the ability to establish or exclude malignancy<sup>[1]</sup>. Although ductal adenocarcinoma is the most frequent cause of pancreatic masses, other neoplasms (e.g. lymphoma, cystic tumours) and benign conditions (e.g. chronic pancreatitis) with different prognoses and treatment options can arise within the pancreas. A histological diagnosis becomes therefore highly relevant for an optimal therapeutic decision<sup>[2]</sup>.

Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) has been proved to be a safe and useful method for tissue sampling of intramural and extramural gastrointestinal lesions including the pancreas<sup>[3,4]</sup>. Cytological study of the materials obtained by FNA allows the evaluation of cellular findings suggestive of malignancy, such as anisonucleosis, nuclear membrane irregularity and nuclear enlargement. Unfortunately, inflammation causes a reactive and regenerative process leading to cellular changes that can be difficult to distinguish from well-differentiated neoplasias. Histological study of tissue samples allows the assessment of tissue architecture and cell morphology, as well as the performance of immunohistochemical analysis<sup>[5,6]</sup>, thus usually providing with a higher diagnostic accuracy than cytology.

Retrieving pancreatic tissue fragments with different EUS-guided techniques has been explored. In this context,

needles of different diameters and trucut needles have been used with variable success and complication rates<sup>[7-11]</sup>.

The aim of the present study was to evaluate the diagnostic accuracy of the histological evaluation of pancreatic tissue samples obtained by a modified method for recovering and processing the EUS-guided FNA material in the differential diagnosis of pancreatic solid masses.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Sixty-two consecutive patients (mean age 57 years, range 20 to 83 years, 35 males and 27 females), who underwent an EUS-guided FNA for the evaluation of solid pancreatic masses were prospectively included in the study over a two-years period.

### Methods

In addition to abdominal ultrasound, all patients had a previous evaluation of the pancreatic mass by CT scan. Lesions were located in the head of the pancreas in 45 cases, in the body in 15 cases, and in the tail in two cases. Once the corresponding signed informed consent was obtained, EUS was performed under conscious sedation by a single operator (JIG). A standard blood coagulation analysis was performed before EUS-guided FNA, and an uncorrectable coagulation profile (prothrombin time < 60%) was considered as a contraindication for the procedure.

EUS was performed using a convex array echoendoscope (Pentax FG-38UX<sup>®</sup>), connected to an ultrasound equipment Hitachi-E6000<sup>®</sup>. FNA was performed with a standard 22-gauge needle (Sonotip II<sup>®</sup>, Mediglobe, Germany). This needle is equipped with a round nitinol stylet covered by a 118 cm protective metal spiral coil sheath. The needle can be advanced up to 8.5 cm from the spiral sheath. The target lesion was endosonographically visualized and the region was scanned for vessels using colour and pulsed Doppler. FNA was performed from the duodenum or the stomach according to the location of the lesion in the head or the body/tail of the pancreas, respectively. Before puncture, the stylet was withdrawn several millimeters, thereby exposing the sharp needle tip. The needle was then advanced into the target tissue under endosonographic guidance (Figure 1). Once the lesion was penetrated, the stylet was advanced to the original position to “unplug” the needle, and to push out any potentially needle-clogging tissue or body fluids. The stylet was then removed and suction was applied using a 5 mL syringe while moving the needle to and fro within the lesion. Suction was released before removing the needle. This procedure was repeated three times and the material obtained was recovered as follows: (1) The samples obtained after the first and second punctures were expelled on microscope slides by pushing the needle stylet and injecting air through the needle. The material was then spread on the slides, fixed in 96% ethanol and processed for cytological study by Papanicolau staining (Figure 2). Cytology samples were evaluated for cellular preservation, background substance, cellularity, architectural integrity, and cytoplasmic and nuclear details. Cytology diagnoses were categorized

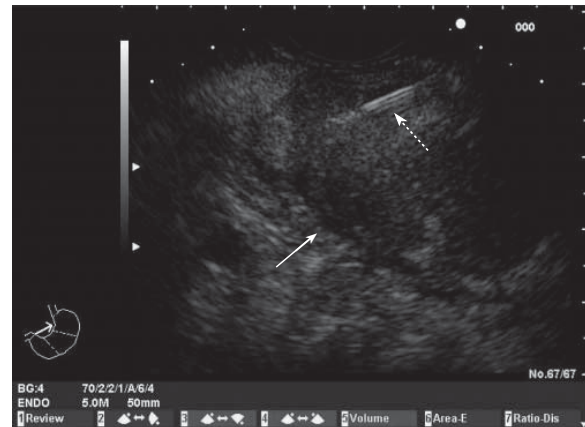


Figure 1 Endoscopic ultrasound image of a mass in the body of the pancreas. Fine needle aspiration of the mass (White arrow: pancreatic mass; Dotted arrow: FNA needle).

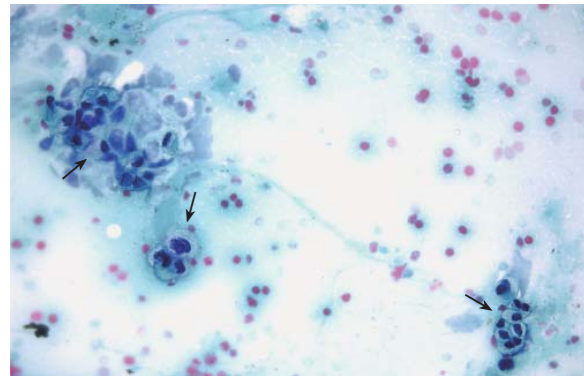


Figure 2 Cytological evaluation of a pancreatic sample obtained by EUS-guided FNA. The presence of marked cellular atypia (arrows) supports the diagnosis of adenocarcinoma of the pancreas (Papanicolau staining  $\times 40$ ).

into non-diagnostic, negative for malignancy, and positive for malignancy, based on published criteria<sup>[12]</sup>. (2) Samples obtained after the third puncture were recovered into a tube containing a 10% formal solution by injecting 2 ml of saline solution through the needle (Figure 3). Samples were then embedded in paraffin. Tissue sections of 3 to 4  $\mu$ m were stained by the classical haematoxylin-eosin technique for morphological evaluation. The sample was considered as adequate if a coherent core tissue specimen from the target lesion was obtained (Figure 4).

No pathologist was present in the endoscopy room during the procedure. Samples were initially processed by the endoscopist, who was specifically trained with this aim by pathologists. Thus, no microscopic evaluation of sample adequacy was performed at that time. Two experienced pathologists examined both cytological smears and histological specimens. Cytological and histological findings were compared with the surgical specimen as gold standards in patients who were further operated upon. In non-operated patients, a clinical, morphological (EUS and CT scan) and biochemical evaluation (including serum levels of Ca 19.9) over a minimum follow-up

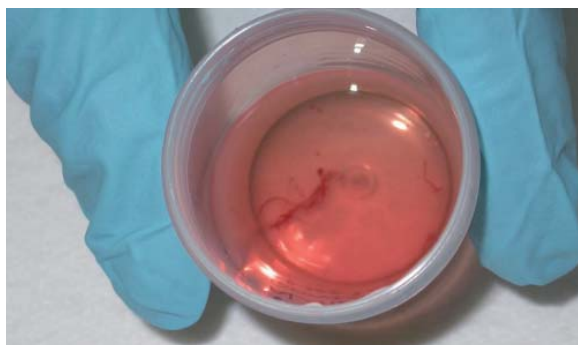


Figure 3 Core of pancreatic tissue obtained by expelling the content of the needle into a tube with 10% formalin solution by careful injection of saline solution after EUS-guided FNA.

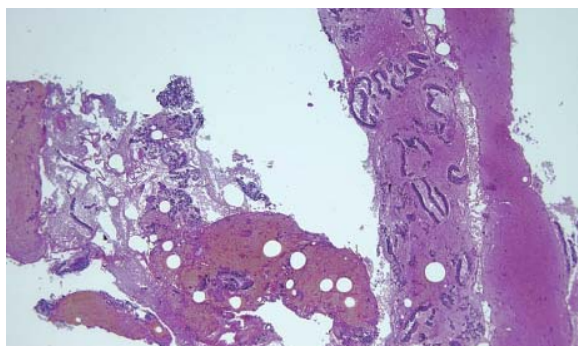


Figure 4 Adenocarcinoma of the pancreas. Histological study of the tissue sample obtained by EUS-guided FNA (HE  $\times 5$ ).

of at least 6 mo was considered as gold standards. The criteria for establishing a benign course of disease were thus a subjective well-being, absence of weight loss, no progression of the disease on imaging studies and no elevation of serum tumour markers.

#### Statistical analysis

Sensitivity, specificity, overall accuracy and positive and negative predictive values for malignancy were calculated. Data from histology and cytology are shown as percentages and 95% confidence intervals and compared by the Fisher's exact test.  $P < 0.05$  was considered as significant.

## RESULTS

Pancreatic masses were secondary to a malignant condition in 38 cases (61.3%), and to benign diseases in 24 cases (38.7%). Distribution of patients according to the final diagnosis based on the gold standards is shown in Table 1. A total of 27 patients underwent surgery, including 20 pancreatic adenocarcinomas, one patient with an endocrine tumour, and 6 patients with an inflammatory mass related to a chronic pancreatitis. The remaining 35 patients were followed up for a median of 10 mo (range 6-20 mo).

The length of the core specimen obtained for histology-

Table 1 Distribution of patients according to the final diagnosis and number of patients correctly diagnosed by cytological and histological evaluation of samples obtained by EUS-guided FNA

Final diagnosis	<i>n</i>	Correct diagnosis by cytology	Correct diagnosis by histology	Correct diagnosis by both cytology and histology
Adenocarcinoma	33	24	21	27
Anaplastic carcinoma	1	1	1	1
Small cell lung cancer	1	0	1	1
Squamous cell carcinoma	1	1	1	1
B cell lymphoma	1	0	1	1
Endocrine carcinoma	1	0	1	1
Inflammatory process	24	17	24	24
Total	62	42	55	56

Table 2 Accuracy of EUS-guided FNA for detection of malignancy in pancreatic solid masses in cases of adequate FNA sampling (95% CI)

	Cytology	Histology	<i>P</i>
Sensitivity	76.5% (60.0-87.6)	92.85% (77.3-98.0)	0.097
Specificity	100% (81.6-100)	100% (86.2-100)	NS
Negative predictive value	68.0% (48.4-82.8)	92.3% (75.9-97.9) <sup>a</sup>	< 0.05
Positive predictive value	100% (87.1-100)	100% (87.1-100)	NS
Overall accuracy	84.3% (72.0-91.8)	96.1% (87.0-98.9)	0.05

NS: not significant. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs cytology.

ical analysis was  $6.5 \pm 5.3$  mm (range 1-22 mm). Cytological and histological samples were considered as adequate in 51 (82.3%, 95% CI, 71.0%-89.8%) and 52 cases (83.9%, 95% CI, 72.8%-91.0%), respectively (not significant). Global sensitivity of both pancreatic cytology and histology for diagnosis of malignancy was 68.4% (52.5%-80.9%).

Diagnostic accuracy of both techniques in cases of adequate sample is shown in Table 2. In this context, histology tended to be more sensitive and accurate, and showed a significantly higher negative predictive value for malignancy than cytology.

Histological evaluation provided a correct diagnosis in all 24 cases of inflammatory masses, compared with 17 cases correctly classified by cytology (Table 1). Although both techniques were similarly sensitive for the diagnosis of pancreatic adenocarcinomas, histology was the only one able to diagnose other tumours like lymphomas, endocrine tumours and small cell lung cancer metastasis (Table 1). The combination of cytology and histology allowed obtaining an adequate sample in 56 cases (90.3%, 95% CI, 80.4%-95.5%), and a correct diagnosis in all 24 cases of inflammatory masses and 32 cases of pancreatic malignancy (Table 1). Thus, the global sensitivity of EUS-guided FNA was 84.21% (95% CI, 69.6%-92.6%), specificity of 100% (95% CI, 86.2%-100%), and overall accuracy of 90.32% (95% CI, 80.4%-95.5%).

The complication rate of the procedure was 1.6%, and only one case of mild acute pancreatitis that resolved within three days of conservative treatment was observed. No patient died because of the procedure.



## DISCUSSION

Recovery of pancreatic EUS-guided FNA specimen into a 10% formol solution by careful injection of saline through the needle allows obtaining an adequate tissue sample for histological diagnosis of pancreatic masses in most cases. Compared to cytology, histology provides with a significantly higher negative predictive value for malignancy, and tends to be more accurate. In addition, tumours other than adenocarcinomas are more easily diagnosed by histology.

Several studies have evaluated the accuracy of cytology after EUS-guided FNA for the diagnostic assessment of pancreatic masses. According to those reports, an adequate cytological specimen can be obtained in 82% to 91% of cases, with a sensitivity for malignancy ranging from 64% to 96%<sup>[13-25]</sup>. In our series, the sensitivity of cytology for the diagnosis of malignancy was 68.4%, which improved up to 76.5% when only adequate samples were considered, similar to the previous report.

In previous studies showing high diagnostic yields of cytology, 3 to 6 needle passes through the lesion<sup>[16-23,26]</sup> and on-site evaluation of the FNA sample adequacy by a cytopathologist<sup>[10,27-29]</sup> was considered essential. We were able to obtain an adequate sample in 90% of cases by performing three passes, two for cytological evaluation and one for histological evaluation.

Compared to cytology, histological evaluation of a tissue sample seems to have several advantages, such as a better distinction between well-differentiated adenocarcinoma and chronic pancreatitis, an appropriate cellular subtyping and architectural analysis for the diagnosis of tumours (i.e. lymphoma), as well as the possibility of using special stains<sup>[5,6]</sup>. In our series, obtaining a core specimen for histological evaluation allowed us to categorize malignant lesions that, although rare, were impossible to be diagnosed by cytology (i.e., pancreatic lymphomas, small cell lung cancer metastasis and endocrine carcinomas). Histological analyses were also able to properly diagnose benign pancreatic lesions in all patients. However, we had difficulties in acquisition of adequate samples from pancreatic adenocarcinomas, which might be explained by the tissue features of this solid tumour, characterized by infiltrating duct-like and tubular structures embedded in a highly desmoplastic stroma<sup>[30]</sup>.

Different needles and different needle diameters have been evaluated to obtain core tissue specimens for histopathological analysis<sup>[7-11]</sup>. Binmoeller *et al*<sup>[7]</sup> were able to obtain adequate tissue core specimens in 40 out of 45 patients with pancreatic masses using an 18-gauge needle. Despite that, the sensitivity for detection of a malignancy was only 53%<sup>[7]</sup>. In a more recent retrospective study, Levy *et al*<sup>[9]</sup> reported an accuracy of 85% for the diagnosis of different pancreatic and non-pancreatic lesions using a 19-gauge trucut needle, compared to a 60% accuracy achieved by the standard fine needle aspiration technique. Varadarajulu *et al*<sup>[10]</sup> compared a 19-gauge trucut needle with the standard 22-gauge needle with fine needle aspiration, and no difference in the diagnostic accuracy between both techniques was found (78% *vs* 89%). The diagnostic yield of the trucut needle biopsy is strongly limited to le-

sions located in the head of the pancreas<sup>[11]</sup>. This is due to the impossibility to reach within the duodenum the degree of deflection of the echoendoscope tip required to bring the target lesion to an adequate position for puncture. Larghi *et al*<sup>[11]</sup>, despite performing trucut needle biopsy only in lesions accessible for transgastric approach, were able to obtain materials in only 74% of cases, with an overall diagnostic accuracy of 61%. Contrary to these, the method described in the present study allowed us to achieve a high diagnostic accuracy for pancreatic masses located both in the head and in the body and tail of the pancreas.

Despite the advantages of obtaining tissue core specimens for histological analysis, two cases in our series of malignant pancreatic masses were only detected by cytology. This strongly argues in favour of obtaining specimens for both cytological and histological evaluation. Similar data were reported by other authors<sup>[7,9]</sup>. In fact, this approach allowed obtaining an adequate sample (either for histology and/or cytology) in 90.3% of cases, with an overall diagnostic accuracy for a malignancy as high as of 90.3%.

EUS-guided biopsy of the pancreas is a safe technique<sup>[31,32]</sup>, with a slightly higher complication rate related to the use of trucut needles<sup>[10]</sup>. In fact, the risk of pancreatitis and bleeding has been reported to be higher with trucut needles than with the standard FNA needles<sup>[10]</sup>, even though this was not confirmed by other authors<sup>[7,11]</sup>. A case of mild acute pancreatitis was the only complication observed in the present series after EUS-guided FNA of the pancreas. This low complication rate is similar to that reported previously using a standard 22G needle<sup>[21-25]</sup>.

In conclusion, pancreatic core specimens for histological examination can be obtained by EUS-guided FNA with a 22-gauge needle by careful injection of saline through the needle and by expelling the tissue samples into a tube containing 10% formol solution. The samples obtained by this procedure are highly adequate for histological analyses allowing an appropriate evaluation of pancreatic solid masses. This technique is mainly useful for the diagnosis of different types of pancreatic tumours as well as for the evaluation of benign diseases. Combination with cytology tends to increase the sensitivity of histology for the diagnosis of pancreatic adenocarcinomas.

## COMMENTS

### Backgrounds

Differential diagnosis of pancreatic masses is a frequent clinical challenge. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) has been proved to be a safe and useful method for tissue sampling of pancreatic solid masses. Histological study of tissue samples allows the assessment of tissue architecture and cell morphology, as well as the performance of immunohistochemical analysis, thus usually providing with a higher diagnostic accuracy than cytology.

### Research frontiers

Further research is needed in order to improve the diagnostic yield of EUS-guided biopsy, and to provide with better material from pancreatic lesions. Availability of adequate pancreatic tissue samples may allow performing immunohistochemical studies, molecular analysis, and evaluation of genetic mutations, thus providing the basis for a better knowledge of pancreatic diseases.

### Innovations and breakthroughs

Our study demonstrates that a core specimen from pancreatic solid masses can

## Applications

## Peer review

fi

## REFERENCES

- 1 **Tamm E**, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J* 2001; **7**: 298-311
- 2 **Cohen SJ**, Pinover WH, Watson JC, Meropol NJ. Pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; **1**: 375-386
- 3 **Rosch T**. Endoscopic ultrasonography. *Br J Surg* 1997; **84**: 1329-1331
- 4 **Hawes RH**. Endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; **10**: 161-174, viii
- 5 **Ribeiro A**, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, Wang KK, Clain JE, Wiersema MJ. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 485-491
- 6 **Mesa H**, Stelow EB, Stanley MW, Mallery S, Lai R, Bardales RH. Diagnosis of nonprimary pancreatic neoplasms by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2004; **31**: 313-318
- 7 **Binmoeller KF**, Thul R, Rathod V, Henke P, Brand B, Jabusch HC, Soehendra N. Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; **47**: 121-127
- 8 **Harada N**, Kouzu T, Arima M, Isono K. Endoscopic ultrasound-guided histologic needle biopsy: preliminary results using a newly developed endoscopic ultrasound transducer. *Gastrointest Endosc* 1996; **44**: 327-330
- 9 **Levy MJ**, Jondal ML, Clain J, Wiersema MJ. Preliminary experience with an EUS-guided trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; **57**: 101-106
- 10 **Varadarajulu S**, Fraig M, Schmulewitz N, Roberts S, Wildi S, Hawes RH, Hoffman BJ, Wallace MB. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004; **36**: 397-401
- 11 **Larghi A**, Verna EC, Stavropoulos SN, Rotterdam H, Lightdale CJ, Stevens PD. EUS-guided trucut needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; **59**: 185-190
- 12 **Robins DB**, Katz RL, Evans DB, Atkinson EN, Green L. Fine needle aspiration of the pancreas. In quest of accuracy. *Acta Cytol* 1995; **39**: 1-10
- 13 **Voss M**, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, Terris B, Degott C, Bernades P, Ruszniewski P. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; **46**: 244-249
- 14 **Wiersema MJ**, Kochman ML, Cramer HM, Tao LC, Wiersema LM. Endosonography-guided real-time fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994; **40**: 700-707
- 15 **Chang KJ**, Katz KD, Durbin TE, Erickson RA, Butler JA, Lin F, Wuerker RB. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; **40**: 694-699
- 16 **Erickson RA**, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; **51**: 184-190
- 17 **Binmoeller KF**, Rathod VD. Difficult pancreatic mass FNA: tips for success. *Gastrointest Endosc* 2002; **56**: S86-S91
- 18 **Bhutani MS**, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, van Velse A, Osborne JF, Hoffman BJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; **29**: 854-858
- 19 **Harewood GC**, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 1386-1391
- 20 **Giovannini M**, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; **27**: 171-177
- 21 **Gress FG**, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; **45**: 243-250
- 22 **Raut CP**, Grau AM, Staerckel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, Vauthey JN, Lee JE, Pistors PW, Evans DB. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; **7**: 118-126; discussion 127-128
- 23 **Wiersema MJ**, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; **112**: 1087-1095
- 24 **Chhieng DC**, Jhala D, Jhala N, Eltoun I, Chen VK, Vickers S, Heslin MJ, Wilcox CM, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a study of 103 cases. *Cancer* 2002; **96**: 232-239
- 25 **Williams DB**, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, Wilson M, Hoffman BJ, Hawes RH. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; **44**: 720-726
- 26 **Erickson RA**. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**: 267-279
- 27 **Klapman JB**, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1289-1294
- 28 **Jhala NC**, Jhala DN, Chhieng DC, Eloubeidi MA, Eltoun IA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol* 2003; **120**: 351-367
- 29 **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
- 30 **Klöppel G**, Hruban RH, Longnecker DS, Adler G, Kern SE, Partanen TJ. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2000: 221-230
- 31 **O'Toole D**, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 470-474
- 32 **Micames C**, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; **58**: 690-695

S- Editor Wang GP L- Editor Zhu LH E- Editor Liu WF



# PostScript

## LETTERS

### Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy

Histological diagnosis of chronic pancreatitis has classically been limited to the study of surgical specimens. Histological features of chronic pancreatitis include loss of acinar cells, presence of an irregular interlobular fibrosis, infiltration of inflammatory cells, and relative conservation of intralobular ducts and islets.<sup>1</sup> As pancreatic biopsies are rarely done in the context of chronic pancreatitis, histological characteristics of different stages of the disease are unknown. Endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) has been proved to be a safe and useful method for tissue sampling of intramural and extramural gastrointestinal lesions, including those located in the pancreas.<sup>2,3</sup> Cytological study of material obtained by FNA allows evaluation of cellular findings suggestive of malignancy, but not tissular features of chronic pancreatitis.<sup>4,5</sup> We have recently modified the method of recovering and processing material obtained by EUS guided pancreatic FNA to obtain tissue core specimens for histological evaluation.<sup>6</sup>

The aim of our study was to analyse whether EUS guided pancreatic fine needle biopsy (FNB) allows evaluation of the histological features of chronic pancreatitis. In addition, the histological characteristics of the disease according to EUS findings were analysed.

A prospective, open, consecutive study was designed. Fourteen patients (all males, mean age 59 years (range 41-81)) suffering from alcohol related chronic pancreatitis who underwent EUS-FNB for the differential diagnosis of a pancreatic mass were included over a 12 month period. All masses were located in the head of the pancreas and had a median size of 2.8 cm (range 2.1-4.4). EUS was performed under conscious sedation with midazolam and pethidine by two expert echoendoscopists using a convex array echoendoscope (Pentax FG-38UX) connected to an ultrasound equipment Hitachi-E6000. FNB was performed with a 22 G needle (Sonotip II, Mediglobe, Germany). Two to three tissue samples were obtained from each

Table 1 Histological characteristics of the pancreas depending on the number of endoscopic ultrasound (EUS) criteria of chronic pancreatitis

	EUS criteria	Histological findings
Mild-moderate chronic pancreatitis	< 5 criteria	Inflammatory infiltrate Presence of acini
Severe chronic pancreatitis	>8 criteria	Inflammatory infiltrate Ductal epithelium Fibrosis

pancreatic mass and recovered into a tube containing a 10% formalin solution. Other pancreatic areas (that is, body or tail) were not punctured. Tissue sections were included in paraffin and stained using the classical haematoxylin-eosin technique. Histological features evaluated were the presence of acini, ductal epithelium, fibrotic tissue (collagen), and inflammatory infiltration (fig 1). Echoendoscopic parenchymal and ductal criteria of chronic pancreatitis were evaluated. Parenchymal EUS criteria included hyperechoic foci, hyperechoic strands, lobularity, cysts, and calcifications. Ductal EUS criteria included dilation, duct irregularity, hyperechoic duct margins, visible side branches, and intraductal calcifications.<sup>7</sup>

Adequate tissue samples for histological evaluation were obtained in all cases. Infiltration by inflammatory cells was observed in all tissue specimens. Samples included pancreatic acini in five cases (37.5%), with 2-13 acini in each. In the remaining nine cases (64.3%) only ductal epithelium and fibrotic tissue were observed. Biopsies including pancreatic acini were those obtained from patients with mild to moderate EUS changes of chronic pancreatitis (up to five EUS criteria). In contrast, biopsy samples from more severe cases (8-10 EUS criteria) were those showing only ductal epithelium with fibrotic components (table 1). No FNB related complications were recorded.

In conclusion, obtaining pancreatic tissue samples by EUS guided FNB with a 22 G needle is feasible and safe. This procedure makes it possible to evaluate histological changes of chronic pancreatitis and to exclude the development of pancreatic cancer. As a further development, EUS could allow selecting the pancreatic area to be

punctured based on the intensity of the morphological changes, thus avoiding FNB limitations related to the patchy distribution of chronic pancreatitis. EUS guided FNB could be important in confirming the diagnosis of chronic pancreatitis in cases of inconclusive imaging findings. From a research point of view, pancreatic FNB could help towards a better understanding of the disease.

J Iglesias-García

Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain, and Foundation for Research in Digestive Diseases (FIENAD), Spain

I Abdulkader

Department of Pathology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

J Lariño-Noia

Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain, and Foundation for Research in Digestive Diseases (FIENAD), Spain

J Forteza

Department of Pathology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

J E Domínguez-Muñoz

Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain, and Foundation for Research in Digestive Diseases (FIENAD), Spain

Correspondence to: Dr J Iglesias-García, Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, c/Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, Spain; jiglesiasg@fienad.com

doi: 10.1136/gut.2006.103440

Conflict of interest: None declared.

## References

- Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:659-70.
- Rösch T. Endoscopic ultrasonography. *Br J Surg* 1997;84:1329-31.
- Hawes RH. Endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10:161-74.
- Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, et al. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:485-91.
- Mesa H, Stelow EB, Stanley MW, et al. Diagnosis of nonprimary pancreatic neoplasm by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2004;31:313-18.
- Iglesias-García J, Lozano-Leon A, Abdulkader I, et al. Development of a method to obtain histological sample by endoscopic-guided fine needle aspiration. *Gastroenterology* 2005;128:A534.

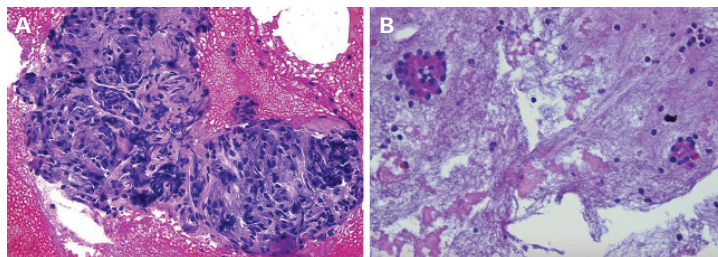


Figure 1 Samples of pancreatic tissue showing the presence of inflammatory infiltrate and collagen tissue (A) and the presence of pancreatic acini (B). Haematoxylin-eosin,  $\times 5$ .



7 Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993;25:555–64.

### Severe isolated myopathic gastroparesis: a case report with pathological findings

Normal gastric emptying is a complex mechanism involving coordinated gastric and duodenal muscular contractions modulated by the autonomic nervous system, myenteric and submucosal plexus, interstitial cells of Cajal (ICC), which are divided into myenteric (ICC-MY) and intramuscular ICC (ICC-IM), and the central nervous system. Gastroparesis can result from a lesion at any level of these physiological processes.

In 1997, a 47 year old man was referred to Louis Mourier Hospital with longstanding symptoms of gastroparesis associated with pyrosis and regurgitations with progressive worsening. Physical examination and usual laboratory results were normal. An autoimmune study was negative for every antibody, including anti-HU, anti-YO, anti-RI, anti-nuclear, anti-RO, anti-SSA, anti-intrinsic factor, antigliadin, antiendomysium, anti-cardiolipin, antithyroperoxidase, and antithyroglobulin antibodies. Serum antibodies of the herpes class virus, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus were in favour of past infections. Upper gastrointestinal endoscopy with histological analysis was normal. Gastric scintigraphy showed severe delayed gastric emptying. Antroduodenal manometry demonstrated total absence of antral motor activity, while intestinal activity was strictly normal. A brain computed tomography scan and an electromyogram of the four limbs were normal. The diagnosis of isolated severe gastroparesis was retained. Prokinetic treatments were unsuccessful. After eight months of enteral nutrition, and due to symptom severity, total gastrectomy with an oesophageal anastomosis was performed. After surgery, oral feeding was reintroduced. Nine years later the clinical condition remains satisfactory and no other motility disorder has appeared.

The gastric macroscopic appearance was normal. Histological examination revealed atrophic gastritis with intestinal metaplasia in the antral and fundic areas, with a *Helicobacter pylori* related active interstitial gastritis. The submucosa was normal. In the antrum, the inner circular muscle layer was normal while the outer longitudinal layer was missing or reduced to a few fibres (fig 1). In

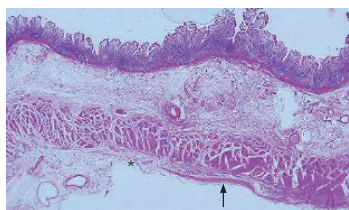


Figure 1 Antrum: the outer layer of the muscularis propria was reduced to a thin layer (arrow) or had disappeared completely (\*). Haematein eosin saffron, original magnification  $\times 25$ .

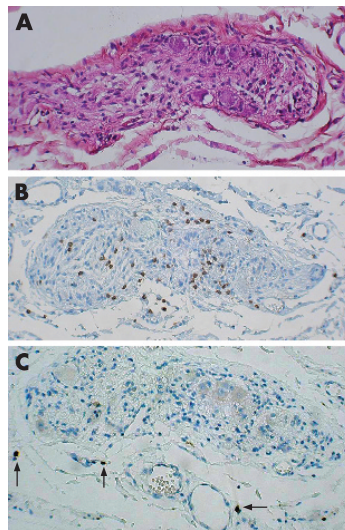


Figure 2 Intermuscular plexus: ganglion cells were normal. Note the inflammatory infiltrate consisting of a few CD8 positive T cells. (A) Haematein eosin saffron; (B) Immunohistochemistry, anti-CD8, DAB peroxidase; original magnification  $\times 250$ . (C) Note the absence of Cajal cells. Mast cells were positive controls (arrows). Immunohistochemistry, anti-CD117, DAB peroxidase; original magnification  $\times 250$ .

some myenteric plexus, an inflammatory infiltrate was present, consisting of small regular CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>2+</sup>, and CD20<sup>2+</sup> lymphocytes (fig 2). In the antrum, ICC (CD117<sup>+</sup>) and their extensions were lacking or rarefied in the myenteric plexus (fig 2) whereas ICC-IM had a normal distribution. Ultrastructural examination showed no abnormality in the inner circular muscle layer. ICC were visualised in small numbers but appeared normal.

Our final diagnosis was myopathic gastroparesis which has not been reported previously in adulthood. In the antrum, the primary component of each slow wave is initiated by ICC-MY and increased by the secondary component initiated by ICC-IM. ICC-IM are intermediary cells in the pathway by which nerves modulate the excitability of the circular muscle layer.<sup>1</sup> In the longitudinal layer of the antrum, ICC-IM are normally present in very low numbers.<sup>1</sup> Presumably, neurally released transmitters can directly access smooth muscle cell membranes. In the case of the lesion of the ICC-MY, as in our patient, we can hypothesise that the outer longitudinal muscular layer could be more sensitive than the inner circular layer and could become atrophied. In a murine model, gastric smooth muscle atrophy can lead to ICC depletion due to a deficit in stem cell factor (SCF) production.<sup>2</sup> Enteric ganglionitis can be primitive or secondary to a wide array of diseases. In our patient, the longstanding and progressive evolution of symptoms as well as pathological lesions were not in accordance with infectious gastroparesis,<sup>3</sup> and the symptomless nine year follow up period excludes any paraneoplastic syndrome.<sup>4</sup> Finally, in our patient, inflammatory lesions were unusual as only part of the

myenteric plexus was involved and was exclusively located in the antrum.

Taken together, these data suggest that, in common with intestinal chronic pseudo-obstruction, severe idiopathic isolated gastroparesis may be related to myopathic as well as neuropathic disorders.<sup>5</sup> As has been suggested in chronic intestinal pseudo-obstruction and inflammatory enteric neuropathies,<sup>4</sup> full thickness gastric biopsy performed under laparoscopic control may be helpful in the management of these severely affected patients.

H Sokol, A Lavergne-Slove, J Mikol, J M Sabate  
AP-HP, Hôpital Lariboisière, Service  
d'Anatomopathologie, Paris, France

B Coffin  
AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Service de Gastro-  
entérologie, Colombes, France

Correspondence to: Dr B Coffin, AP-HP Hôpital Louis Mourier, Service de Gastro-entérologie, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France; benoit.coffin@lmr.aphp.fr

doi: 10.1136/gut.2006.105742

Conflict of interest: None declared.

### References

- Hirst GD, Edwards FR. Role of interstitial cells of Cajal in the control of gastric motility. *J Pharmacol Sci* 2004;96:1–10.
- Horvath VJ, Vittal H, Lorincz A, et al. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of Cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006;130:759–70.
- Bitvutskiy IP, Soykan I, McCallum RW. Viral gastroparesis: a subgroup of idiopathic gastroparesis—clinical characteristics and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1501–4.
- De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004;126:1872–83.
- Zarate N, Mearin F, Wang XY, et al. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: pathological findings and management. *Gut* 2003;52:966–70.

### An exuberant inflammatory response to *E coli*: implications for the pathogenesis of ulcerative colitis and pyoderma gangrenosum

A recent study investigated acute inflammatory responses in patients with inflammatory bowel disease.<sup>1</sup> Subjects received 1 mg of heat killed *Escherichia coli* subcutaneously into each forearm. The magnitude of the ensuing local inflammatory responses, measured as increases in local blood flow, peaked in healthy individuals by 24 hours and resolved within 48 hours. In contrast, the response in two patients with ulcerative colitis was abnormally protracted (supplementary fig 1; supplementary fig 1 can be viewed on the Gut website at <http://www.gutjnl.com/supplemental>).

One of these patients, a 24 year old female with a 10 year history of left sided ulcerative colitis (confirmed histologically and quiescent on olsalazine 2 g daily), developed severe local complications at both injection sites. Her initial local reaction was macroscopically similar to healthy controls but persisted, progressing to painful erythematous swellings (fig 1A) with vesicobullous



## EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses

Julio Iglesias-Garcia, MD, Jose Larino-Noia, MD, Ihab Abdulkader, MD, PhD, Jeronimo Forteza, MD, PhD, J. Enrique Dominguez-Munoz, MD, PhD

Santiago de Compostela, Spain

**Background:** Differential diagnosis of solid pancreatic masses remains a challenge. EUS elastography, by analyzing tissue stiffness of the mass, may be of help in this setting.

**Objective:** To evaluate the different elastographic patterns of solid pancreatic masses and the diagnostic accuracy of EUS elastography for malignancy.

**Design:** Prospective, consecutive, descriptive study with a second blind evaluation of elastographic patterns for concordance analysis and use of a well-defined reference method for calculation of diagnostic accuracy.

**Patients:** This study involved 130 consecutive patients with solid pancreatic masses and 20 controls with normal pancreases.

**Intervention:** EUS elastography was performed by using a linear Pentax echoendoscope and Hitachi EUB-8500 US.

**Main Outcome Measurements:** Elastographic patterns of solid pancreatic masses and accuracy of the technique for malignancy.

**Results:** Mean (SD) size of the masses was 30.9 (12.5) mm. The final diagnosis was malignant tumor in 78 patients, inflammatory mass in 42 patients, and neuroendocrine tumor in 10 patients. Four elastographic patterns were described, with a high concordance among 2 blinded investigators. A green-predominant pattern, either homogeneous or heterogeneous, excluded malignancy with a high accuracy. On the contrary, a blue-predominant pattern, either homogeneous or heterogeneous, supported the diagnosis of malignant tumor. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and overall accuracy of EUS elastography for diagnosis of malignancy were 100%, 85.5%, 90.7%, 100%, and 94.0%, respectively.

**Limitation:** Single-center study.

**Conclusion:** EUS elastography is a useful tool for differential diagnosis of solid pancreatic masses. It provides specific patterns supporting the benign or malignant nature of the disease. (*Gastrointest Endosc* 2009;70:1101-8.)

EUS provides high-resolution images of the pancreas, and it is considered one of the most accurate methods for the diagnosis and staging of chronic inflammatory, cystic, and neoplastic pancreatic diseases.<sup>1,2</sup> Differentiation between pancreatic cancer and focal pancreatitis remains a challenge.<sup>3</sup> EUS can guide FNA for obtaining cytological

samples of pancreatic lesions, thus making possible the preoperative pathological diagnosis.<sup>4,6</sup> EUS-FNA may be, however, technically demanding, and multiple puncturing of pancreatic lesions may be needed to obtain adequate material for cytological or microhistological evaluation. EUS-FNA of the pancreas is furthermore associated with a small, but not insignificant, morbidity.<sup>7,8</sup>

Elastography is a method for the real-time evaluation of tissue stiffness, which has been used for the analysis of superficial organ lesions, such as those of the breast and prostate gland.<sup>9-15</sup> Pressure is applied to the lesion during the exploration, and resulting differences in distortion between hard and soft tissues are used for the real-time analysis of their stiffness. Thus, images obtained by

Abbreviation: ROI, region of interest.

DISCLOSURE: All authors disclosed no financial relationships relevant to this publication.

Copyright © 2009 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy  
S0016-5107/\$36.00  
doi:10.1016/j.gie.2009.05.011

elastography represent tissue elasticity, which may reflect histopathological differences.<sup>16</sup> Preliminary data on EUS elastography show promising results in the differential diagnosis of benign and malignant lesions of lymph nodes and the pancreas.<sup>17-19</sup>

The aim of the present study was to describe the different elastographic patterns of solid pancreatic masses and the diagnostic accuracy of EUS elastography for malignancy in this setting.

## MATERIAL AND METHODS

### Design

The research design was a prospective, consecutive, descriptive study with a second blind evaluation for concordance analysis. We evaluated the different elastographic patterns of solid pancreatic masses and the accuracy of EUS elastography for the differential diagnosis of solid pancreatic masses. We used the histology of surgical specimens or the global assessment of cytology and imaging at entry into the study and after at least a 6-month follow-up period in patients who did not have surgery as a reference method.

### Patients

From April 2007 to June 2008, 1470 EUS examinations were performed at the EUS Unit of the Department of Gastroenterology of the University Hospital of Santiago de Compostela (Spain). Out of that group of patients, 130 consecutive patients (mean age 62 years; range 24-84 years; 87 male and 43 female) with solid-appearing pancreatic masses at EUS underwent EUS elastography. To avoid selection bias, we excluded no patients who had solid pancreatic masses over the study period. Patients with cystic lesions or masses with a predominant cystic component were excluded.

Twenty patients (mean age 59 years; range 20-83 years; 10 male and 10 female) who underwent EUS during the study period because of extrapancreatic diseases (evaluation of submucosal tumors in 12 cases and evaluation of enlarged lymph nodes in 8 cases) and presented with a normal pancreas at EUS were randomly selected and included as controls to describe the elastographic appearance of the healthy pancreas. None of the controls had a history of pancreatic disease, symptoms of maldigestion, a history of alcohol abuse, or elevated serum levels of pancreatic enzymes.

## METHODS

EUS was performed with a linear EUS probe (EG 3830 UT; Pentax Europe GmbH, Hamburg, Germany) attached to a platform EUB 8500 (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Germany), which included the elastography module. This module enables real-time

### Capsule Summary

What is already known on this topic

- EUS elastography reveals differences in stiffness and strain between normal and abnormal tissue, potentially reflecting histopathological characteristics.

What this study adds to our knowledge

- In a prospective study of 130 consecutive patients with solid pancreatic masses and 20 controls with a normal pancreas, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and overall accuracy of EUS elastography for malignancy were 100%, 85.5%, 90.7%, 100%, and 94.0%, respectively.

elastographic evaluation and recording. The technology is based on the detection of small structure deformations within the B-mode image caused by compression, so that the strain is smaller in hard tissue than in soft tissue.<sup>12</sup> The degree of deformation is used as an indicator of the stiffness of the tissue.<sup>20</sup> Different elasticity values (on a scale of 1-255) are marked with different colors, resulting in different tissue elasticity patterns, which are shown on a conventional gray-scale image. The system is set up to use a hue color map (red-green-blue), in which hard tissue areas are shown in dark blue, medium-hard tissue areas in cyan, intermediate hardness tissue areas in green, medium-soft tissue areas in yellow, and soft tissue areas in red. EUS elastography was performed by using a 2-panel image with the usual conventional gray-scale B-mode EUS image on the right side and the elastographic image on the left side. The region of interest (ROI) for the elastographic evaluation was manually selected and included the whole targeted lesion when possible as well as surrounding tissues. Maximal sensitivity for elastographic registration was consistently used in the study.

All examinations were performed and video recorded without still images according to our standard procedure by the same experienced endosonographer (J.I.-G.). The probe was attached to the wall, and the operator exerted the amount of pressure needed for an optimal and stable B-mode image at 7.5 MHz. Because elastography images tend to show rapidly changing colors, an image that was stable for at least 5 seconds was required for final pattern definition. Elastographic pattern was then defined prospectively by the endosonographer according to previously reported data, based on the predominant color and the homogeneity or heterogeneity of color distribution.<sup>17</sup>

Once EUS elastography was performed and the elastographic pattern defined, all patients underwent EUS-FNA of the pancreatic mass with a 22-gauge needle (Echo-Tip, Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, North Carolina, USA; and Sonotip II, Mediglobe, Germany). An expert

TABLE 1. Characteristics of patients and pancreatic lesions

	Patient sex (male/female)	Patient age (y), mean (range)	Lesion location (head/body/tail)	Lesion size (mm, mean $\pm$ SD)
Inflammatory masses (n Z 42)	33/9	53 (27-84)	34/6/2	26.03 $\pm$ 8.70
Pancreatic adenocarcinoma (n Z 77)	50/27	68 (44-84)	62/13/2	35.04 $\pm$ 12.07
Metastatic tumor (n Z 1)	1	72	0/1/0	45
Neuroendocrine tumor (n Z 10)	3/7	53 (24-72)	3/5/2	18.53 $\pm$ 14.42

cytopathologist, who was blinded to the EUS and elastographic findings, was present in the endoscopy room for on-site sample evaluation, and punctures were repeated until the adequacy of the sample was ensured. Sample adequacy was defined as the presence of a sufficient amount of appropriate cell or tissue sample from the target lesion to allow cytological or histological evaluation.

Once inclusion of the total patient population was completed, recorded EUS-elastography movies were evaluated for pattern description by a second experienced endosonographer (J.L.-N.) who was blinded to the findings to allow analysis of concordance. This second examiner was unaware of clinical history as well as imaging and laboratory test data of any of the patients. Taken together, both endosonographers involved in the study had a previous experience of over 2000 EUS examinations and over 200 elastographic evaluations of pancreatic lesions.

The study was approved by the local institutional review board and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its amendments and Good Clinical Practice guidelines. All patients provided written informed consent to the study. EUS for suspected pancreatic disease and EUS-FNA for solid pancreatic masses are routine procedures in clinical practice. Elastography adds no risk or inconvenience to the patient, other than a small increment of the duration of the exploration of about 1 to 2 minutes.

#### Data analysis and sample size calculation

Elastographic patterns of pancreatic masses are described according to predominant color and color distribution. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and overall accuracy of EUS elastography for the detection of malignancy were calculated according to the following reference methods:

- Histology of surgical specimens was considered as the reference method in operated cases.
- A positive cytology for malignancy and compatible EUS and CT imaging were considered the reference method in unresectable tumors.
- Negative EUS and CT imaging and asymptomatic clinical presentation over a minimum follow-up period of 6 months were required for a final diagnosis

of benign disease in cases of benign cytology. Together with clinical and laboratory test follow-up, CT, EUS, and EUS-FNA were performed at the end of follow-up for definite exclusion of malignancy in these patients.

The probability of different diseases according to the elastographic pattern was reported. Analysis of concordance (kappa) was performed between the elastographic patterns provided by the 2 blind evaluations.

A sample size of 130 patients was required to provide a measure of diagnostic accuracy of EUS elastography for malignancy with a confidence level of 95% and a range of the measure of 10%, based on expected sensitivity of 90%, specificity of 85%, and a ratio of benign to malignant disease of 0.6.

#### RESULTS

EUS, EUS elastography, and EUS-FNA were feasible in all 130 patients, and an adequate elastographic study was performed and recorded in all cases. No complications occurred during the study.

The size of pancreatic masses was 30.9  $\pm$  12.5 mm (mean  $\pm$  SD) in diameter. Tumors were located in the head of the pancreas in 99 patients, in the body of the pancreas in 25 patients, and in the tail of the pancreas in 6 patients. A cytological diagnosis was obtained by EUS-FNA in all patients after 2.0  $\pm$  0.7 (mean  $\pm$  SD) needle passes. According to the reference methods, the final diagnoses were as follows:

- Pancreatic adenocarcinoma in 77 patients, all with cytologies positive for malignancy and confirmed by histology of surgical specimens in 41 patients who were operated upon.
- Metastatic renal cancer in 1 patient, confirmed by cytology.
- Inflammatory mass in the context of chronic pancreatitis in 42 patients, all with inflammatory cells on cytology, 6 or more EUS criteria of the disease,<sup>21</sup> and CT imaging consistent with chronic pancreatitis. Diagnosis was confirmed by histology of surgical specimens in 12 patients who were operated upon. After a median follow-up period of 9 months (range 7-20 months)

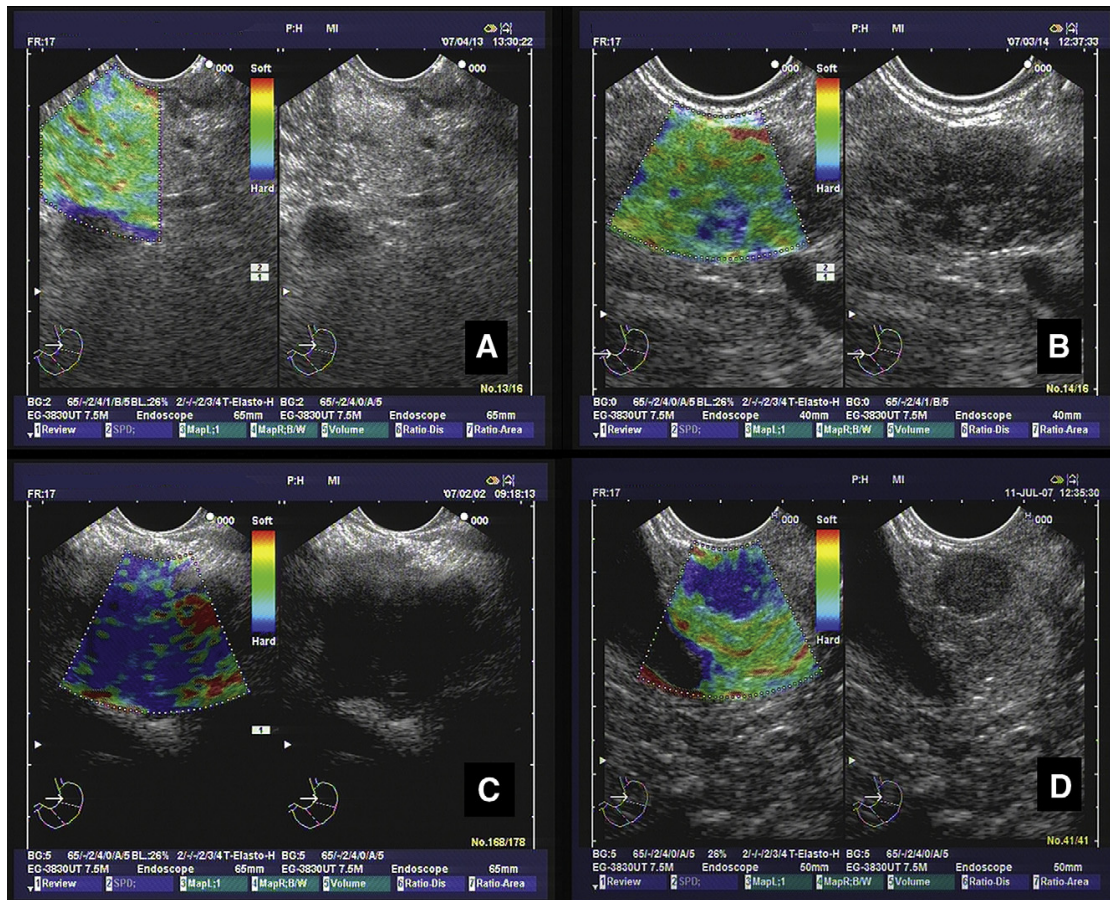


Figure 1. Different elastographic patterns of solid pancreatic masses. A, Homogeneous green pattern of normal pancreas. B, Heterogeneous green-predominant pattern with slight yellow lines of a pancreatic inflammatory mass. C, Heterogeneous blue-predominant pattern with slight green and red lines and geographic appearance of a ductal pancreatic adenocarcinoma. D, Homogenous blue pattern of a pancreatic neuroendocrine tumor.

TABLE 2. Accuracy of elastography for the diagnosis of malignancy in pancreatic solid masses (95% CI)	
Sensitivity	100% (99.4-100)
Specificity	85.5% (75.9-95.1)
Positive predictive value	90.7% (84.4-97.0)
Negative predictive value	100% (99.1-100)
Overall accuracy	94.0% (89.9-98.1)

Results of evaluation of 88 malignant masses (adenocarcinoma, n Z 77; metastasis, n Z 1; malignant neuroendocrine tumor, n Z 10) and 42 benign inflammatory masses were included for analysis. Malignancy was defined by the presence of a heterogeneous blue-predominant elastographic pattern or homogeneous blue elastographic pattern.

malignancy was definitely excluded in the remaining 30 patients by clinical and laboratory test evaluation, CT, EUS, and EUS-FNA.

Maligant neuroendocrine tumor in 10 patients, all with cytologies positive for malignancy and confirmed by histology of surgical specimens in 8 patients who were operated upon. This group of neuroendocrine tumors included 3 insulinomas, 1 glucagonoma, and 6 nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. Three additional neuroendocrine tumors were identified during the study period but were excluded because of the presence of prominent internal cystic areas. A detailed description of patients is shown in Table 1.

Four elastographic patterns were described according to the predominant color and the homogeneity or heterogeneity of color distribution as shown in Figure 1: homogeneous green pattern (Fig. 1A); heterogeneous, green-predominant pattern, with slight yellow and red lines (Fig. 1B); heterogeneous, blue-predominant pattern, with slight green areas and red lines and a geographic appearance (Fig. 1C); and homogeneous blue pattern (Fig. 1D).



A homogeneous green elastographic pattern was seen for all 20 normal pancreases and for none of the pancreatic masses. Out of the 42 inflammatory masses, 33 (78.6%) showed a heterogeneous green-predominant elastographic pattern, whereas the remaining 9 inflammatory lesions (21.4%), all in the context of advanced chronic pancreatitis (8-10 EUS criteria of the disease<sup>21</sup>), showed a heterogeneous blue-predominant pattern. Eight of the 9 patients with inflammatory masses and blue-predominant elastographic patterns were operated upon, and malignancy was consistently excluded by histological analysis of the surgical specimens. All 77 pancreatic ductal adenocarcinomas, as well as the metastatic renal cancer, showed a heterogeneous blue-predominant pattern in the EUS elastographic analysis. Finally, all 10 neuroendocrine tumors consistently showed a homogeneous blue elastographic pattern.

The probability of the presence of an inflammatory mass when a solid pancreatic lesion showed a heterogeneous green-predominant elastographic pattern was 100%, the probability was 10.3% when a lesion showed a heterogeneous blue-predominant pattern, and the probability was 0% when a lesion showed any homogeneous green or blue pattern. The probability of the presence of pancreatic cancer when a solid lesion showed a heterogeneous blue-predominant elastographic pattern was 89.7%, and the probability was 0% when a lesion showed any other elastographic pattern. The probability of the presence of a pancreatic neuroendocrine tumor when a lesion showed a homogeneous blue elastographic pattern was 100%, and the probability was 0% when a lesion showed any other elastographic pattern. The accuracy of EUS elastography for the detection of pancreatic malignancy (including adenocarcinoma, metastasis, and neuroendocrine tumors) is shown in Table 2.

In the concordance analysis, the 2 endosonographers determined the same elastographic pattern in 121 of 130 cases (agreement in 93.1% of cases, kappa Z 0.772 [95% CI, 0.65-0.89]). Both examiners gave consistent results in all 20 controls (homogeneous green pattern) and in all 78 malignant tumors (heterogeneous blue-predominant pattern). Disagreement occurred in 8 cases of inflammatory masses regarding the predominance of green or blue color and regarding the homogeneity or heterogeneity of the blue pattern in 1 case of neuroendocrine tumor. All 9 cases were discussed in detail by the 2 examiners until agreement was reached.

B-mode EUS showed vascular invasion, and, thus, it was strongly consistent with malignant tumor in 40 (30.8%) of 130 pancreatic masses; elastography provided only supportive information in these cases. In the remaining 90 (69.2%) pancreatic masses, the B-mode EUS findings were inconclusive; in these cases, elastography provided adequate information regarding the benign or malignant nature of the lesion in all but the 9 cases of

inflammatory mass, which showed a pattern consistent with malignancy.

## DISCUSSION

The present study provides evidence supporting EUS elastography as an accurate and useful tool for the differential diagnosis of solid pancreatic masses in a large series of consecutive patients. EUS elastography adds important information to EUS evaluation by providing specific patterns supporting the benign or malignant nature of the disease. Four different elastographic patterns were defined in this study: homogeneous green pattern, heterogeneous green-predominant pattern, heterogeneous blue-predominant pattern, and homogeneous blue pattern. Based on this classification, and by using a well-defined reference method, the benign or malignant nature of solid pancreatic masses could be defined with a high accuracy. The combination of B-mode EUS and elastography therefore provides tissue information that is useful for the qualitative diagnosis of solid pancreatic masses.

Despite improvements in image quality and resolution, one of the major drawbacks of pancreatic EUS is the limited ability to determine the benign or malignant nature of solid lesions. In this context, EUS may guide FNA for cytological diagnosis.<sup>3-6</sup> EUS-FNA, however, may provide false-negative results for malignancy, may be unfeasible because of technical problems or interposed malignant tissue and vascular structures, and is associated with a small, but not insignificant, morbidity.<sup>7-9</sup> As a result of efforts to overcome these limitations, most recent US image processors allow assessing and measuring the stiffness of the tissue.<sup>12</sup> This technique, known as elastography, allows the hardness of biological tissues to be estimated and imaged by using conventional US instruments with modified software.<sup>22</sup> The principle is based on the fact that tissues are slightly distorted when a small displacement is applied externally. It is well known that some pathological conditions, such as malignant tumors, often produce changes in the mechanical properties of the tissue. The elastic characteristics of the tissue appear to be fairly uniform throughout benign lesions. By contrast, cancer grows in a much unorganized way, so that its elastic properties are rather heterogeneous throughout the tumor. Elasticity measurements have been reported to be useful for the diagnosis and characterization of different tumors, mainly breast and prostate cancer, which are usually harder than normal tissues.<sup>9-15</sup> EUS elastography has been recently introduced in clinical practice for the evaluation of tissue elasticity during EUS examination.<sup>20</sup> The method allows assessing elasticity and shows differences in hardness between diseased and normal tissues. EUS elastography is accomplished in real-time with US systems, with the images being represented in transparent color superimposed on the conventional B-mode.

Previous studies on EUS elastography examined the potential ability of the method to distinguish malignant pancreatic lesions and lymph nodes. In the study published by Giovannini et al,<sup>17</sup> pancreatic masses appearing mostly blue were considered malignant, whereas masses having other patterns were considered benign. These investigators were able to identify correctly all pancreatic malignancies in their series by elastography, although results were counteracted by some benign masses being misclassified as malignant. They proposed a novel elastographic classification based on the predominant color and image pattern that is similar to that defined in our study. We, however, found it difficult to differentiate between that study's scores 3 and 5, both blue-predominant patterns related to pancreatic malignancy. Actually, elastographic imaging of all patients with pancreatic adenocarcinoma in our series showed a heterogeneous blue-predominant pattern, and we found subclassification of this pattern highly subjective and of limited clinical value. Accuracy of EUS elastography for the evaluation of pancreatic diseases was evaluated by Janssen et al<sup>19</sup> in a recent study in which the authors stated that chronic pancreatitis and hard tumors cannot be distinguished by elastography, but this asseveration was based on a single patient with an inflammatory mass. In addition, and despite using the same instruments and settings, these authors described endocrine tumors as showing a homogeneous green elastographic pattern, which contradicts the previous data from Giovannini et al<sup>17</sup> and our own experience. In our study, a green-predominant elastographic pattern excluded a malignant nature of the lesion. Janssen et al<sup>19</sup> did not provide information in their article that helped us to explain the discrepancy with results in the Giovannini et al<sup>17</sup> study and our own study. Nevertheless, this disparity and the still-limited experience reported should make us be cautious and recommend evaluating local elastography color schemes for local standardization of the technique.

In the present study, elastographic images were evaluated prospectively by a single endosonographer, who was blinded to the final pathological diagnosis but not to clinical data and EUS findings. A blind evaluation of recorded EUS elastography movies was carried out by a second endosonographer, who was in addition unaware of any clinical and pathology information, to evaluate the accuracy of elastographic pattern definition. We found a concordance between the 2 investigators in more than 90% of cases and, important enough, in all patients with pancreatic cancer. Furthermore, our study protocol resembles the usual clinical setting in which elastography is always performed with B-mode EUS, which underlines the relevance of the information provided.

A critical point in the present study is the definition of the reference method for the diagnosis of malignancy. Ideally, histology of surgical specimens should be obtained in all cases. Nevertheless, this cannot be applied to patients

for whom surgery is not indicated, such as patients with unresectable pancreatic cancer. In these specific cases, cytology shows a high specificity for malignancy and, together with consistent imaging procedures (EUS and CT) and clinical presentation and follow-up, is an appropriate reference method. The situation is more difficult when malignancy should be excluded. In our series, 12 of 42 patients with inflammatory masses were operated upon, and, thus, diagnosis was confirmed by histology of the surgical specimens. In the remaining 30 patients, consistent EUS and CT findings, clinical presentation, and a follow-up of 7 to 20 months (including CT, EUS, and EUS-FNA at the end of follow-up) were required together with a positive cytology finding of benign lesion to definitely exclude malignancy. We strongly believe the applied reference methods are highly appropriate for the purposes of the present study.

As is the case with EUS, an intrinsic limitation of elastography is the subjective nature of the tool. Definition of how much blue should be present in a mass for it to be considered malignant is therefore crucial. In our series, the predominant color, either green or blue, usually spread at least along three quarters of the mass, and concordance among 2 investigators was high. Nevertheless, Saftoiu et al<sup>23</sup> have recently published their results, which help overcome this problem. They used a novel method based on specially designed software that allows performing a quantitative analysis by calculating hue histograms of each individual elastographic image. They also tested an extended neural network analysis based on mean hue histograms of the EUS elastography movies to differentiate benign and malignant lesions. With this technology, they could differentiate between benign and malignant pancreatic lesions with a sensitivity, specificity, and accuracy of 91.4%, 87.9%, and 89.7%, respectively. Color patterns are not described in the Saftoiu et al study, so detailed comparisons with our data are not possible. Nevertheless, accuracy data provided by Saftoiu et al are similar to those obtained in our study.

EUS elastography has other limitations that must be known. In our experience, elastographic evaluation of inflammatory masses may be difficult in patients with advanced chronic pancreatitis. In these specific cases, the inflammatory mass may show a heterogeneous blue-predominant pattern similar to that observed in pancreatic malignancies, probably related to the hardness of these lesions. It is well known that differentiating chronic pancreatitis from pancreatic cancer can be difficult by EUS, particularly in cases of advanced pancreatitis, and it is here that caution is needed.<sup>24-26</sup> In advanced disease, widespread heterogeneous or hypoechoic areas may be mislabeled as cancer, and accuracy of EUS in this setting may not be higher than 75%.<sup>27</sup> EUS-FNA may be of help, but even FNA appears to have a limited sensitivity for diagnosing cancer in patients with chronic pancreatitis.<sup>3</sup> EUS elastography may add some important information

in this setting. Diffuse abnormalities of pancreatic parenchyma in chronic pancreatitis are not a limitation for elastography, because only the solid mass under evaluation is included in the ROI. In our experience, close to 80% of inflammatory masses in this context are properly classified by elastography, but again, 20% are misclassified as cancer. Importantly enough, false-positive but not false-negative diagnoses for malignancy occurred.

Another potential pitfall of EUS elastography is represented by the difficulty in controlling tissue compression by the EUS transducer. Light pressure has to be applied, which may be difficult to control through the endoscope. To limit this problem, we required that elastographic images remained stable for at least 5 seconds for the image to be considered as appropriate. The use of EUS elastography is also hampered by the induction of motion artifacts determined by respiratory or heart movements, which cannot be adequately eliminated or quantified. Nearby structures with very low or very high density and stiffness, such as the heart, major vessels, or spine, are difficult to exclude from the ROI being analyzed. It is crucial to carefully select the ROI, because imaging must include the target lesion and surrounding soft tissues and because the methodology of elastography assumes computations relative to the average strain inside the ROI. The presence of different nearby structures that might influence elastography calculations cannot, however, be eliminated in all cases.<sup>18</sup> Nevertheless, and despite all these theoretical inconveniences, EUS elastography appears to be an accurate method for the evaluation of pancreatic masses.

EUS-FNA remains the reference standard for evaluating pancreatic masses. Based on a high positive predictive value, a positive FNA is sufficient to confirm malignancy. The negative predictive value of FNA is, however, limited; the scenario is thus completely different in cases of non-malignant cytology, in which accurate exclusion of malignancy is highly relevant. EUS elastography may significantly improve the study of the lesions in these cases. A concordant green-predominant EUS elastography pattern strongly supports the benign FNA result and allows accurate exclusion of malignancy. On the contrary, a negative cytology should not be assumed as indicating a benign process in cases of blue-predominant elastographic patterns, and further cytological or histological confirmation is mandatory in these cases.

In conclusion, based on the study of a large series of consecutive patients and by using a well-defined reference method, EUS elastography appears to be a useful tool for the characterization of solid pancreatic masses. During EUS procedures, specific elastographic patterns can be obtained, which show an excellent sensitivity and acceptable specificity for the diagnosis of pancreatic malignancy. These results deserve further confirmation in multicenter studies. Further technological development, like the new methods now available for performing a quantitative

analysis, probably will improve the accuracy and clinical applicability of this technique.

## REFERENCES

- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, et al. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:367-71.
- Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.
- Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:728-36.
- Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387-93.
- Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1386-91.
- Iglesias-Garcia J, Dominguez-Muñoz JE, Lozano-Leon A, et al. Impact of endoscopic-ultrasound fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007;13:289-93.
- Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-5.
- Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006;63:622-9.
- Céspedes I, Ophir J, Ponnekanti H, et al. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging* 1993;15:73-88.
- Garra BS, Céspedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997;202:79-86.
- Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, et al. In vivo breast tumour detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1387-96.
- Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-50.
- Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DFR. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clinical Radiology* 2002;57:1014-20.
- Sommerfeld HJ, Garcia-Schurmann JM, Schewe J, et al. Prostate cancer diagnosis using ultrasound elastography: introduction of a novel technique and first clinical results. *Urologe A* 2003;42:941-5.
- König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005;174:115-7.
- Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasonic Imaging* 1998;20:260-74.
- Giovannini M, Hookey LC, Bories E, et al. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006;38:344-8.
- Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography: a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:161-5.
- Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;65:971-8.
- Frey H. Real-time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiologie* 2003;43:850-5.

21. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993;25:555-64.
22. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, et al. Imaging of the elasticity properties of tissue: a review. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:959-77.
23. Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1086-94.
24. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002;122:1631-48.
25. Hawes RH, Zaidi S. Endoscopic ultrasonography of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5:61-80.
26. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:294-9.
27. Kaufman AR, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1989;35:214-9.

Received November 3, 2008. Accepted May 4, 2009.

Current affiliations: Department of Gastroenterology (J.I.-G., J.L.-N., J.E.D.-M.), Department of Pathology (I.A., J.F.), Foundation for Research in Digestive Diseases (FIENAD) (J.I.-G., J.L.-N., J.E.D.-M.), University Hospital of Santiago de Compostela, Spain.

Reprint requests: Julio Iglesias-Garcia, MD, Gastroenterology Department, University Hospital of Santiago de Compostela, c/Choupana s/n, 15706-Santiago de Compostela, Spain.

#### Receive tables of content by e-mail

To receive tables of content by e-mail, sign up through our Web site at [www.giejournal.org](http://www.giejournal.org).

#### Instructions

Log on and click "Register" in the upper right-hand corner. After completing the registration process, click on "My Alerts" then "Add Table of Contents Alert." Select the specialty category "Gastroenterology" or type *Gastrointestinal Endoscopy* in the search field and click on the Journal title. The title will then appear in your "Table of Contents Alerts" list.

Alternatively, if you are logged in and have already completed the Registration process, you may add tables of contents alerts by accessing an issue of the Journal and clicking on the "Add TOC Alert" link.

You will receive an e-mail message confirming that you have been added to the mailing list. Note that tables of content e-mails will be sent when a new issue is posted to the Web.



# CLINICAL ADVANCES IN LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

## Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses

JULIO IGLESIAS-GARCIA,\*<sup>§</sup> JOSE LARINO-NOIA,\*<sup>§</sup> IHAB ABDULKADER,<sup>‡</sup> JERONIMO FORTEZA,<sup>‡</sup> and J. ENRIQUE DOMINGUEZ-MUNOZ\*<sup>§</sup>

\*Department of Gastroenterology, †Department of Pathology, §Foundation for Research in Digestive Diseases, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

CLINICAL ADVANCES  
IN LIVER, PANCREAS,  
AND BILIARY TRACT

**BACKGROUND & AIMS:** Qualitative endoscopic ultrasound (EUS) elastography is an accurate but subjective tool for the differential diagnosis of solid pancreatic masses. Second-generation EUS elastography allows quantitative analysis of tissue stiffness. We evaluated the accuracy of quantitative, second-generation EUS elastography in the differential diagnosis of solid pancreatic masses. **METHODS:** The study included 86 consecutive patients who underwent EUS for the evaluation of solid pancreatic masses. EUS elastography was performed with the linear Pentax EUS and the Hitachi EUB900. Representative areas from the mass (A) and soft reference areas (B) were analyzed. The result of the elastographic evaluation was defined by the quotient B/A (strain ratio). Final diagnosis was based on histology of surgical specimens and cytology of EUS-fine-needle aspiration samples. The diagnostic accuracy of EUS elastography in detecting malignancy was calculated using receiver operating curve analysis. **RESULTS:** The mean size of the pancreatic masses was 31.4 ± 12.3 mm. The final diagnoses were pancreatic adenocarcinoma (n = 49), inflammatory mass (n = 27), malignant neuroendocrine tumor (n = 6), metastatic oat-cell lung cancer (n = 2), pancreatic lymphoma (n = 1), and pancreatic solid pseudopapillary tumor (n = 1). The strain ratio was significantly higher among patients with pancreatic malignant tumors compared with those with inflammatory masses. The sensitivity and specificity of strain ratio for detecting pancreatic malignancies were 100% and 92.9%, respectively (area under the receiver operating curve, 0.983). **CONCLUSIONS:** Quantitative, second-generation EUS elastography is useful for differential diagnosis of solid pancreatic masses. It allows for a quantitative and objective evaluation of tissue stiffness, which indicates the malignant or benign nature of the pancreatic lesion.

**Keywords:** Pancreatic Cancer; Chronic Pancreatitis; Diagnostic Accuracy; Endoscopic Ultrasound.

Endoscopic ultrasonography (EUS) provides high-resolution images of the pancreas, and it is considered one of the most accurate methods for the diagnosis and staging of chronic inflammatory, cystic, and neoplastic pancreatic diseases.<sup>1,2</sup> Differential diagnosis of solid pancreatic masses, however, remains a challenge.<sup>3</sup> EUS can guide fine-needle aspiration (EUS-FNA) for obtaining cytologic samples of pancreatic lesions, thus making a pathologic diagnosis possible.<sup>4-6</sup> EUS-FNA, however, may be technically demanding and multiple puncturing of pancreatic lesions may be needed to obtain adequate material for cytologic or microhistologic evaluation. EUS-FNA of the pancreas furthermore is associated with a small, but not insignificant, morbidity.<sup>7,8</sup> In addition, sensitivity of cytology for malignancy is limited, and false-negative results are obtained in up to 20%-40% of the cases.<sup>9,10</sup>

Elastography is a method for the real-time evaluation of tissue stiffness, which has been used for the analysis of superficial organ lesions, such as those of the breast and prostate.<sup>11,12</sup> Elastographic images are an index of tissue elasticity, which may be related to histopathologic features.<sup>13</sup> EUS elastography is a novel technique that has been considered as a virtual biopsy.<sup>14</sup> Several recent studies have shown EUS elastography as a promising technique with a high accuracy for the differential diagnosis of solid pancreatic tumors.<sup>14-19</sup> Actually, features of the elastographic pattern in terms of homogeneity or heterogeneity, and predominant color, closely correlate with the histologic features of the lesion.<sup>19</sup>

Usefulness of EUS elastography for the evaluation of solid pancreatic masses has been questioned because of the subjective interpretation of the elastographic pattern.

Abbreviations used in this paper: CI, confidence interval; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine-needle aspiration.

© 2010 by the AGA Institute  
0016-5085/\$36.00  
doi:10.1053/j.gastro.2010.06.059

An objective quantitative measurement of tissue stiffness is feasible nowadays by the recently developed second-generation EUS elastography. The aim of the present study was to evaluate, in a large prospective series of consecutive patients, the accuracy of quantitative EUS elastography for the differential diagnosis of solid pancreatic masses.

## Material and Methods

### Design

A prospective, consecutive, 1-year study of the accuracy of quantitative analysis of tissue stiffness by second-generation EUS elastography for the differential diagnosis of solid pancreatic masses was designed and performed.

### Subjects

Of 1109 EUS examinations performed over the 12-month study period at the EUS Unit of the Department of Gastroenterology of the University Hospital of Santiago de Compostela (Spain), 86 patients (mean age, 61 y; range, 30–88 y; 58 men and 28 women) had a solid-appearing pancreatic mass at EUS and were included in the study. To avoid selection bias, no single patient with a solid pancreatic mass over the study period was excluded. Cystic lesions and masses with a predominant cystic component were excluded.

Twenty patients (mean age, 51 y; range, 28–86 y; 11 men and 9 women) who underwent EUS because of extrapancreatic diseases (evaluation of submucosal tumors in 9 cases and evaluation of enlarged lymph nodes in 11 cases) and presenting with a normal pancreas at EUS were included as controls to quantify the stiffness of the healthy pancreas. None of the controls had a history of pancreatic disease, symptoms of maldigestion, history of alcohol abuse, or increased serum levels of pancreatic enzymes, and none of them was a smoker.

### Methods

EUS was performed by using the linear EUS probe (EG 3870 UTK; Pentax Europe GmbH, Hamburg, Germany) attached to the platform HI VISION 900 (Hitachi Medical Systems Europe, Zug, Switzerland), in which the real-time tissue elastography module and software were installed. This module enables real-time elastographic evaluation and recording. The technology is based on the detection of small structure deformations within the B-mode image caused by compression, so that the strain is smaller in hard tissues than in soft tissues.<sup>11</sup> The degree of deformation is used as an indicator of the stiffness of the tissue.<sup>20</sup> Different elasticity values are marked with different colors resulting in different elastographic patterns, which are shown superposed to the conventional grey-scale EUS image. The system is set-up to use a hue

color map (red–green–blue), where hard tissue areas are shown in dark blue, medium hard tissue areas are shown in cyan, intermediate tissue areas are shown in green, medium soft tissue areas are shown in yellow, and soft tissue areas are shown in red.

EUS and EUS elastography were performed and video was recorded in all patients and controls according to our standard procedure by a single expert endosonographer (J.I.G.). For elastography, the probe was attached to the wall just exerting the pressure needed for an optimal and stable B-mode image at 7.5 MHz. The region of interest for the elastographic evaluation was selected manually to include the whole targeted lesion when possible as well as surrounding tissues. Maximal sensitivity for elastographic registration was used consistently in the study. Because elastographic images tend to show rapidly changing colors, a stable image for at least 5 seconds was required for quantitative analysis and final pattern definition.<sup>19</sup> Two different areas (A and B) from the region of interest were selected for quantitative elastographic analysis. Area A is a representative area of the mass and included the biggest possible area of the tumor. Area B refers to a soft (red) peripancreatic reference area outside the tumor. The quotient B/A (strain ratio) is considered as the measure of the elastographic evaluation. Because selection of area B can to some extent be biased, the elasticity of area A also independently was considered for analysis as another measure of the elastographic evaluation. In addition, and to limit selection bias of areas A and B, the strain ratio and the elasticity of area A were calculated by triplicate in each patient; the mean of the 3 measures was considered as the final result. A wide area of the head of the pancreas was selected as area A for elastographic evaluation in normal pancreas. The elastographic pattern also was defined qualitatively according to the predominant color and the homogeneity or heterogeneity of color distribution, as previously described by our group.<sup>19</sup>

Once EUS elastography was performed and quantified, and the elastographic pattern was qualitatively defined, EUS-FNA of the pancreatic mass was performed in all patients with a 22-gauge needle (Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, NC). An expert cytopathologist, who was blind to the EUS and elastographic findings, was present in the endoscopy room for on-site sample evaluation. An immediate evaluation of air-dried smear stained with Diff-Quick (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) for sample adequacy thus was provided. Punctures were repeated until the adequacy of the sample was ensured, which was defined by the cytopathologist as the clear presence of either benign or malignant target organ cells, in a number high enough to draw a conclusive cytologic diagnosis after appropriate processing.<sup>21</sup> Samples were thereafter processed and evaluated in the Pathology Department by the same cytopathologist to draw a final diagnosis. With this aim, Papanicolaou staining from cytology slides and

**Table 1.** Characteristics of Patients and Solid Pancreatic Masses Included in the Study

	Sex, male/female	Mean age, y (range)	Localization, head/body/tail	Mean size $\pm$ standard deviation, mm
Inflammatory masses (n = 27)	23/4	50 (32–68)	23/2/2	26.0 $\pm$ 5.9
Pancreatic adenocarcinoma (n = 49)	29/20	69 (45–88)	35/12/2	35.0 $\pm$ 11.0
Neuroendocrine tumor (n = 6)	4/2	43 (34–48)	2/3/1	13.3 $\pm$ 11.1
Pancreatic metastasis (oat-cell lung tumor) (n = 2)	1/1	72 (60–84)	2/0/0	54.0 and 12.7
Pancreatic lymphoma (n = 1)	1/0	52	0/0/1	60
Pancreatic solid pseudopapillary tumor (n = 1)	0/1	30	0/0/1	41

H&E plus immunohistochemistry from cell-block (cytokeratin, CD56, chromogranin, and synaptophysin for endocrine tumors; CD20, CD3, bcl2, for lymphoma; and cytokeratin and thyroid transcription factor-1 (TTF1) for non-small-cell lung cancer) were used.

In accordance with previous studies from our group,<sup>19</sup> a final diagnosis of malignant or benign tumor was defined according to the following reference methods: (1) histology of surgical specimens in cases undergoing surgery; (2) a definitely positive cytology for malignancy together with compatible EUS and computed tomography (CT) scan findings for final diagnosis of malignant disease in unresectable tumors; and (3) EUS and CT scan findings at entry, clinical presentation, and a minimum follow-up period of 6 months including EUS  $\pm$  FNA and CT scan, for final diagnosis of benign disease in cases of benign cytology.

The study was approved by the local institutional review board and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its amendments, and Good Clinical Practice guidelines. All patients provided written informed consent to participate in the study. EUS for suspected pancreatic disease and EUS-FNA for solid pancreatic masses are routine procedures in clinical practice. Elastography adds no risk or inconvenience to the patient, other than a small increment in the duration of the exploration of about 2 to 3 minutes.

### Data Analysis

Data are shown as mean and standard deviation, and mean, quartiles, and 95% confidence intervals (CIs), as appropriate. Elasticity values of pancreatic cancer, endocrine tumors, inflammatory masses, and healthy pancreas were compared by one-way, single-factor analysis of variance after showing the normal distribution of the data by the Kolmogorov-Smirnov test. Once heterogeneity of variances was shown by the Levene statistic, post hoc analysis was performed by the Games-Howell test to evaluate differences between groups. The range amplitude shows the degree of variation among the 3 different determinations from each tumor. After showing the normal distribution by the Kolmogorov-Smirnov test, data are shown by mean  $\pm$  standard deviation. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography based on

both strain ratio (quotient B/A) and elasticity of the tumor itself (area A) for detecting malignancy was calculated after drawing the corresponding receiver operating curves. Diagnostic accuracy of quantitative elastography for the differential diagnosis between pancreatic cancer and inflammatory mass, as well as between cancer and neuroendocrine tumor, also was calculated. Statistical analyses were performed with the software SPSS 16.0 (Chicago, Illinois).

### Results

EUS elastography and EUS-FNA were feasible in all 86 patients. No complication occurred during the study. Size of pancreatic masses was 31.4  $\pm$  12.3 mm (mean  $\pm$  standard deviation) in diameter. Tumors were located in the head of the pancreas in 62 patients, in the body in 17 patients, and in the tail of the pancreas in 7 patients. A cytologic diagnosis was obtained by EUS-FNA in all patients after a mean of 2 needle passes (range, 1–4 passes). According to the reference methods, final diagnoses are shown in Table 1.

Pancreatic adenocarcinoma was diagnosed in all 49 cases by cytology, and confirmed by histology of surgical specimens in 21 cases, who underwent surgery. Diagnosis of inflammatory mass in the context of chronic pancreatitis (n = 27) consistently was based on the presence of inflammatory cells on cytology, together with 6 or more EUS criteria of chronic pancreatitis,<sup>22</sup> and CT scan consistent with the disease. Diagnosis was confirmed by histology of surgical specimens in 5 cases, who underwent surgery. After a mean follow-up period of 8 months (range, 7–10 mo), malignancy was definitely excluded in the remaining 22 patients by clinical and laboratory evaluation, CT, EUS, and EUS-guided FNA. Etiology of chronic pancreatitis was alcohol abuse in 19 cases, hereditary in 3 cases, relapsing pancreatitis in 1 patient, and idiopathic in the remaining 4 patients. Diagnosis of malignant neuroendocrine tumor was performed in all 6 cases by cytology and immunohistochemistry, and confirmed by histology of surgical specimens in 4 cases, who underwent surgery. This group of neuroendocrine tumors included 1 insulinoma, 2 gastrinomas, and 3 non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. Finally, diagnosis of metastasis, lymphoma, and solid pseudo-

**Table 2.** Accuracy of Qualitative and Quantitative Elastography for the Diagnosis of Malignancy in Solid Pancreatic Masses

	Qualitative elastography	Strain ratio (cut-off level, 6.04)	Elasticity of pancreatic mass (cut-off level, 0.05)
Sensitivity	58/58 (100%; 99.1%–100%)	58/58 (100%; 99.1%–100%)	58/58 (100%; 99.1%–100%)
Specificity	20/28 (71.43%; 52.9%–89.9%)	26/28 (92.9%; 81.5%–100%)	24/28 (85.7%; 71.0%–100%)
PPV	58/66 (87.9%; 79.2%–96.5%)	58/60 (96.7%; 91.3%–100%)	58/62 (93.5%; 86.6%–100%)
NPV	20/20 (100%; 97.5%–100%)	26/26 (100%; 98.1%–100%)	24/24 (100%; 97.9%–100%)
Overall accuracy	78/86 (90.7%; 84.0%–97.4%)	84/86 (97.7%; 93.9%–100%)	82/86 (95.35%; 90.3%–100%)

NOTE. Results of 58 malignant masses (adenocarcinoma, 49; metastasis, 2; lymphoma, 1; and malignant neuroendocrine tumor, 6) and 28 benign masses (27 inflammatory masses and 1 pancreatic solid pseudopapillary tumor) are included for analysis. Cut-off points were selected based on receiver operating curve analysis. Percentages and 95% CIs are shown. NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

papillary tumor was based consistently on cytology and immunohistochemistry.

EUS-FNA provided a correct cytopathologic diagnosis in all patients except in 2 cases of adenocarcinoma (negative predictive value of EUS-FNA for malignancy, 93.3%). In these 2 cases, the diagnosis of adenocarcinoma could be obtained after a second EUS-FNA.

#### Qualitative Elastographic Analysis

A homogeneous green elastographic pattern was seen in all 20 healthy pancreas and in none of the pancreatic masses. Of the 27 inflammatory masses, 20 (74.1%) showed a heterogeneous green-predominant elastographic pattern, and the remaining 7 showed inflammatory lesions (25.9%), all of them in the context of advanced chronic pancreatitis (■ 8 EUS criteria of the disease),<sup>22</sup> presenting a heterogeneous blue-predominant pattern. Five of these 7 patients with inflammatory masses and blue-predominant elastographic pattern underwent surgery and malignancy consistently was excluded by histologic analysis of the surgical specimens. A heterogeneous blue-predominant elastographic pattern was observed in all pancreatic ductal adenocarcinomas, metastatic oat-cell lung cancers, pancreatic lymphoma, and pancreatic solid pseudopapillary tumors. Finally, all 6 neuroendocrine tumors consistently showed a homogeneous blue elastographic pattern. The accuracy of qualitative EUS elastography for the detection of pancreatic malignancy (including adenocarcinoma, metastasis, lymphoma, and neuroendocrine tumors) is shown in Table 2.

#### Quantitative Elastographic Analysis

Figure 1 shows the results of quantitative EUS elastography of different solid pancreatic masses as an example.

#### Strain Ratio

Healthy pancreas showed a mean strain ratio of 1.68 (95% CI, 1.59–1.78) (Figure 2). Inflammatory masses had a higher strain ratio (mean, 3.28; 95% CI, 2.61–3.96) than healthy pancreas ( $P < .001$ ), but lower than pancreatic adenocarcinoma (mean, 18.12; 95% CI, 16.03–20.21) ( $P < .001$ ). Endocrine tumors as a group presented the

highest strain ratio (mean, 52.34; 95% CI, 33.96–70.71) (Figure 2). Mean of range amplitude, as a measure of variability, for healthy pancreas was 0.39 ■ 0.30, for inflammatory masses was 0.79 ■ 0.42, for pancreatic adenocarcinoma was 2.76 ■ 1.10, and for endocrine tumors was 3.55 ■ 1.13.

Receiver operating curve analysis of strain ratio for the detection of malignancy yielded an area under the curve of 0.983 (95% CI, 0.956–1.0) (Figure 3). The accuracy of quantitative elastography for the diagnosis of malignancy, by using a strain ratio of 6.04 as a cut-off value, is shown in Table 2. With this cut-off value all malignant masses were classified correctly, whereas only one inflammatory mass and the solid pseudopapillary tumor erroneously were considered as malignant. A strain ratio of 15.41 or higher, which was shown by 36 of the 58 malignant tumors, was 100% specific for malignancy.

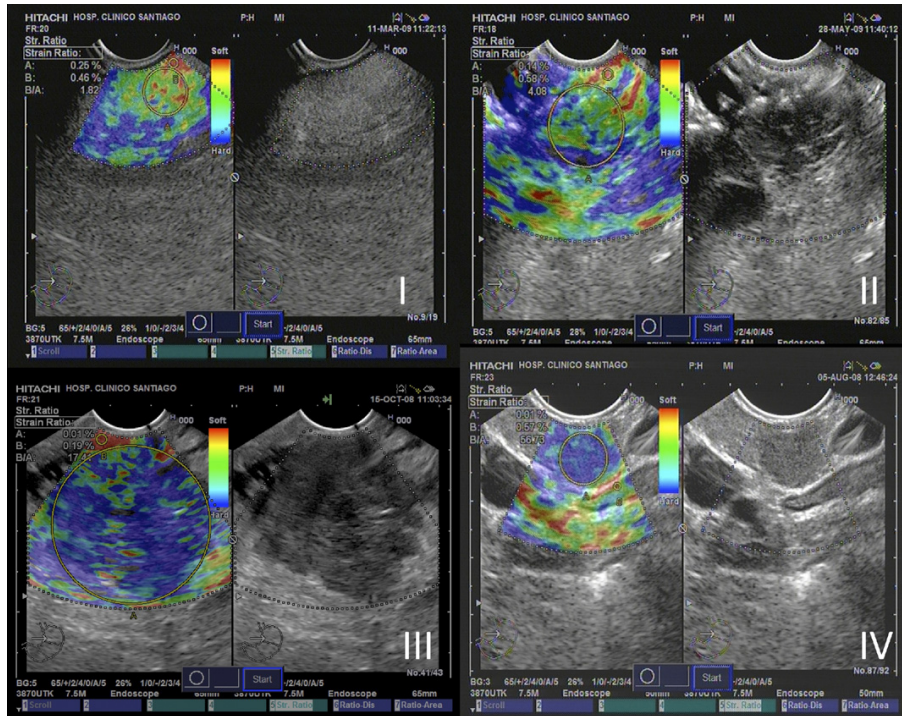
The accuracy of strain ratio for the differential diagnosis between pancreatic cancer and inflammatory mass, as well as between cancer and neuroendocrine tumor, is shown in Table 3.

#### Elasticity Value of Pancreatic Masses Area A

Healthy pancreas showed a mean elasticity value of 0.47% (95% CI, 0.38%–0.57%) (Figure 4). Inflammatory masses showed lower elasticity values (mean, 0.23%; 95% CI, 0.17%–0.29%) than healthy pancreas ( $P < .001$ ), and higher than pancreatic cancer (mean, 0.02%; 95% CI, 0.02%–0.03%) ( $P < .001$ ). Endocrine tumors as a group presented the lowest elasticity value (mean, 0.01%; 95% CI, 0.01%–0.02%) (Figure 4). Mean of range amplitude for healthy pancreas was 0.18 ■ 0.12, for inflammatory masses was 0.14 ■ 0.09, for pancreatic adenocarcinoma was 0.015 ■ 0.006, and for endocrine tumors was 0.010 ■ 0.006.

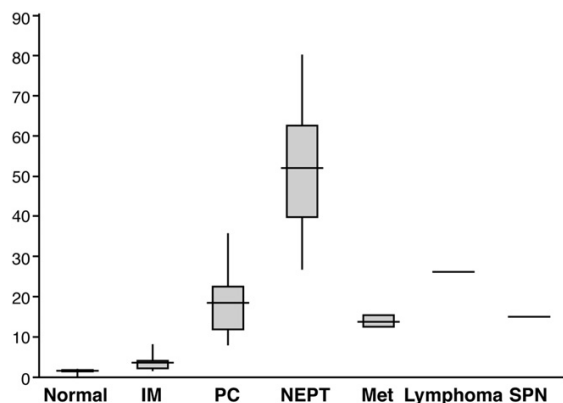
Receiver operating curve analysis of mass elasticity for the detection of malignancy yielded an area under the curve of 0.975 (95% CI, 0.944–1.0) (Figure 3). The accuracy of quantitative elastography for the diagnosis of malignancy, by using a mass elasticity value of 0.05% as a cut-off value, is shown in Table 2. With this cut-off value, every malignant mass was detected correctly, whereas only 3 inflammatory masses and the solid pseudopapil-





**Figure 1.** Quantitative EUS elastographic evaluation of (I) healthy pancreas (strain ratio, 1.82; area A, 0.25%), and 3 different pancreatic solid masses including (II) inflammatory mass (strain ratio, 4.08; area A, 0.14%); (III) pancreatic adenocarcinoma (strain ratio, 17.41; area A, 0.01%), and (IV) pancreatic neuroendocrine tumor (insulinoma) (strain ratio, 56.73; area A, 0.01%). A, area A, representative of the mass; B, soft reference area; B/A (quotient), strain ratio.

lary tumor erroneously were considered as malignant. A mass elasticity value of 0.03% or lower, which was present in 44 of the 58 malignant masses, was 100% specific for malignancy.

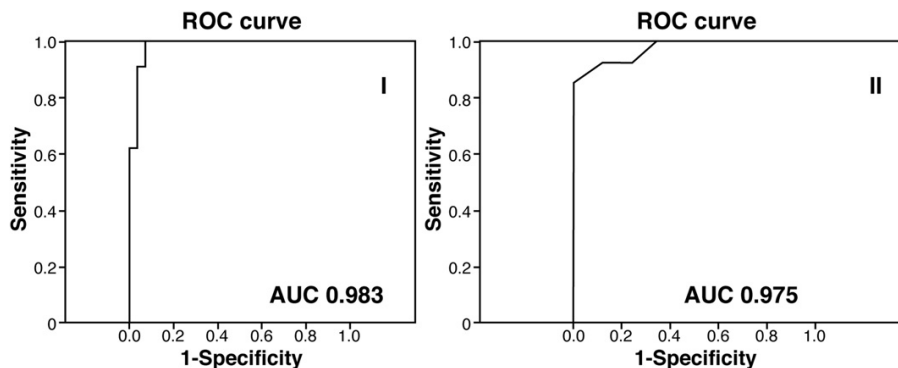


**Figure 2.** Strain ratio (quotient B/A; mean, quartiles, and 95% CI) of the different groups of solid pancreatic masses included in the study. Inflammatory mass (IM), Pancreatic cancer (PC), Neuroendocrine pancreatic tumor (NEPT), Metastasis (Met), Solid pseudopapillary neoplasm (SPN).

The accuracy of EUS elastography (area A) for the differential diagnosis between pancreatic cancer and inflammatory mass, as well as between cancer and neuroendocrine tumor, is shown in Table 3.

**Clinical Impact of Quantitative Elastography for Diagnosing Pancreatic Malignancy**

B-mode EUS and EUS-Doppler showed vascular invasion and this finding was thus strongly consistent with malignant tumor in 23 (26.7%) of the 86 pancreatic masses; quantitative EUS elastography provided only supportive information in these cases. In the remaining 63 (73.3%) pancreatic masses, EUS findings were inconclusive for malignancy. Among these 63 patients, 35 had a malignant pancreatic tumor and quantitative EUS elastography was consistent with malignancy in all of them. In fact, quantitative elastography was consistent with malignancy in all masses with malignant cytology after EUS-FNA, as well as in the 2 cases of pancreatic adenocarcinoma in which cytology initially was inconclusive for malignancy. On the other side, elastography supported the benign cytologic finding in all inflammatory masses except in one. In addition, the solid pseudopapillary tumor behaves as a malignant tumor in elastography.



**Figure 3.** Receiver operating curves (ROC) drawn to obtain the optimal cut-off point to determine malignancy for a (A) strain ratio and the (B) elasticity value.

**Discussion**

The present study provides evidence supporting quantitative EUS elastography as an accurate and useful tool for the differential diagnosis of solid pancreatic masses in a large series of consecutive patients. Quantitative EUS elastography adds important and objective information to EUS by providing a quantitative evaluation of tissue stiffness, which supports the benign or malignant nature of the disease. A cut-off point could be established for the differentiation between benign and malignant lesions. Based on these results, and by using a well-defined reference method, the benign or malignant nature of solid pancreatic masses could be defined objectively with high accuracy. A strain ratio higher than 6.04 or a mass elasticity lower than 0.05% are 100% sensitive for correctly classifying tumors as malignant, with a specificity close to 93% and 86%, respectively. In this context, a strain ratio higher than 15.41 or a mass elasticity value below 0.03% are 100% specific for malignancy. In addition, EUS elastography is helpful for differentiating pancreatic cancer from inflammatory masses (with a sensitivity of 100% and a specificity of 96%), and pancreatic cancer from neuroendocrine tumors (with a sensitivity of 100% and a specificity close to 88%).

Despite improvements in image quality and resolution, one of the major drawbacks of pancreatic EUS is its

limited ability to determine the benign or malignant nature of solid lesions. In this context, EUS may guide FNA for cytologic diagnosis.<sup>3-6</sup> EUS-FNA, however, may provide false-negative results for malignancy; it may be unfeasible because of technical problems, interposed malignant tissue, and vascular structures; and it is associated with a small, but not insignificant, morbidity.<sup>7,8</sup> In the present study, the negative predictive value of EUS-FNA for malignancy was as high as 93.3%, similar to the experience previously described by others and our own group.<sup>6,23-25</sup>

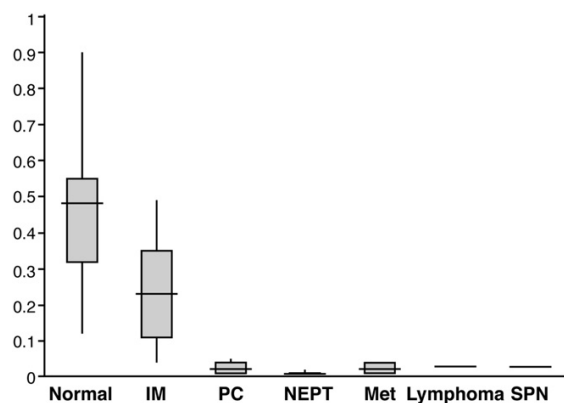
To try to overcome these limitations, most recent ultrasound image processors allow assessment and measurement of tissue stiffness.<sup>9</sup> This technique, known as elastography, allows the hardness of biological tissues to be estimated and imaged using conventional ultrasound instruments with modified software.<sup>26</sup> This principle is based on the fact that tissues are slightly distorted when a small displacement is applied externally. It is well known that some pathologic conditions, such as malignant tumors, often produce changes in the mechanical properties of the tissue. The elastic characteristics of the tissue appear to be fairly uniform throughout benign lesions. By contrast, cancer grows in a much-unorganized way, so that its elastic properties are rather heterogeneous throughout the tumor. EUS elastography recently

CLINICAL ADVANCES  
IN LIVER, PANCREAS,  
AND BILIARY TRACT

**Table 3.** Accuracy of Quantitative Elastography for the Differential Diagnosis Between Pancreatic Adenocarcinoma (n = 49) and Inflammatory Mass (n = 27), and for the Differential Diagnosis Between Adenocarcinoma (n = 49) and Neuroendocrine Tumor (n = 6)

	Pancreatic adenocarcinoma vs inflammatory mass		Neuroendocrine tumor vs pancreatic adenocarcinoma	
	Strain ratio (cut-off level, 6.04)	Elasticity of pancreatic mass (cut-off level, 0.05)	Strain ratio (cut-off level, 26.63)	Elasticity of pancreatic mass (cut-off level, 0.01)
Sensitivity	49/49 (100%; 99.0%–100%)	49/49 (100%; 99.0%–100%)	6/6 (100%; 91.7%–100%)	5/6 (83.3%; 45.2%–100%)
Specificity	26/27 (96.3%; 87.3%–100%)	24/27 (88.9%; 75.2%–100%)	43/49 (87.8%; 77.6%–100%)	30/49 (61.2%; 46.6%–75.1%)
Positive predictive value	49/50 (98.0%; 93.1%–100%)	49/52 (94.2%; 86.9%–100%)	6/12 (50.0%; 17.5%–82.5%)	5/24 (20.8%; 2.5%–39.2%)
Negative predictive value	26/26 (100%; 98.1%–100%)	24/24 (100%; 97.9%–100%)	43/43 (100%; 98.8%–100%)	30/31 (96.8%; 88.9%–100%)
Overall accuracy	75/76 (98.7%; 95.5%–100%)	73/76 (96.0%; 91.0%–100%)	49/55 (89.1%; 79.9%–98.2%)	35/55 (63.6%; 50.0%–77.3%)

NOTE. Cut-off points were selected based on receiver operating curve analysis. Percentages and 95% CIs are shown.



**Figure 4.** Elasticity value (area A: mean, quartiles, and 95% CI) of the different groups of solid pancreatic masses included in the study. Inflammatory mass (IM), Pancreatic cancer (PC), Neuroendocrine pancreatic tumor (NEPT), Metastasis (Met), Solid pseudopapillary neoplasm (SPN).

has been introduced in clinical practice for the evaluation of tissue elasticity during EUS examination of pancreatic tumors. In this setting, elasticity measurements have been reported to be useful for the differential diagnosis between benign and malignant tumors.<sup>14-19</sup>

An intrinsic limitation of qualitative elastography is that of being a subjective tool. Definition of the elastographic patterns according to predominant color, and homogeneity or heterogeneity of color distribution, is essential. In the first study published by Giovanni et al,<sup>14</sup> pancreatic masses appearing mostly blue were considered malignant, whereas other patterns were considered as benign. These investigators were able to identify correctly all pancreatic malignancies by elastography in their series, although results were counteracted by some benign masses being misclassified as malignant. In a recent multicenter study<sup>18</sup> including 121 patients with pancreatic masses, sensitivity and specificity of qualitative elastography for malignancy were 92.3% and 80%, respectively. We have recently published our results in this setting by using a similar subjective pattern classification.<sup>19</sup> In our previous series of 130 consecutive patients, diagnostic sensitivity, specificity, and overall accuracy of qualitative elastography for diagnosing malignancy were 100%, 85.5%, and 94%, respectively.<sup>19</sup> In the present study, including a different prospective cohort of patients, qualitative elastography again shows 100% sensitivity for detecting malignant tumors, with a specificity of 71.4%. Other investigators stated that chronic pancreatitis and hard tumors cannot be distinguished by elastography, but this asseveration was based on a single patient with inflammatory mass of the pancreas.<sup>16</sup>

As mentioned earlier, the main limitation of all these studies was the subjective qualitative analysis of elastographic patterns. We show in the present study the re-

sults of quantitative second-generation elastography for the differential diagnosis of solid pancreatic masses. A different quantitative analysis of elastographic images was reported by Săftoiu et al.<sup>27</sup> They used specially designed software to calculate hue histograms of each individual elastographic image. By using this technology they could differentiate malignant from benign pancreatic lesions with a diagnostic accuracy slightly lower than that obtained in the present study.

Differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis may be difficult, particularly in cases of advanced pancreatitis.<sup>28-30</sup> Accuracy of EUS in this setting may not be higher than 75%.<sup>31</sup> EUS-FNA may be of help, but even FNA appears to have a limited sensitivity for diagnosing cancer in patients with chronic pancreatitis.<sup>3</sup> EUS elastography may add some important information in this setting. Diffuse abnormalities of pancreatic parenchyma in chronic pancreatitis are not a limitation for elastography because only the solid mass under evaluation is included in the region of interest. In our experience with first-generation qualitative elastography, up to 20% of inflammatory masses are misclassified as cancer. Importantly enough, false-positive but not false-negative results for malignancy occurred. Accuracy of elastography for this differential diagnosis improves by means of the quantitative second-generation technology. In fact, in the present study just 1 inflammatory mass showed a strain ratio at the level of malignancy, compared with 7 inflammatory masses considered malignant by qualitative elastography in the same cohort of patients.

Patient selection bias was minimized in the present study by including every patient with pancreatic mass during the study period. In addition, and contrarily to some other studies,<sup>17</sup> elastography was feasible in all patients and none had to be excluded. Also, compared with other previous studies,<sup>16,17</sup> the accuracy of data reported here is supported by the inclusion of a large number of benign pancreatic masses. We also show the diagnostic value added by quantitative elastography to B-mode EUS for the differential diagnosis of solid pancreatic masses. In this context, EUS evaluation is highly suggestive of malignancy in 1 of each 4 cases and elastography provides only supportive information. EUS findings, however, are inconclusive in the remaining 75% of cases, in which quantitative elastography provides highly valuable information suggesting the benign or malignant nature of the mass. Quantitative elastography cannot be considered, however, as an alternative to EUS-guided FNA, but as an additional source of information supporting the FNA finding, mainly in cases of benign cytology. Finally, the use of a well-defined reference method for the final diagnosis of the benign or malignant nature of the lesions supports the accuracy of our results. This reference method has been used successfully in previous studies.<sup>19</sup>

The present study had some limitations. First, based on the very high sensitivity of quantitative elastography, sample size ( $n = 86$ ) allowed us to calculate diagnostic sensitivity of malignancy with a very high absolute precision (99.1%–100%). However, the specificity values are obtained with a lower precision (81.5%–100%), which may be considered as low. Second, the present study was performed in just one center, and only a highly experienced endosonographer was involved. Although in one previous study we showed the low interobserver variability of qualitative elastographic evaluation of pancreatic masses,<sup>19</sup> the present data should be confirmed in multicenter studies involving larger series of patients.

Elastography has some intrinsic limitations that have been discussed in previous studies.<sup>15–19,27</sup> Among these are the difficulty of controlling tissue compression by the EUS transducer, the motion artifacts secondary to respiratory and heart movements, and the difficulty in excluding nearby structures with very low or very high density and stiffness from the region of interest, such as the heart, major vessels, or spine. Most of these limitations can be minimized in experienced hands. To partly avoid these limitations, a stable elastographic image for 5 seconds was required in the present study for elasticity measurement, and the mean of 3 measurements from each lesion was considered as the result. Despite all these theoretical inconveniences, we found quantitative second-generation EUS elastography to be an accurate method for the evaluation of pancreatic masses.

In conclusion, based on the study of a large series of consecutive patients and by using a well-defined reference method, quantitative EUS elastography appears to be a useful tool for the characterization of solid pancreatic masses. Specific values (strain ratio and mass elasticity value) may be obtained during EUS procedures, which show an excellent sensitivity and specificity for the diagnosis of pancreatic malignancy. These results deserve further confirmation in multicenter studies.

## References

- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, et al. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:367–371.
- Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative staging and tumour resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492–501.
- Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:728–736.
- Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387–393.
- Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1386–1391.
- Iglesias-García J, Dominguez-Muñoz JE, Lozano-Leon A, et al. Impact of endoscopic-ultrasound fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007;13:289–293.
- Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690–695.
- Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadajulu S. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006;63:622–629.
- Iglesias García J, Dominguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the evaluation of pancreatic tumors. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:597–601.
- DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, et al. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc* 2008;67:610–619.
- Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341–350.
- Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DFR. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002;57:1014–1020.
- Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998;20:260–274.
- Giovannini M, Hookey LC, Bories E, et al. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006;38:344–348.
- Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography—a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:161–165.
- Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS-elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;65:971–978.
- Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy* 2008;40:910–917.
- Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009;15:1587–1593.
- Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, et al. Endoscopic ultrasound elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1101–1108.
- Frey H. Real-time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiologie* 2003;43:850–855.
- Jhala NC, Jhala DN, Chhieng DC, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. A cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol* 2003;120:351–367.
- Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993;25:555–564.
- Eloubeidi MA, Varadajulu S, Desai et al. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007;11:813–819.
- Turner BG, Cizinger S, Agarwal D, et al. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS-FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:91–98.



25. Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, Eugenya E, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the cytological diagnosis of solid pancreatic masses and clinical impact of on-site cytopathological evaluation. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl 1):A-697.
26. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, et al. Imaging of the elasticity properties of tissue—a review. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:959–977.
27. Săftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS-elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1086–1094.
28. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002;122:1631–1648.
29. Hawes RH, Zaidi S. Endoscopic ultrasonography of the pancreas. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5:61–80.
30. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:294–299.
31. Kaufman AR, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1989;35:214–219.

---

Received October 27, 2009. Accepted June 21, 2010.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Julio Iglesias-Garcia, MD, Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela, c/Choupana s/n, 15706-Santiago de Compostela, Spain. e-mail: [julio.iglesias.garcia@sergas.es](mailto:julio.iglesias.garcia@sergas.es); fax: (981) 951-365.

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

