



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

"SALVADOR ZUBIRAN"

UTILIDAD DE LA BIOPSIA TRANSENDOSCÓPICA GUIADA POR ULTRASONIDO EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A

OSCAR XAVIER HERNANDEZ RODRIGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. BRAULIO MARTINEZ BENITEZ



México, D.F.

Agosto 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubiran”

Dr. Arturo Ángeles Ángeles.
Jefe del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubiran”

Dr. Braulio Martínez Benítez
Medico Adscrito a Anatomía Patológica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubiran”
Asesor de Tesis

Dr. Oscar Xavier Hernández Rodríguez
Alumno de la especialidad en Anatomía Patológica.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubiran”

Agradecimientos

A mi asesor, compañero y amigo por su inigualable dedicación y tenacidad que hizo posible este trabajo, y por su brillante contribución en mi formación profesional.

ÍNDICE

I. Marco teórico	1
a) Antecedentes	1
b) Diagnóstico de cáncer de páncreas	2
c) Utilidad de la biopsia en el diagnóstico de cáncer de páncreas	5
d) Definición del problema	7
e) Justificación	7
f) Hipótesis	8
g) Objetivos	8
II. Material y Métodos	9
a) Diseño del estudio	9
b) Selección de pacientes	9
c) Cálculo del tamaño de muestra	10
d) Criterios de selección	10
e) Variables a medir	10
f) Análisis estadístico	11
III. Resultados	12
IV. Discusión	20
V. Conclusiones	23
VI. Figuras	24
VII. Bibliografía	27
VIII. Anexos	29

I. MARCO TEÓRICO

A) ANTECEDENTES

El cáncer de páncreas es una neoplasia relativamente frecuente con alta letalidad. En Estados Unidos es la cuarta causa mas frecuente de muerte en hombres y la quinta en mujeres. En México ocupa el sexto y séptimo lugar de mortalidad en hombre y mujeres, respectivamente (Cuadro 1) Por desgracia, sigue siendo una enfermedad prácticamente incurable (1).

Total de defunciones	30648
1 Pulmón	3592 (12%)
2 Estómago	3362 (11%)
3 Cérvix	3038 (10%)
4 Mama	1400 (4%)
5 Próstata	1390 (4%)
6 Cuerpo uterino	890 (3%)
7 Páncreas	527 (2%)
8 Leucemias	509 (2%)

Cuadro 1. Mortalidad por neoplasias malignas en México (RHNM 2001)

El cáncer de páncreas predomina de forma significativa en el sexo masculino (relación 3:1) en los grupos de menor edad, pero muestra una distribución idéntica después de los 60 años. Es frecuente en etapas tardías de la vida y la mayor incidencia se encuentra en personas de más de 60 años, aunque se puede presentar desde la tercera década de la vida (2).

Anatomía patológica

El adenocarcinoma puede afectar cualquier parte del páncreas, aunque los sitios mas frecuentes son la cabeza (60%), seguida por el cuerpo (10%) y la cola (5%). En el 25% restante, el páncreas se afecta de forma difusa. Los carcinomas de la cabeza del

páncreas tienden a ser mas pequeños que los del cuerpo y la cola, y su diseminación a los ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia es mas limitada. En gran parte, estas diferencias reflejan el diagnóstico más temprano del cáncer de cabeza, que produce obstrucción biliar e ictericia por compresión de la ampolla de Vater y el conducto colédoco (3).

En el examen macroscópico se identifica como un tumor multinodular firme, de color gris y mal delimitado, a menudo embebido en un denso estroma de tejido conectivo. Los tumores de la cabeza de páncreas pueden invadir el conducto colédoco y la pared duodenal. También pueden obstruir el conducto de Wirsung y causar atrofia del cuerpo y de la cola.

Microscópicamente, más del 90% corresponden adenocarcinoma de tipo ductal, de los cuales 75% son bien diferenciados, secretan mucinas, y estimulan un abundante depósito de colágena. El 25% restante de los cánceres que se originan a partir de los conductos y conductillos pancreáticos son carcinomas de células gigantes, carcinomas adenoescamosos y carcinomas de células pequeñas (3).

B) DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

El diagnóstico temprano del cáncer de páncreas es poco frecuente, ya que el tumor no suele producir síntomas hasta estadios avanzados. Para cuando se diagnostican, la mayoría ya han producido metástasis y la cirugía curativa es una opción exclusivamente para un número reducido de pacientes. La mitad de los enfermos muere en un plazo máximo de 6 meses después del diagnóstico, y la supervivencia global a los 5 años es inferior a 1% (4).

Los indicadores para la búsqueda de cáncer de páncreas incluyen:

- Inicio reciente de dolor abdominal o toracolumbar inexplicable sugerente de origen retroperitoneal
- Ictericia obstructiva extrahepática
- Pérdida de peso > al 10% del peso corporal
- Pancreatitis aguda después de 50 años
- Diabetes mellitus de inicio súbito después de los 50 años sin historia familiar, obesidad ni uso de esteroides.

La búsqueda de cáncer de páncreas tiene tres finalidades. Establecer el diagnóstico definitivo de neoplasia maligna (usualmente establecida por estudio histológico), determinar si la cirugía curativa es posible, y finalmente, la selección de la mejor terapéutica si la enfermedad no es resecable (2). En el estudio de pacientes con sospecha clínica de cáncer de páncreas se utilizan diversas estrategias que incluyen estudios serológicos, radiológicos, quirúrgicos y patológicos.

Estudios serológicos

La biometría hemática completa suele mostrar anemia normocítica, normocrómica, y la velocidad de sedimentación globular y niveles de proteína C reactiva pueden estar elevados. Los niveles de albúmina están reducidos en enfermedad avanzada, y las pruebas de funcionamiento hepático pueden mostrar evidencia de obstrucción de vía biliar extrahepática. Frecuentemente se elevan diversos marcadores serológicos, estos incluyen: enzimas normalmente presentes (amilasa, lipasa, ribonucleasa pancreática), hormonas/péptidos ectópicos y antígenos relacionados con tumores (antígeno carcinoembrionario [CEA], antígeno oncofetal pancreático, antígeno de carbohidrato 19-9 [CA19-9], antígeno asociado a cáncer de páncreas [PCAA] y antígeno de carbohidrato 50

[CA50]. Los antígenos relacionados con tumores ofrecen la mejor opción para el diagnóstico y seguimiento de cáncer de páncreas, pero se encuentran elevados en enfermedad avanzada, no así en enfermedad temprana. La combinación de estos marcadores tiene poca ventaja sobre las mediciones individuales de los mismos, la diferenciación absoluta de pancreatitis crónica o alguna otra neoplasia maligna del aparato digestivo es insuficiente y no hay ningún método serológico directo disponible para el diagnóstico definitivo. En dos estudios, utilizaron la combinación de niveles de CA 19-9 con ultrasonido (USG) y tomografía computarizada (TC) para la búsqueda de tumores pancreáticos menores de 3 cm de diámetro (5,6). Los resultados no fueron concluyentes, un estudio mostró niveles elevados de CA 19-9 en 13 de 14 pacientes y en 1 de 8 en el segundo. Ningún antígeno relacionado a tumores puede establecer el diagnóstico definitivo de cáncer de páncreas debido a la baja sensibilidad y especificidad, por lo que son necesarios otros métodos diagnósticos.

Estudios radiológicos

Las mejoras recientes en los estudios no invasivos de imagen han aumentado la habilidad para diagnosticar y seleccionar el tratamiento adecuado para los pacientes con cáncer de páncreas. Estos métodos han reemplazado a la laparotomía diagnóstica, salvo en aquellos casos en donde la decisión de resecar aun no está definida con certeza (8).

Las principales modalidades diagnósticas de imagen para el diagnóstico son el USG percutáneo, la TC, la resonancia magnética nuclear (RMN), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la colangiografía percutánea transhepática y el USG endoscópico (8-10).

Laparoscopia

Esta técnica es poco utilizada en la actualidad debido a los estudios de imagen modernos, sin embargo permanece como modalidad diagnóstica en caso de pacientes con implantes en cavidad abdominal. Algunos centros consideran que la laparoscopia, en conjunto con el ultrasonido laparoscópico, podrían reemplazar algunos métodos de imagen, sin embargo no es común esa práctica (11-12).

El problema con el cáncer de páncreas es que ninguna técnica de imagen es altamente sensible y a la vez específica. Por lo tanto, en ocasiones, las decisiones diagnósticas y terapéuticas son tomadas en base a la experiencia. En la práctica, la enfermedad se presenta en estadios avanzados y el tratamiento frecuentemente es paliativo.

C) UTILIDAD DE LA BIOPSIA EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS

La biopsia por aspiración de páncreas es uno de los avances más importantes en el diagnóstico de pacientes con tumores pancreáticos. Cuando los hallazgos por imagen muestran un tumor irreseccable o enfermedad metastásica, la biopsia por aspiración percutánea guiada por TC o por USG se indica para confirmación histológica, a menos que se considere realizar un procedimiento quirúrgico paliativo. La biopsia guiada por TC se ha utilizado por más de 20 años y ha mostrado ser un procedimiento seguro, reproducible, con buena sensibilidad. Sin embargo, está asociada con el riesgo de siembra de células neoplásicas en la cavidad peritoneal y en la piel, complicación que se evita con biopsia endoscópica guiada por ultrasonido. Con la mayor disponibilidad de este procedimiento, es necesario obtener material citológico y/o biopsias endoscópicas guiadas por ultrasonido como estrategia diagnóstica antes del evento quirúrgico (13).

Citología y biopsia percutánea.

Las técnicas radiológicas para obtener especímenes citológicos por aspiración o especímenes histológicos por tru cut, se pueden obtener por USG y TC. La sensibilidad puede ser superior a 70 % y la especificidad puede alcanzar hasta el 100%. El éxito depende de la habilidad del médico, además de factores como el tamaño tumoral, grado de diferenciación y cantidad de necrosis (14).

Las complicaciones oscilan entre 2 y 3% de los pacientes, siendo mas frecuentes la pancreatitis aguda y hemorragia.

Debe recordarse que todos los procedimientos radiológicos, así como los procedimientos quirúrgicos son operador y equipo dependientes, por lo que los resultados o experiencia de cada institución debe ser evaluada de forma individual y no debe generalizarse.

No hay ninguna característica radiológica patognomónica para el diagnóstico de cáncer de páncreas y la confirmación histológica es casi obligatoria.

Biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido

Biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido es un procedimiento diagnóstico utilizado desde 1992 en Estados Unidos y países Europeos (15) para determinar la naturaleza de tumores del tracto gastrointestinal, aunque poco empleado en tumores pancreáticos; sin embargo en años recientes se ha utilizado en enfermedades de la encrucijada pancreatobiliar sobre todo en países orientales en donde se ha demostrado que es un método muy útil y seguro para la obtención de tejido en el diagnóstico de tumores (16) incluso lesiones pequeñas difíciles de localizar con los métodos tradicionales (biopsia por punción percutánea) evitando además la diseminación peritoneal, obteniendo tasas de sensibilidad y especificidad que varían de un 75-100 %, con nulas o escasas

complicaciones reportadas relacionadas al procedimiento, siendo las más comunes la pancreatitis aguda y hemorragias, aunque en un porcentaje muy bajo (1-2%) (17).

La ventaja como método de recolección de tejido para la evaluación diagnóstica se debe principalmente a la dualidad de la muestra, que permite la evaluación de características tanto citológicas como arquitecturales haciendo de esta forma un método con mejores resultados de sensibilidad y especificidad diagnóstica comparados con procedimientos que solo permiten el estudio citológico de la neoplasia en estudio (BAAF).

D) DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente para el diagnóstico de cáncer de páncreas se requiere de varios métodos diagnósticos que incluyen USG, TC, RMN y CPRE. Lo anterior conlleva un retraso importante en el diagnóstico, además que ninguno de los métodos son ideales y definitivos para el diagnóstico de cáncer de páncreas, por lo que se requiere de confirmación histológica en la mayoría de los casos. La biopsia endoscópica guiada por ultrasonido parece ser un método ideal para el diagnóstico confirmatorio de cáncer de páncreas.

E) JUSTIFICACIÓN

La biopsia endoscópica guiada por ultrasonido de páncreas es uno de los avances más importantes en el diagnóstico de pacientes con tumores pancreáticos. La evaluación de esta, como prueba diagnóstica, permitirá conocer la utilidad en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos. Además permitirá evaluar los potenciales complicaciones del procedimiento.

F) HIPÓTESIS

Hipótesis de nulidad

La biopsia por aspiración guiada por ultrasonido no es útil para el diagnóstico de cáncer de páncreas. Utilidad se entiende aquí como sensibilidad y especificidad de por lo menos 90% y 95%, respectivamente.

Hipótesis alterna

La biopsia por aspiración guiada por ultrasonido es útil para el diagnóstico de cáncer de páncreas, con sensibilidad y especificidad superiores al 90% y 95%, respectivamente.

G) OBJETIVOS

Primario

Determinar si el uso de la biopsia por aspiración guiada por ultrasonido es útil para el diagnóstico de cáncer de páncreas en función de sensibilidad y especificidad, así como determinación de valores predictivos positivos y negativos, al correlacionar los resultados con los métodos de imagen y quirúrgicos.

Secundarios

Evaluar los cambios histológicos y citológicos útiles para el diagnóstico de cáncer de páncreas.

Evaluar las complicaciones de la biopsia por aspiración guiada por ultrasonido de páncreas.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

A) DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo, ambilectivo.

B) SELECCIÓN DE PACIENTES

A todos los pacientes consecutivos que acudieron al servicio de endoscopia del INCMNSZ en el transcurso de 1 año (julio 2005-junio 2006) con cuadro clínico compatible de cáncer de páncreas y que se les realizó biopsia transendoscópica por aspiración guiada por ultrasonido con fines diagnósticos. Cuadro clínico compatible se definió como paciente con uno o más de los siguientes datos: Inicio reciente de dolor abdominal o toracolumbar inexplicable sugerente de origen retroperitoneal, ictericia obstructiva extrahepática, pérdida de peso > al 10% del peso corporal, pancreatitis aguda después de 50 años, diabetes mellitus de inicio súbito después de los 50 años (sin historia familiar, obesidad ni uso de esteroides).

Después de obtenidas las biopsias por ultrasonido transendoscópico, se procesaron de forma convencional en el Departamento de Patología. Brevemente, después de fijación en formaldehído al 10%, se deshidrataron progresivamente con alcohol al 70, 80, 90 y 100%, se aclararon con xilol y se infiltraron con parafina, se realizaron 3 cortes seriados a 5 µm y se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Se revisaron 50 biopsias transendoscópicas guiadas por ultrasonido y se evaluaron por dos patólogos en forma independiente y cegada al diagnóstico radiológico y evolución clínica, siguiendo los parámetros establecidos en el anexo 1. Adicionalmente se diagnosticaron en las categorías benigno, maligno y atípico no concluyente para malignidad.

C) CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se evaluaron las biopsias tomadas de forma consecutiva en el lapso de un año. En ese periodo se evaluaron las biopsias de 50 pacientes.

D) CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Inclusión

Pacientes adultos, de cualquier sexo, que acudieron al servicio de endoscopia del INCMNSZ con cuadro clínico sugerente de cáncer de páncreas, que sean sometidos a biopsia transendoscópica de páncreas guiada por ultrasonido.

b) Exclusión

Biopsias con material inadecuado o insuficiente para diagnóstico.

c) Eliminación

Pacientes cuyo expediente clínico o seguimiento sea inferior a seis meses.

E) VARIABLES A MEDIR

Datos demográficos: edad, género, fecha de diagnóstico.

Datos clínicos: Dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso, tiempo de duración de los síntomas.

Datos de laboratorio: Biometría hemática (hemoglobina sérica, hematocrito sérico, leucocitos séricos), albúmina sérica, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina e INR, colesterol total.

Exámenes de gabinete: USG de hígado-vías biliares, TC, RMN y/o CPRE.

Características histológicas: se dividieron en cuatro, dependiendo de las características a evaluar:

Características generales: material hipercelular, disminución de epitelio acinar. epitelio ductal normal.

Patrón morfológico: glándulas irregulares, glándulas incompletas, glándulas cribiformes grupos sólidos, células individuales (sueltas).

Citología: nucleomegalia, alteración en el patrón de la cromatina, aumento de relación núcleo/citoplasma, pleomorfismo nuclear, irregularidad en membrana nuclear, pseudoinclusiones nucleares/núcleo vesicular, sobreposición nuclear, multinucleación, mitosis, nucleolo, pérdida de la polaridad, células productoras de moco, canibalismo, diferenciación fusiforme, diferenciación adenoescamosa, diferenciación endocrina.

Otros: necrosis isquémica/tumoral, necrosis grasa, inflamación aguda, fibrosis/desmoplasia, glándulas adyacentes a vasos, invasión neural, invasión vascular.

(ver anexo 1).

F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se resumieron en términos de medias y rangos. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y prevalencia.

III. RESULTADOS

La evaluación de las 50 biopsias mostró 30 casos en la categoría de “maligno” (adenocarcinoma). Las 20 biopsias restantes se clasificaron en: Benigno (9), Cambios atípicos no concluyentes para malignidad (3), material insuficiente (6), linfoma (1) y bazo intrapancreático (1). Los casos en las categorías de “material insuficiente”, “linfoma” y “bazo intrapancreáticos” se eliminaron del estudio. Las características clínicas y de laboratorio e imagen se resumen en el cuadro II. Los cambios morfológicos se enlistan en los cuadros III-V.

CUADRO I. Características clínicas, de laboratorio y radiológicas.

	Benigno n=9	Atipico n=3	Maligno n=30
Características clínicas			
Edad (años)	56 (23-75)	74 (71-79)	65 (42-87)
Sexo (relación F-M)	1.25 :1	3:1	1.5 : 1
Tiempo de sintomatología (meses)	1.5 (2-12)	8 (2-28)	6 (2-24)
Signos y síntomas			
Dolor abdominal	55 %	66 %	53 %
Ictericia	11%	100 %	50 %
Perdida de peso	11%	66 %	36 %
Diabetes mellitus	22 %	0 %	13 %
Datos de laboratorio			
Hemoglobina (mg/dL)	12.7 (6.5-16.2)	10.3 (9.2-12.3)	12 (8.4-14.2)
Hematocrito (%)	38 (19-47)	33 (31-37)	35 (25-41)
Leucocitos	9 (5-18)	13.3 (10-18)	13.2 (5.5-55)
Albumina (mg/dL)	2.9 (2.2-3.4)	2.2 (2.1-3.1)	1.84 (0.98-3.7)
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	237 (59-549)	224 (134-387)	437.2 (92-790)
Bilirrubinas totales (mg/dL)	1.7(1.2-5.1)	5.6 (0.68-14.3)	9.4 (1.2-26.8)
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.5 (0.8-3.2)	3.2 (.45-8)	6.1 (1-18.5)
TP	14.2 (9.6-28.5)	12.5 (11.1-13.4)	12.3 (9-24)
TPT	46 (27-110)	38 (31-45)	32.3 (26.1-78.4)
INR	1.38 (0.8-1.2)	1.1 (1-1.2)	1.4 (0.8-2.5)
Colesterol (mg/dL)	173 (78-272)	147 (113-182)	226 (77-496)
Examen de gabinete			
	n (%)	n (%)	n (%)
Lesion solida	2(22)	3 (100)	3 (100)
Lesion quistica	0(0)	0 (0)	0 (0)
Lesion solida/quistica	7 (77)	0 (0)	0 (0)
Tamaño de la lesion (cm)	3.03 (2.2-4.1)	2.5 (1.1-3.2)	3.6 cm (1.1-6)

CUADRO II. Cambios morfológicos de casos diagnosticados en la categoría de “maligno” (n=30).

	n(%)	1+ n (%)	2+ n (%)	3+ n (%)
<i>Patrón morfológico</i>				
Glándulas irregulares	19 (63)	12 (40)	5 (16)	2 (6)
Glándulas incompletas	19 (63)	7 (23)	7 (23)	5 (16)
Glándulas cribiformes	10 (33)	7 (23)	2 (6)	1 (3)
Grupos sólidos	4 (13)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
<i>Citología</i>				
Nucleomegalia	30 (100)	9 (30)	13 (43)	8 (26)
Alteración en el patrón de la cromatina	30 (100)	5 (16)	18 (60)	7 (23)
Aumento de relación núcleo citoplasma	30 (100)	5 (16)	16 (53)	9 (30)
Pleomorfismo nuclear	30 (100)	11 (36)	13 (43)	6 (20)
Material hipercelular	30 (100)	15 (50)	7 (23)	13(43)
Disminución o ausencia de epitelio acinar	30 (100)	2 (6)	1 (3)	27 (90)
Irregularidad en membrana nuclear	30 (100)	6 (20)	16 (53)	8 (26)
Nucleolo	29 (96)	17 (56)	8 (26)	4 (13)
Células sueltas	29 (96)	12 (40)	13 (43)	4 (13)
Necrosis	25 (83)	8 (26)	10 (33)	7 (23)
Pérdida de la polaridad	24 (80)	13 (43)	6 (20)	5 (16)
Células productoras de moco	23 (76)	13 (43)	7 (23)	3 (10)
Pseudoinclusiones nucleares/núcleo vesicular.	19 (63)	16 (53)	3 (10)	0 (0)
Sobreposición nuclear	13 (43)	10 (33)	2 (6)	1 (3)
Mitosis	12 (40)	10 (33)	2 (6)	0 (0)
Multinucleación	6 (20)	5 (16)	1 (3)	0 (0)
<i>Otros</i>				
Canibalismo	7 (23)	7 (23)	0 (0)	0 (0)
Desmoplasia	4 (13)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
Cambios mucinosos	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Componente fusiforme	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Diferenciación adenoescamosa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diferenciación endocrina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glándulas adyacentes a vasos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión neural	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión vascular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamación aguda	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)
Necrosis grasa	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)
Epitelio ductal normal.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CUADRO III. Cambios morfológicos en casos diagnosticados como “Cambios atípicos no concluyentes para malignidad” (n=3)

	n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)	3+ n (%)
<i>Patrón morfológico</i>				
Glándulas irregulares	1 (33)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Glándulas incompletas	2 (66)	2 (66)	0 (0)	0 (0)
Glándulas cribiformes	1 (33)	1 (33)	0 (0)	0 (0)
Grupos sólidos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Citología</i>				
Nucleomegalia	3 (100)	2 (66)	1 (33)	0 (0)
Alteración en el patrón de la cromatina	3 (100)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Aumento de relación núcleo citoplasma	3 (100)	2 (66)	1 (33)	0 (0)
Pleomorfismo nuclear	3 (100)	2 (66)	1 (33)	0 (0)
Material hipercelular	3 (100)	1 (33)	2 (66)	0 (0)
Disminución o ausencia de epitelio acinar	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Irregularidad en membrana nuclear	3 (100)	2 (66)	1 (33)	0 (0)
Nucleolo	3 (100)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Células sueltas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Necrosis	1 (33)	1 (33)	0 (0)	0 (0)
Pérdida de la polaridad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Células productoras de moco	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pseudoinclusiones nucleares/núcleo vesicular.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobreposición nuclear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mitosis	1 (33)	0 (0)	1 (33)	0 (0)
Multinucleación	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Otros</i>				
Canibalismo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desmoplasia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cambios mucinosos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Componente fusiforme	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diferenciación adenoescamosa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diferenciación endocrina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glándulas adyacentes a vasos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión neural	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión vascular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamación aguda	3 (100)	1 (33)	1 (33)	1 (33)
Necrosis grasa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epitelio ductal normal.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CUADRO IV. Cambios morfológicos en casos diagnosticados en la categoría de “benigno” (n=9)

<i>Patrón morfológico</i>	n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)	3+ n (%)
Glándulas irregulares	2 (22)	2 (22)	0 (0)	0 (0)
Glándulas incompletas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glándulas cribiformes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grupos sólidos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Citología</i>				
Nucleomegalia	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
Alteración en el patrón de la cromatina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de relación núcleo citoplasma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pleomorfismo nuclear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Material hipercelular	9 (100)	4 (44)	5 (55)	0 (0)
Disminución o ausencia de epitelio acinar	9 (100)	2 (22)	0 (0)	7 (77)
Irregularidad en membrana nuclear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nucléolo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Células sueltas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Necrosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pérdida de la polaridad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Células productoras de moco	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
pseudoinclusiones nuclearea/núcleo vesicular.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobreposición nuclear	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
Mitosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Multinucleación	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0 (0)
<i>Otros</i>				
Canibalismo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desmoplasia	1 (11)	0 (0)	1 (11)	0 (0)
Cambios mucinosos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Componente fusiforme	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diferenciación adenoescamosa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diferenciación endocrina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glándulas adyacentes a vasos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión neural	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión vascular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamacion aguda	3 (33)	0 (0)	3 (33)	0 (0)
Necrosis grasa	5 (55)	1 (11)	3 (33)	1 (11)
Epitelio ductal normal.	9 (100)	4 (44)	3 (33)	2 (22)

Determinación de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y prevalencia entre las categorías de “maligno y benigno”

		Carcinoma		
		SI	NO	
B i o p s i a	(+)	30 a	0 b	30
	(-)	2 c	7 d	9
		32	7	39

$$S = a/a+c = 30/30+2 = 30/32 = 0.93 = 93 \%$$

$$E = d/b+d = 7/0+7 = 7/7 = 1 = 100 \%$$

$$VP (+) = a/a+b = 30/30 + 0 = 30/30 = 1 = 100 \%$$

$$VP (-) = d/c+d = 7/2 + 7 = 7/9 = 0.77 = 77 \%$$

$$Prevalencia = a+c/a+b+c+d = 0.82 = 82\%$$

En los casos diagnosticados como “maligno” (n=30) se corroboró el diagnóstico de adenocarcinoma con la pieza quirúrgica (producto de resección de Whipple), por evolución clínica y/o imagenología y en cuyos casos no fue posible la resección quirúrgica, por la presencia de metástasis confirmada por biopsias. Cinco de las características citológicas analizadas en esta categoría (nucleomegalia, alteración en el patrón de la cromatina, aumento de relación núcleo citoplasma, pleomorfismo nuclear, irregularidad en membrana nuclear) se presentaron en el 100 % de los casos, mientras que éstas mismas características no se encontraron (a excepción de nucleomegalia en un caso) en los casos de la categoría diagnóstica “benigno”. Otras características se

presentaron en un alto porcentaje (nucleolo, células sueltas neoplásicas, necrosis, pérdida de la polaridad) de los casos de carcinoma (Cuadro VI) (figuras 1 y 2).

Tres de los criterios (pseudoinclusiones nucleares/núcleo vesicular, células productoras de moco, canibalismo) se presentaron en frecuentemente en los casos de adenocarcinoma. Otros dos parámetros (glándulas irregulares, glándulas incompletas) encontrados en más de la mitad de los casos de carcinoma, pueden sugerir fuertemente el diagnóstico de malignidad. La fibrosis se encontró en un porcentaje similar en todas las categorías (figura 3 y 4). El componente fusiforme que solo se presentó en uno de los casos diagnosticados como malignos y en ninguna otra categoría diagnóstica.

Los casos diagnosticados como “cambios atípicos no concluyentes para neoplasia” se correlacionaron con las piezas quirúrgicas (producto de Whipple) en las que se identificaron adenocarcinoma, dos localizado en el ámpula de Vater y uno localizado en el colédoco intrapancreático. Es de notar que en esta categoría diagnóstica se observaron muchas características de carcinoma (nucleomegalia, alteración en el patrón de la cromatina, aumento de relación núcleo citoplasma, pleomorfismo nuclear, material hiper celular, disminución o ausencia de epitelio acinar, irregularidad en membrana nuclear, nucleolo) (Cuadro VI), sin embargo, se identificó intenso infiltrado inflamatorio de tipo neutrofílico en el epitelio en los tres casos, lo cual dificultó la interpretación de la biopsia (figura 5).

En el seguimiento de los casos diagnosticados en la categoría de “Benignos”, dos tuvieron carcinoma diagnosticados por medio de biopsia a cielo abierto a pesar de que en las biopsias prevalecían elementos epiteliales normales. Un caso de éstos presentó nucleolo y sobreposición nuclear y el otro caso solo presentó multinucleación (Cuadro IV).

Un caso en el que predominó la necrosis grasa se diagnosticó en su seguimiento carcinoma renal de células claras. Un caso con abundante necrosis grasa se diagnosticó como pancreatitis aguda necrosante. Un caso que presentó desmoplasia se diagnosticó pancreatitis crónica. El resto de los casos (4) correspondieron a pancreatitis aguda (Cuadro VI).

La necrosis coagulativa se presentó en 83 % de los casos de carcinoma y en ninguno de los benignos, mientras que la necrosis grasa, en general, se encontró en procesos benignos (figura 6).

Ningún paciente presentó complicaciones ocasionados por el procedimiento de toma de biopsia, lo que hace a éste método un estudio bastante seguro para el paciente y una opción diagnóstica de gran utilidad para el patólogo.

CUADRO V. Comparación morfológica entre las categorías diagnósticas.

Cambios morfológicos en biopsias transendoscopias guiadas por USG de pancreas

<u><i>Patrón morfológico</i></u>	benigno n=9 (%)	atipico n=3 (%)	maligno n=30 (%)
Glándulas irregulares	2 (22)	1 (33)	19 (63)
Glándulas incompletas	0 (0)	2 (66)	19 (63)
Glándulas cribiformes	0 (0)	1 (33)	10 (33)
Grupos sólidos	0 (0)	0 (0)	4 (13)
<u><i>Citología</i></u>			
Nucleomegalia	1 (11)	3 (100)	30 (100)
Alteración en el patrón de la cromatina	0 (0)	3 (100)	30 (100)
Aumento de relación núcleo/citoplasma	0 (0)	3 (100)	30 (100)
Pleomorfismo nuclear	0 (0)	3 (100)	30 (100)
Material hipercelular	9 (100)	3 (100)	30 (100)
Disminución de epitelio acinar	9 (100)	3 (100)	30 (100)
Irregularidad en membrana nuclear	0 (0)	3 (100)	30 (100)
Nucleolo	0 (0)	3 (100)	29 (96)
Células individuales (sueltas)	0 (0)	0 (0)	29 (96)
Necrosis isquémica/tumoral	0 (0)	1 (33)	25 (83)
Pérdida de la polaridad	0 (0)	0 (0)	24 (80)
Células productoras de moco	0 (0)	0 (0)	23 (76)
Pseudoinclusiones nucleares/núcleo vesicular	0 (0)	0 (0)	19 (63)
Sobreposición nuclear	1 (11)	0 (0)	13 (43)
Mitosis	0 (0)	1 (33)	12 (40)
Multinucleación	1 (11)	0 (0)	6 (20)
<u><i>Otros</i></u>			
Canibalismo	0 (0)	0 (0)	7 (23)
Fibrosis/Desmoplasia	1 (11)	0 (0)	4 (13)
Cambios mucinosos	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Diferenciación fusiforme	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Diferenciación adenoescamosa	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diferenciación endocrina	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glándulas adyacentes a vasos	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión neural	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Invasión vascular	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflamación aguda	3 (33)	3 (100)	0 (0)
Necrosis grasa	5 (55)	0 (0)	0 (0)
Epitelio ductal normal	9 (100)	0 (0)	0 (0)

IV. DISCUSIÓN

La evaluación de las biopsias mostró 30 casos de adenocarcinoma, 3 con cambios atípicos y 9 negativos a malignidad. Seis de los casos fueron eliminados por presentar material inadecuado para diagnóstico, lo que corresponde al 11% de todos los casos. La utilidad de la biopsia transendoscópica es inicialmente en el diagnóstico de cáncer de páncreas, además fue útil para identificar un caso con linfoma y un caso de bazo intrapancreático, ambas situaciones poco frecuentes en estos sitios anatómicos.

En la evaluación de la prueba como método diagnóstico, mostró que la biopsia transendoscópica tiene sensibilidad de 93%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 77%. Esto significa que el paciente tiene 93% de probabilidad de que la biopsia muestre cáncer dado que si tiene cáncer, 100% de que la biopsia sea negativa dado que no tiene cáncer, 100% de que tenga cáncer dado que la biopsia es positiva y 77% de que no tenga cáncer dado que la biopsia es negativa. El valor predictivo negativo se influyó por dos situaciones. La primera se debe a error de muestreo de la lesión, más que a una interpretación histopatológica errónea, debido a que en los casos en los que se confirmó el diagnóstico de carcinoma con biopsia por laparotomía, en la biopsia transendoscópica inicial solo tenían epitelio ductal normal. El segundo punto es que la prevalencia de la enfermedad es muy alta debido a que los pacientes a quienes se les realiza este procedimiento diagnóstico están seleccionados con alta sospecha clínica de encontrar una neoplasia maligna. Esto a su vez influye sobre el valor predictivo positivo el cual es de 100%.

En los casos estudiados, el estándar de oro fueron: el diagnóstico definitivo en la pieza quirúrgica/biopsia, evolución clínica y/o estudio de imagen en casos de tumores irresecables y/o metastásicos. Los parámetros morfológicos de mayor utilidad fueron:

nucleomegalia, alteración en el patrón de la cromatina, aumento de relación núcleo citoplasma, pleomorfismo nuclear, irregularidad en membrana nuclear, los cuales se presentaron en el 100 % de los casos con carcinoma, mientras que éstas mismas características no se encontraron (a excepción de nucleomegalia en un caso) en los casos de la categoría diagnóstica “benigno” por lo que ante la presencia de estas características favorece fuertemente el diagnóstico de carcinoma. Otras características se presentaron en alto porcentaje (nucleolo, células sueltas neoplásicas, necrosis, pérdida de la polaridad) de los casos, por lo cual su hallazgo orienta a favor del diagnóstico de carcinoma. Tres de los criterios (pseudoinclusiones nucleares/núcleo vesicular, células productoras de moco, canibalismo) que se presentaron en un porcentaje no tan despreciable de los casos, no asegura el diagnóstico de carcinoma, sin embargo, dado que se encontraron únicamente en la categoría diagnóstica de “maligno” su presencia hace inclinar hacia la sospecha de carcinoma, aunque su ausencia no lo descarta. Otros dos parámetros (glándulas irregulares, glándulas incompletas) encontrados en más de la mitad de los casos pueden sugerir fuertemente el diagnóstico de carcinoma, sin embargo, con estos hay que tener precaución ya que se encontraron en las demás categorías diagnósticas aunque en un porcentaje menor. La fibrosis mostró poca utilidad en la distinción entre las categorías de “maligno” y “benigno” debido a que se presentaron en un porcentaje muy semejante. El componente fusiforme/sarcomatoide solo se presentó en uno de los casos diagnosticados como malignos y en ninguna otra categoría diagnóstica, este cambio es importante, porque aunque se presentó solo en un caso, se asoció con pleomorfismo y mitosis anormales, en el contexto de un carcinoma con diferenciación sarcomatoide.

Los casos diagnosticados como “cambios atípicos no concluyentes para neoplasia” se correlacionaron con las piezas quirúrgicas en las que se identificaron adenocarcinoma, dos localizado en el ámpula de Vater y uno localizado en el colédoco intrapancreático. Es

de notar que en esta categoría diagnóstica se observaron muchas características de carcinoma (nucleomegalia, alteración en el patrón de la cromatina, aumento de relación núcleo citoplasma, pleomorfismo nuclear, material hipercelular, disminución o ausencia de epitelio acinar, irregularidad en membrana nuclear, nucleolo), sin embargo, enmascarada por la presencia de infiltrado inflamatorio agudo en diferente grado, que por sí mismo produce cambios atípicos (regenerativos) celulares; es aquí donde radica la dificultad diagnóstica ya que no permite hacer un diagnóstico categórico de carcinoma.

En el seguimiento de los casos diagnosticados en la categoría de “benignos”, dos tuvieron carcinoma diagnosticados por medio de biopsia a cielo abierto a pesar de que en las biopsias prevalecían elementos epiteliales normales lo que traduce un problema de muestreo de la neoplasia más que de interpretación histológica; un caso de éstos presentó nucleolo y sobreposición nuclear y el otro caso solo presentó multinucleación. Un caso en el que predominó la necrosis grasa se diagnosticó en su seguimiento carcinoma renal de células claras. Un caso con abundante necrosis grasa se diagnosticó como pancreatitis aguda necrosante. Un caso que presentó desmoplasia se diagnosticó pancreatitis crónica. El resto de los casos (4) correspondieron a pancreatitis aguda. Es importante identificar el tipo de necrosis presentes en las biopsias, ya que la presencia de necrosis coagulativa sugiere fuertemente carcinoma (83 % de frecuencia en los casos de carcinoma del presente trabajo), mientras que otro tipo de necrosis como de tipo necrosis grasa sugiere más un proceso no neoplásico.

V. CONCLUSIONES

La biopsia transendoscópica de páncreas guiada por USG es un método diagnóstico con complicaciones escasas o nulas. Los cambios morfológicos para diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas tienen sensibilidad de 93%, especificidad de 100%, VP+ de 100% y VP- de 77%, por lo que es una prueba diagnóstica útil.

Se identificaron características morfológicas de gran utilidad para el diagnóstico de carcinoma ya que se presentaron en todos los casos diagnosticados como malignos, algunos otros que se presentaron en menor proporción que sugieren fuertemente carcinoma, y otros pocos que se observaron en un pequeño porcentaje que hacen sospechar el diagnóstico de carcinoma debido a que solo se encontraron en los casos de categoría diagnóstica "maligno", pero que su ausencia no lo descarta.

La biopsia transendoscópica de páncreas guiada por USG es un método diagnóstico seguro y útil en el estudio de pacientes con sospecha clínica y radiológica de cáncer de páncreas.

VI. Figuras

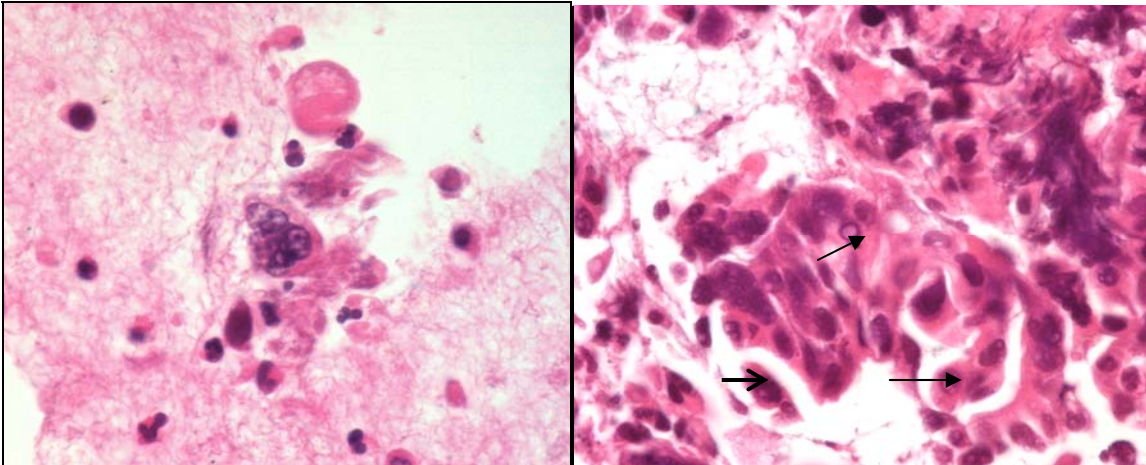


Figura 1. Adenocarcinoma de páncreas. A la izquierda se identifica una célula neoplásica pleomórfica, multinucleada, con nucleolo prominente y sin cohesividad, en un fondo con necrosis coagulativa. A la derecha se observan 2 glándulas irregulares con pleomorfismo nuclear prominente, irregularidad en la membrana nuclear, distribución anormal de la cromatina, pseudoinclusiones nucleares (flechas cerradas), células sueltas (flecha abierta).

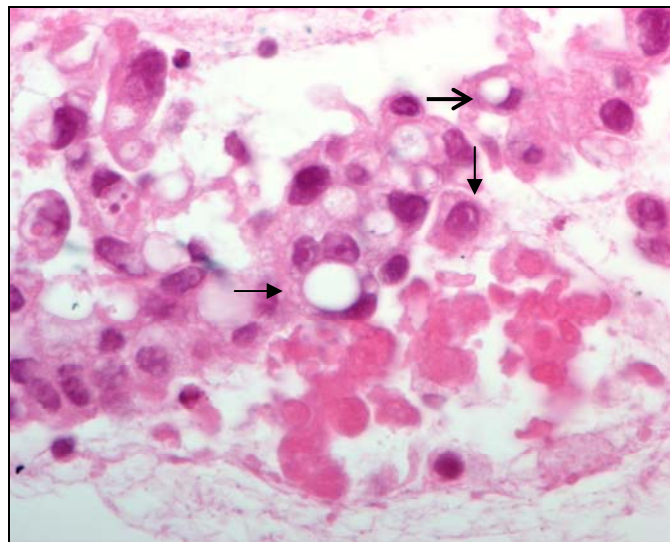


Figura 2. Adenocarcinoma de páncreas. Se identifican células neoplásicas con nucleolo eosinófilo prominente (flechas cerradas) y células con vacuolas citoplásmicas (flecha abierta).

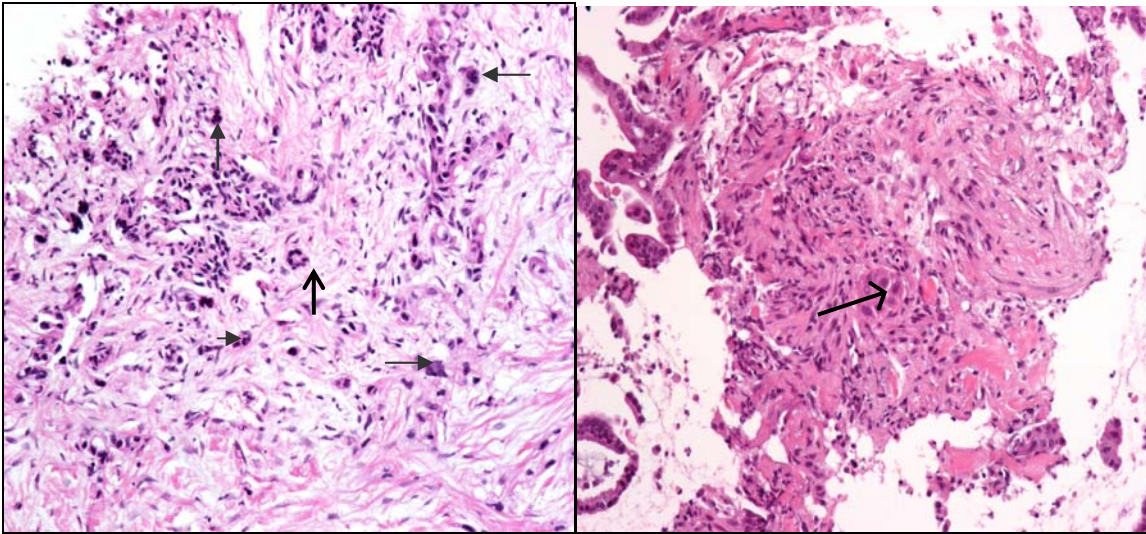


Figura 3. Adenocarcinoma de páncreas. Células neoplásicas (flechas cerradas) y glándulas neoplásicas irregulares (flechas abiertas) rodeadas de reacción desmoplásica

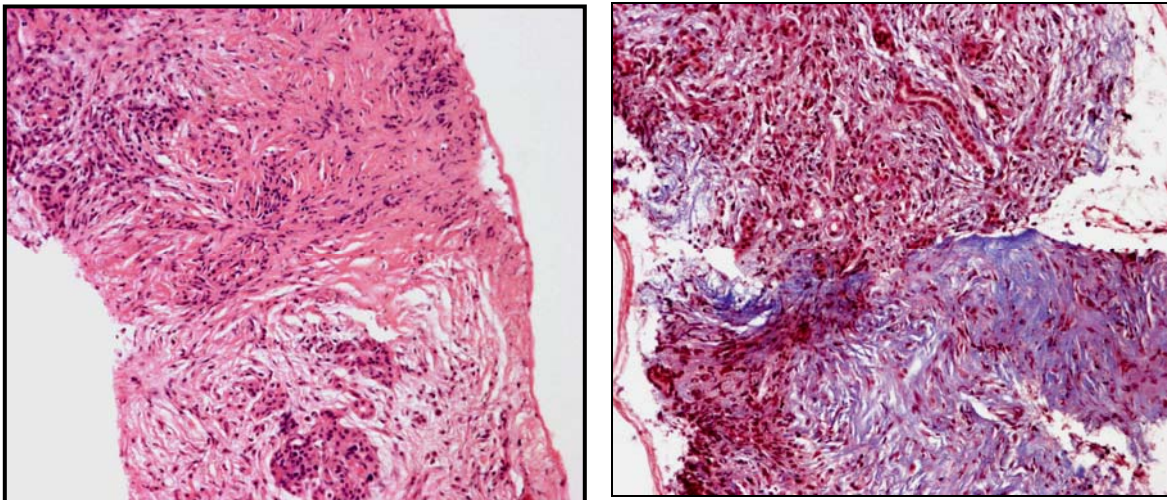


Figura 4. Pancreatitis crónica (HE a la izquierda y tricrómico de Masson a la derecha). Nótese la fibrosis que rodea al epitelio ductal normal (flecha). Comparece con las fotomicrografías de carcinoma con desmoplasia (arriba) en donde el epitelio rodeado por la fibrosis es neoplásico.

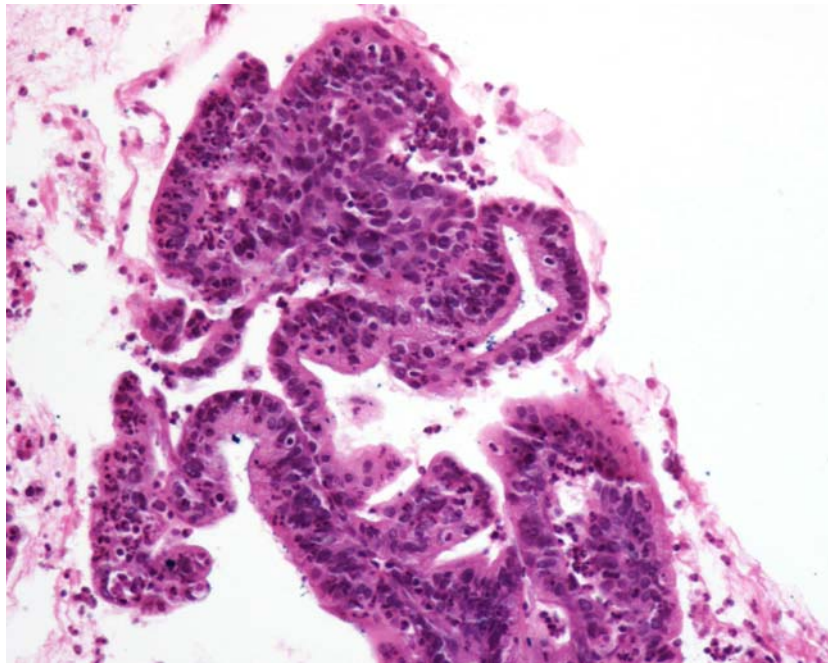


Figura 5. Fotomicrografía de un caso en la categoría “atípico” de un tumor en páncreas/ámpula de vater con abundante infiltrado inflamatorio agudo y cambios atípicos en el epitelio.

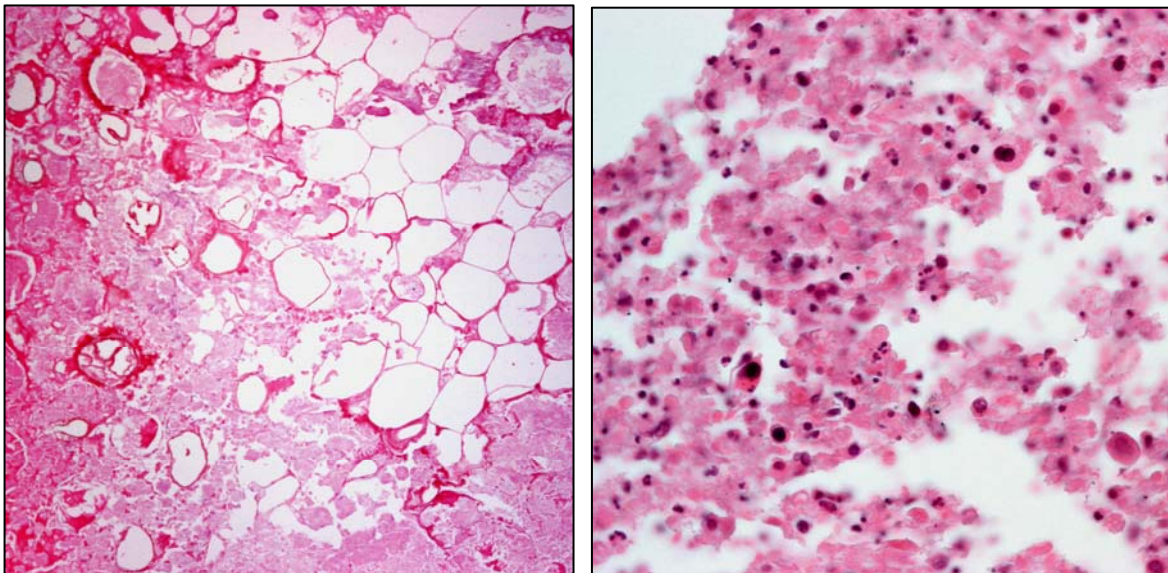


Figura 6. Necrosis grasa en lesiones benignas (izquierda). Necrosis coagulativa en adenocarcinoma (derecha).

VII. Bibliografía

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas. México 2001.
2. Takhar AJ, Palaniappan P, Dhingsa R, Lobo DN. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ* 2004. 329:668-673.
3. Elek, G, Guokeres T, Schafer E, Bural M, Pinter F, Pap A. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathology Oncologu Research* 2005;11: 145-155.
4. Tamm EP, Silverman PM, Charnsangavej C, Evans DB. Diagnosis, staging, and surveillance of pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180: 1311-23. Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE, Sanyika C. Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach. *J Am Coll Surg* 2003;196: 119-29.
5. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999;86: 189-93.
6. Hosten N, Lemke AJ, Wiedenmann B, Bohmig M, Rosewicz S. Combined imaging techniques for pancreatic cancer. *Lancet* 2000;356: 909-10.
7. Kalra MK, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br J Radiol* 2003;76: 857-65.
8. 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.

9. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356: 190-3.
10. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52: 367-71.
11. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236: 17-27.
12. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001;88: 325-37.
13. Steiner E, Stark DD, Hahn PF, Saini S, Simeone JF, Mueller PR, et al. Imaging of pancreatic neoplasms: comparison of MR and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152: 487-91.
14. Graham RA, Bankoff M, Hediger R, Shaker HZ, Reinhold RB. Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic ductal adenocarcinoma: loss of diagnostic accuracy with small tumors. *J Surg Oncol* 1994;55: 92-4.
15. Iglesias-Garcia Julio, Dominguez-Munoz Enrique, Lozano-Leon Antonio, Abdulkader Ihab, Larino-Noia Jose, Antunez Jose, Forteza Jeronimo. *World J Gastroenterol* 2007 January 14; 13(2): 289-293.
16. Ryozaawa S, Kitoh H, Gondo T, Urayama N, Yamashita H, Ozawa H, Yanai H, Okita K. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2005; 40:907–911.
17. Celso Ardengh J, Vivian Lopes C, Pereira de Lima LF, Rodríguez de Oliveira J, Venco F, Cesare Santo G, Pimenta Módena JL. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007 14;13:3112-3116.

VIII. ANEXO 1

1. ANEXO 1.

Patrón morfológico

- *Glándulas irregulares: distorsión de la luz glandular
- *Glándulas incompletas: glándulas parcialmente preservadas.
- *Glándulas cribiformes: glándulas con sustitución parcial de la luz por puentes de epitelio
- *Grupos sólidos (células neoplásicas sin formación de luces o túbulos.)

Citología

- *Nucleomegalia (1: núcleo mayor a 1.5-2 veces el tamaño normal; 2: 2-2.5; 3: >2.5 veces)
- *Alteración en el patrón de la cromatina (condensación de la cromatina nuclear; marginación con núcleos claros 1+; distribución central y marginal 2+; distribución homogénea 3+)
- *Aumento de relación núcleo citoplasma. (células con núcleo grande y escaso o nulo citoplasma [leve 1+; moderada 2+; severa 3+])
- *Pleomorfismo nuclear (leve 1+; moderado 2+; severo 3+)
- *Material hipercelular (agrupaciones glandulares y/o celulares neoplásicas; 1-4= 1+; 5-9=2+; >10 = 3+)
- *Disminución o ausencia de epitelio acinar (disminución relativa de epitelio acinar por reemplazo de células ductales neoplásicas (1+ <25% de la muestra; 2+ 25-50%; 3+ >50 %).
- *Irregularidad en membrana nuclear. (membranas nucleares con muescas, alteración de la estructura esférica [leve 1+; moderada 2+; severa 3+])
- *Nucléolo (inconspicuo 1+; evidente 2+; eosinófilo 3+)
- *Células sueltas (células neoplásicas individuales)
- *Necrosis (necrosis coagulativa)
- *Pérdida de la polaridad (núcleos paralelos a la membrana basal, núcleos en la porción luminal de la células)
- *Células productoras de moco (células neoplásicas con vacuola de moco en el citoplasma)
- *Pseudoinclusiones nucleares y/o núcleo vesicular (se valora en presente y ausente).
- *Sobreposición nuclear. (entrecruzamiento de membranas nucleares entre si) (se valora en presente y ausente).
- *Mitosis
- *Multinucleación (células con dos o más núcleos)

Otros

- *Canibalismo (escasa 1+; moderada 2+; abundante 3+)
- *Desmoplasia (fibrosis adyacente a glándulas y/o células neoplásicas) (presente o ausente)
- *Diferenciación mucinosa: Células neoplásicas con abundante citoplasma apical y núcleo basal.
- *Componente fusiforme (presencia de células fusiformes con conservación de características glandulares).
- *Diferenciación adenoescamosa (cambios focales de células productoras de moco por células productoras de queratina.)

- *Diferenciación endocrina (cambios de células productoras de moco por células de núcleo regular y cromatina granular)
- *Glándulas adyacentes a vasos (glándulas neoplásicas alrededor de paredes vasculares)
- *Invasión neural (Presencia de glándulas y/o células individuales neoplásicas alrededor o entre las fibras nerviosas)
- *Invasión vascular (glándulas y/o células individuales neoplásicas en la luz vascular)
- *Inflamación aguda (no asociada a necrosis (1+ <25% de la muestra; 2+ 25-50%; 3+ >50 %).
- *Presencia o ausencia de epitelio ductal normal. (1+ <25% de la muestra; 2+ 25-50%; 3+ >50 %)