

# Adenocarcinoma de páncreas

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 157*

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO *pág. 169*

TRATAMIENTO MÉDICO *pág. 174*

## Puntos clave

El adenocarcinoma de páncreas es el tumor pancreático maligno más frecuente. Por las características anatómicas de la glándula pancreática, puede ser complicado establecer el diagnóstico de esta enfermedad.

El proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de cáncer de páncreas se suele iniciar mediante pruebas no invasivas que incluyan marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario [CEA] y CA19.9) y ecografía/tomografía computarizada (TC) abdominal.

La ultrasonografía endoscópica es la técnica de mayor precisión para la estadificación locoregional (estadio T y N) del cáncer de páncreas. El papel de otras técnicas de imagen es menos conocido.

La existencia de resultados falsos positivos, inherentes a todas las técnicas de imagen, hace aconsejable la toma de biopsias del tumor antes de decidir realizar ningún tipo de tratamiento. La biopsia está indicada siempre que su resultado pueda modificar el manejo terapéutico del paciente.

La punción de aguja fina guiada por ecoendoscopia es, por su elevado rendimiento, seguridad y mínimo riesgo de siembra peritoneal, la técnica de elección para biopsiar masas pancreáticas.

## Abordaje diagnóstico

ENRIQUE VÁZQUEZ SEQUEIROS<sup>a</sup>, AGUSTÍN SEOANE<sup>b</sup> Y DANIEL BOIXEDA DE MIQUEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología. Unidad de Endoscopia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

La glándula pancreática es un órgano de difícil acceso, tanto para el diagnóstico de su enfermedad como para su tratamiento. Las peculiaridades anatómicas de esta glándula (cuerpo y cola de páncreas localizados por detrás del cuerpo/fondo gástrico y por delante de vena y arteria esplénicas; cabeza/istmo y proceso uncinado pancreático, localizados en el margen interno del marco duodenal, en íntimo contacto con la vena porta, la arteria hepática y la arteria y la vena mesentérica superior) hacen que sea difícil diagnosticar la existencia de un tumor a este nivel. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la ultrasonografía endoscópica de alta frecuencia (USE), asociada o no a punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF), son las técnicas más utilizadas en la actualidad para el estudio de este tipo de pacientes<sup>1-4</sup>.

Entre los tumores de páncreas, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (más del 90% de los casos). La incidencia de otros tipos de tumores pancreáticos es menor, y entre ellos debe mencionarse a los tumores de naturaleza quística (cistoadenoma seroso o mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso, ectasia o tumor mucinoso intraductal), los de estirpe neuroendocrina, el linfoma o los tumores metastásicos. Los resultados de diversos estudios publicados en los últimos años demuestran que la USE es la técnica más sensible y precisa para el estudio de este tipo de pacientes<sup>1-4</sup>. Por estos motivos, esta revisión se ha centrado fundamentalmente en presentar el rendimiento y la utilidad diagnóstica de la USE en el estudio de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, en comparación con otras técnicas de imagen disponibles, y se intenta integrar de una manera práctica todas estas tecnologías en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes afectados por este tipo de enfermedad.

## Abordaje diagnóstico de la tumoración pancreática

Cuando nos encontremos ante un paciente en el que haya una sospecha clínica de que pudiera tener un tumor en la glándula pancreática, las 2 preguntas fundamentales que nos debemos plantear como clínicos son las siguientes: *a)* ¿tiene el paciente un tumor en el páncreas?, y *b)* en caso afirmativo, ¿ese tumor que tiene el paciente se puede operar?

### Detección del tumor

Con respecto a la primera pregunta, ¿tiene el paciente un tumor en el páncreas?, es importante conocer cuál es el rendimiento diagnóstico que ofrecen las diferentes pruebas de imagen. Entre las diferentes técnicas de imagen disponibles en la práctica clínica diaria, la USE ha demostrado ser la técnica de imagen de mayor sensibilidad y valor predictivo negativo para la detección de tumores en el páncreas (fig. 1)<sup>1-4</sup>. Las diferencias observadas a favor de USE son estadísticamente significativas, tanto si la comparamos con la TC dinámica, con la TC helicoidal con triple fase de contraste (fase arterial, venosa y arteriovenosa) o con la RM<sup>1-5</sup>. En concreto, las 2 técnicas de mayor rendimiento son las modernas TC helicoidales y la USE<sup>1-5</sup>. Su rendimiento comparado muestra que la USE (precisión diagnóstica del 96%) es significativamente mejor que la TC helicoidal (precisión diagnóstica del 79%) (fig. 2)<sup>1,6-8</sup>. Estas diferencias son especialmente notables cuando hablamos de lesiones pancreáticas de tamaño reducido (< 2-3 cm, según las publicaciones), en las que la USE ha demostrado una sensibilidad superior al 95%<sup>1-5</sup>.

## Lectura rápida

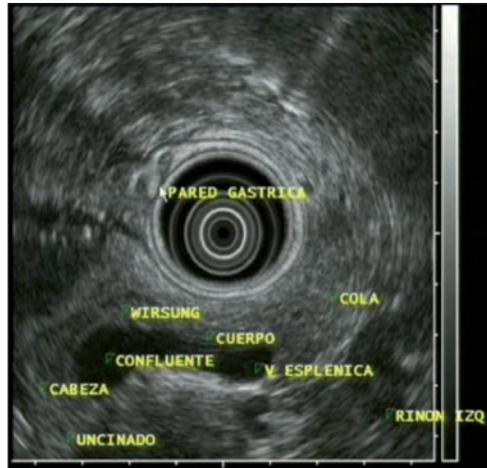


La enfermedad de la glándula pancreática es difícil de estudiar por su localización anatómica. Establecer el diagnóstico de un tumor de páncreas y su grado de extensión suele requerir la combinación de diferentes pruebas de imagen.

El adenocarcinoma de páncreas es el tipo histológico más frecuente (más del 90% de los casos). Los tumores quísticos, neuroendocrinos, el linfoma o los tumores metastásicos son menos frecuentes.

Ante un paciente en el que haya sospecha clínica de tumor pancreático, las 2 preguntas fundamentales que nos plantearemos son: a) ¿tiene el paciente un tumor en el páncreas?, y b) en caso afirmativo, ¿ese tumor que tiene el paciente se puede operar?

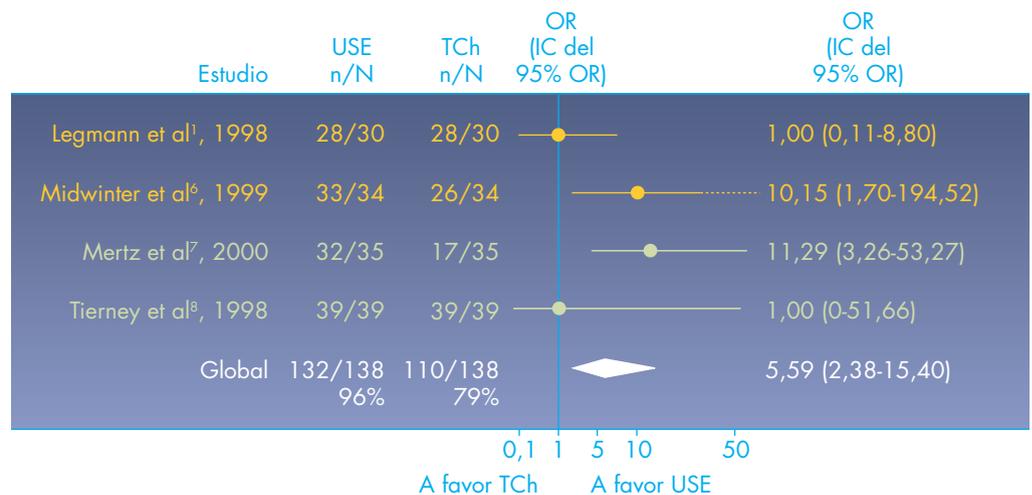
La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la ultrasonografía endoscópica de alta frecuencia (USE), asociada o no a punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF), son las técnicas más utilizadas en la actualidad para el estudio de este tipo de pacientes.



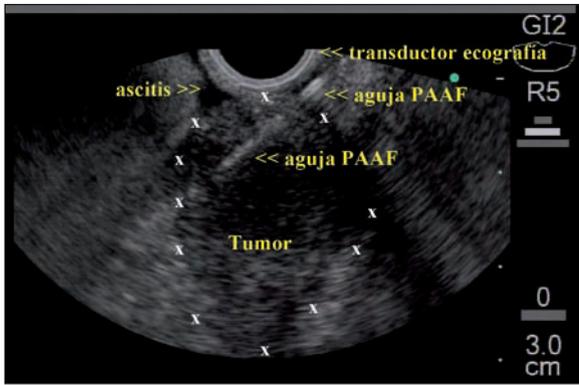
**Figura 1.** Imagen ecoendoscópica del páncreas normal obtenida desde estómago. Se puede observar parte del proceso uncinado y cabeza pancreática, además del cuerpo y cola pancreática en contacto con la pared del cuerpo gástrico.

A pesar del elevado rendimiento diagnóstico de la USE en estos pacientes, hay que recordar que, como ocurre con otras técnicas de imagen (TC, RM), la USE no permite diferenciar con seguridad entre lesiones focales de tipo inflamatorio (p. ej., seudomasa inflamatoria en paciente con pancreatitis crónica de base) y tumores<sup>5-9</sup>. Esto explicaría la existencia de un pequeño porcentaje de resultados positivos falsos que pueden propiciar una resección quirúrgica pancreática innecesaria (1-5% de las veces)<sup>5-9</sup>. Aunque se ha evaluado la utilidad del Doppler color con potenciadores de señal y el análisis informático de las imágenes ecoendoscópicas (para diferenciar entre seudomasas inflamatorias y tumores del páncreas) con resultados iniciales esperanzadores, el papel de estas

técnicas es todavía incierto<sup>10,11</sup>. Por este motivo, la mayoría de los autores consideran necesario confirmar el diagnóstico de malignidad (citología o histología) antes de indicar un tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico/radioterápico. La biopsia del páncreas se puede realizar por diferentes vías. La más extendida en la práctica clínica, por su disponibilidad y trayectoria, es la PAAF guiada por TC. Sin embargo, esta técnica tiene ciertas limitaciones, como el hecho de tener que radiar al paciente, alcanza una sensibilidad inferior al 80% (20% de falsos negativos) e implica, además, un riesgo de diseminación peritoneal en el trayecto de retirada de la aguja desde el tumor hasta la piel<sup>10</sup>. Por estas razones, se han planteado serias dudas sobre la conveniencia de utilizar este tipo de acceso para biopsiar el páncreas. La USE-PAAF es otra alternativa para obtener tejido procedente del tumor (fig. 3)<sup>12-14</sup>. La USE-PAAF es una técnica de gran rendimiento diagnóstico (precisión 85-90%, especificidad del 100%), segura (1% de complicaciones, generalmente pancreatitis leve) y no presenta el riesgo de diseminación peritoneal de las técnicas percutáneas (la aguja de punción penetra desde el estómago o duodeno hasta el páncreas adyacente, sin atravesar el peritoneo) (tabla 1)<sup>12-14</sup>. Por otro lado, hay evidencia científica que demuestra que la USE-PAAF es útil incluso en pacientes con biopsias previas negativas<sup>15</sup>. Gress et al<sup>13</sup> realizaron un estudio en el que evaluaban el rendimiento de USE-PAAF en 102 pacientes con sospecha de cáncer pancreático y que tenían una PAAF previa guiada por TC negativa para malignidad. En este estudio, los autores demostraron que la USE-PAAF era capaz de diagnosticar un tumor maligno en 57 pacientes (56%), diagnóstico



**Figura 2.** Comparación de la precisión diagnóstica de la ultrasonografía endoscópica (USE) y la tomografía computarizada helicoidal (TCh) con triple fase de contraste para el diagnóstico del cáncer de páncreas<sup>1,6-8</sup>. ADC: adenocarcinoma; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.



**Figura 3.** Se visualiza mediante ultrasonografía endoscópica la existencia de una tumoración redondeada de 35 mm, hipoecogénica, localizada en el cuerpo del páncreas, en un paciente con antecedentes de pancreatitis reciente y pérdida de 5 kg de peso en los últimos 3 meses. Ante la sospecha diagnóstica, se realiza una punción aspirativa con aguja fina guiada por endoscopia (USE-PAAF) de la lesión, siendo ésta diagnóstica para adenocarcinoma ductal pancreático.

confirmado posteriormente en la pieza quirúrgica (tabla 2)<sup>13</sup>. Es decir, USE-PAAF es más sensible que TC-PAAF y, además, su especificidad es cercana al 100%. Estos resultados indican que la USE-PAAF debería ser la exploración de referencia en los pacientes que presenten una anomalía focal en el páncreas (tabla 1)<sup>12-14</sup>. Sin embargo, es importante recordar que la disponibilidad de USE-PAAF en nuestro sistema sanitario es todavía limitada, requiere introducir un endoscopio en el paciente y el precio del material empleado para la biopsia es superior al de las agujas de PAAF percutánea empleadas en radiología<sup>10,12,13</sup>.

Aunque una buena parte de los autores considera necesario confirmar el diagnóstico de malignidad (citología o histología) antes de indicar un tratamiento agresivo (con una mortalidad elevada), otros autores, entre los que nos encontramos, no consideran indicado

realizar una biopsia del páncreas en todos los pacientes que presenten una lesión focal<sup>10</sup>. Estos autores consideran que estaría indicado realizar una biopsia del páncreas en los casos siguientes: a) cuando hay sospecha de que la estirpe histológica del tumor no es adenocarcinoma ductal pancreático, sino otra, como puede ser linfoma, tumor neuroendocrino, metástasis pancreática de otro tumor o ectasia mucinosa intracanalicular, cuyas implicaciones terapéuticas y/o pronósticas son diferentes, y b) en los pacientes que presenten un tumor considerado irresecable por técnicas de imagen, es aconsejable obtener confirmación histológica del tipo de tumor antes de decidir tratamientos no quirúrgicos de tipo paliativo<sup>10,15</sup>. Por otro lado, en las lesiones pancreáticas sospechosas de adenocarcinoma que parezcan resecables por técnicas de imagen, sería razonable no realizar ninguna biopsia, ya que el resultado de la

**Tabla 1.** Rendimiento diagnóstico de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF) para establecer un diagnóstico de confirmación en los tumores sólidos del páncreas<sup>12-14</sup>

Estudio	n	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión (%)
Wiersema et al <sup>12</sup>	124	87	100	88
Gress et al <sup>13</sup>	102	93	100	96
Chang et al <sup>14</sup>	44	92	100	95

**Tabla 2.** Evaluación de la utilidad de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF) en los pacientes con masa pancreática y biopsia previa negativa (guiada por tomografía computarizada (TC) o por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica)<sup>13</sup>

USE-PAAF de masa pancreática: TC-PAAF/CPRE-citología negativa			
USE-PAAF	Cáncer	Benigno	Likelihood ratio
Maligno	57/61 (93%)	0/41 (0%)	> 9,7
Dudoso	1/61 (2%)	7/41 (17%)	0,096 (0,01-0,8)
Benigno	3/61 (5%)	34/41 (83%)	0,05 (0,02-0,2)

## Lectura rápida



La utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET), PET-TC o reconstrucción en 3 dimensiones de planos vasculares mediante TC y/o RM es prometedora, aunque aún sea menos conocida.

La USE es la técnica de imagen de mayor sensibilidad y valor predictivo negativo para la detección de tumores en el páncreas. La USE es significativamente más precisa que la TC helicoidal con triple fase de contraste (96 frente a 79%) o RM. Estas diferencias son especialmente notables cuando hablamos de lesiones pancreáticas de tamaño reducido (< 2-3 cm): sensibilidad > 95%.

Tanto USE, como TC, RM o PET, son incapaces de diferenciar de forma eficaz entre neoplasia y lesión focal de tipo inflamatorio (5% de falsos positivos). Por este motivo, puede tener que realizarse biopsia de la masa para confirmar el diagnóstico de malignidad. La punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF) es una técnica de gran rendimiento diagnóstico (precisión 85-90%, especificidad del 100%), segura (1% de complicaciones, generalmente pancreatitis leve) y no presenta el riesgo de diseminación peritoneal de las técnicas percutáneas.



## Lectura rápida



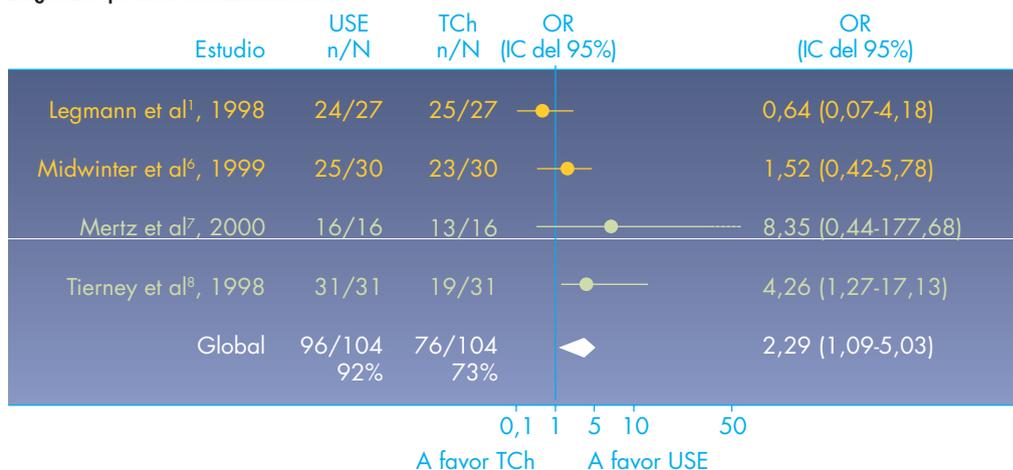
La USE-PAAF puede ser diagnóstica incluso en pacientes con PAAF previa guiada por TC negativa para malignidad.

No está indicado biopsiar el páncreas en todos los pacientes que presenten una lesión focal. La biopsia debe realizarse en pacientes que presenten un tumor irreseccable, o si se sospecha que la estirpe histológica del tumor no es adenocarcinoma ductal pancreático y pueden beneficiarse de otro tipo de tratamiento.

La existencia de enfermedad metastásica (metástasis hepáticas, pulmonares, etc.) y la integridad de los planos vasculares son los factores fundamentales para la elección terapéutica en los pacientes con cáncer de páncreas. La TC y la RM son las técnicas de elección para la detección de metástasis a distancia. La USE es la técnica de mayor precisión para la estadificación locoregional y para determinar la resecabilidad del cáncer de páncreas (USE frente a TC helicoidal: 92 frente a 73%). La USE-PAAF permite biopsiar con un gran rendimiento (sensibilidad: 83%; especificidad: 100%) las adenopatías en pacientes con cáncer de páncreas. En algunos centros, la existencia de diseminación linfática es un criterio de irreseccabilidad del cáncer de páncreas.



### USE frente a TCh ADC páncreas Diagnóstico: precisión resecabilidad tumor



**Figura 4.** Comparación de la precisión diagnóstica de la ultrasonografía endoscópica (USE) y la tomografía computarizada helicoidal (TCh) con triple fase de contraste para el diagnóstico del resecabilidad del cáncer de páncreas<sup>1,6-8</sup>. ADC: adenocarcinoma; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

punción no cambiaría el manejo terapéutico y estaríamos sometiendo al paciente a un riesgo innecesario<sup>10-15</sup>.

### Estadificación prequirúrgica

La segunda pregunta que nos planteábamos al comienzo de esta revisión era que si el paciente presentaba un tumor en el páncreas, éste sería resecable en el acto quirúrgico. En este sentido, el factor limitante a la hora de resecar un tumor de páncreas es la integridad de los planos vasculares, siempre y cuando hayamos excluido la existencia de enfermedad metastásica (metástasis hepáticas, pulmonares, etc.). La TC y la RM son las técnicas de elección para la detección de metástasis a distancia<sup>10</sup>. En la última clasificación TMN del cáncer de páncreas (año 2002), se hace una clara distinción entre los tumores que infiltran el confluente venoso mesentérico-portal (estadio T3) y los que infiltran planos arteriales, como la arteria mesentérica superior o el tronco celíaco (estadio T4)<sup>16</sup>. En

otras palabras, si se demuestra invasión arterial, la resección quirúrgica no estará indicada<sup>10,16</sup>. Una revisión de la literatura médica demuestra que, globalmente, la USE es la técnica de mayor precisión para la estadificación T del cáncer de páncreas (tabla 3)<sup>1,6,13,17-19</sup>. Si analizamos cuidadosamente la precisión de USE y TC helicoidal con triple fase de contraste para el estadio T, observamos que la ventaja de la USE sobre la TC es más marcada en los tumores < 3 cm, mientras que en los tumores mayores de este tamaño las prestaciones de ambas técnicas son más parejas<sup>1,6,13,17-19</sup>. Es decir, los tumores de gran tamaño (irreseccables en la mayor parte de las ocasiones), pueden estadificarse con una precisión similar por ambas técnicas, mientras que en los tumores de pequeño tamaño (mayor probabilidad de ser resecados por cirugía), la USE es la técnica de elección para saber su grado de invasión. Los resultados de una revisión sistemática publicada recientemente, en la que se analizaban 4 estudios prospectivos en

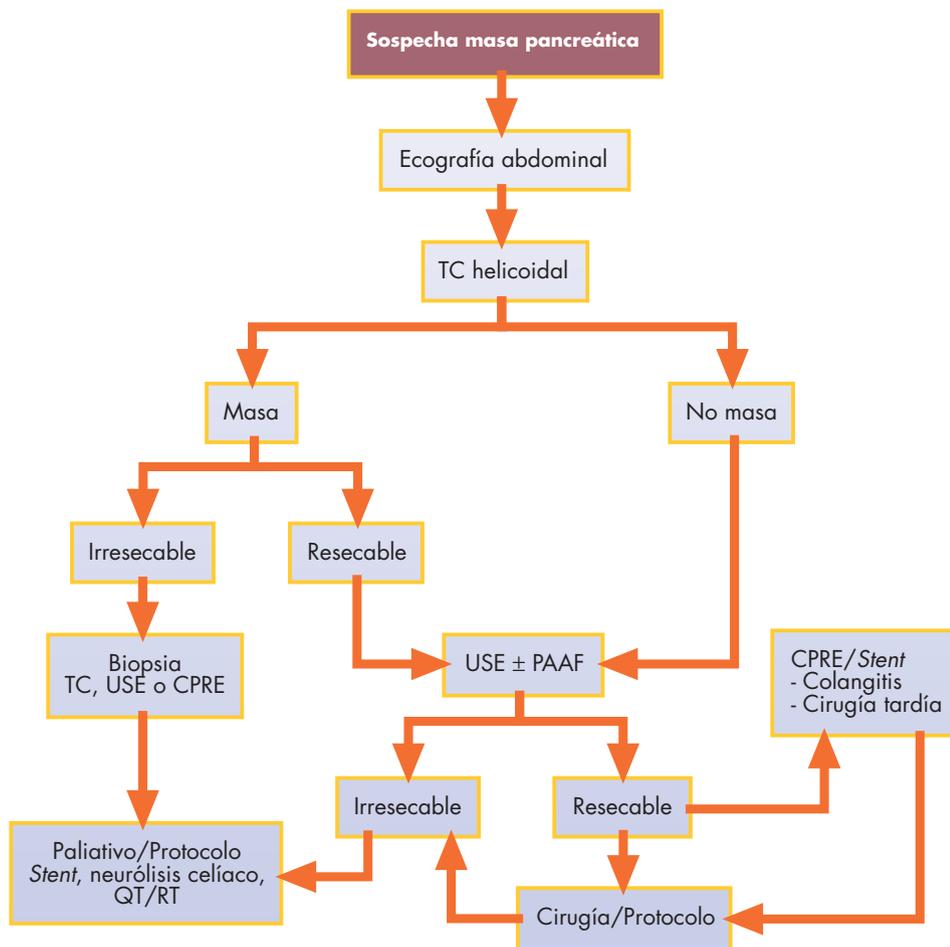
**Tabla 3.** Rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía endoscópica (USE) y de la tomografía computarizada (TC) para estadificación locoregional prequirúrgica del carcinoma de páncreas (estadio TN)<sup>1,6,13</sup>

	n	T		N	
		USE (%)	TC (%)	USE (%)	TC (%)
Legmann et al <sup>1,a</sup>	22	90	86	77	86
Midwinter et al <sup>6,a</sup>	23	—	—	74 <sup>c</sup>	65 <sup>c</sup>
Gress et al <sup>13,b</sup>	81	85	30	72	55

<sup>a</sup>TC helicoidal triple fase.

<sup>b</sup>TC dinámico de corte fino.

<sup>c</sup>Sólo analiza estadio N.



**Figura 5.** Esquema diagnóstico/terapéutico propuesto para pacientes con sospecha clínica de cáncer de páncreas. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PAAF: punción aspirativa con aguja fina; QT/RT: quimioterapia/radioterapia; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

los que se comparaba el rendimiento diagnóstico de la TC helicoidal y la USE, apoyan estas conclusiones<sup>1,6-8,15</sup>. En concreto, si realizamos una revisión sistemática del rendimiento para determinar la resecabilidad del cáncer de páncreas, se demuestra que la USE es significativamente más precisa que la TC helicoidal (92 frente a 73%) (fig. 4)<sup>1,6-8</sup>. Por otro lado, conviene recordar que tanto la TC como la USE tienen una serie de ventajas y limitaciones inherentes a la técnica (mayor resolución de USE, pero menor capacidad de profundizar y menor orientación espacial que con TC o RM), por lo que creemos aconsejable utilizar toda la información que nos puedan proporcionar ambas técnicas para establecer el diagnóstico del tumor y conocer su grado de extensión<sup>11</sup>. La aparición en estos últimos años de la posibilidad de realizar reconstrucción en 3 dimensiones a partir de las imágenes de TC y RM, permite obtener a cirujanos y oncólogos una idea más clara de la extensión del tumor.

La USE-PAAF tiene una sensibilidad (83%) y especificidad (100%) notables para el diagnós-

tico de la afectación linfática en el cáncer de páncreas<sup>14</sup>. Aunque no todos los autores coinciden en este punto, la detección de adenopatías malignas (estadio N1) en un paciente con cáncer de páncreas sería un criterio de irresecabilidad del tumor, asociando un pronóstico ominoso independientemente de que se realice cirugía o no<sup>10,20,21</sup>. Es importante recordar que hasta un 15% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, aparentemente resecable, presentan metástasis en ganglios linfáticos del mediastino en el momento del diagnóstico (pueden ser confirmadas mediante USE-PAAF), lo que modifica de manera significativa la actitud terapéutica al ser un estadio M1<sup>22</sup>. Aunque es un tema debatido en la actualidad, que puede variar de unos centros a otros según la disponibilidad de técnicas y abordajes terapéuticos, los autores de esta revisión proponen el algoritmo siguiente de manejo diagnóstico/terapéutico para los pacientes con sospecha clínica de neoplasia pancreática (adenocarcinoma en la mayor parte de los casos) (fig. 5).

## Bibliografía recomendada

Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:182-8.

Estudio prospectivo, comparativo y controlado, en el que se evaluaban las prestaciones diagnósticas de diferentes técnicas de imagen empleadas en la práctica clínica diaria para el diagnóstico y la estadificación de las neoplasias de páncreas.

Vázquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging and management of pancreatic diseases status. *Current Gastroenterology Reports.* 2000;2:125-32.

Artículo de revisión en el que los autores presentan en detalle las aplicaciones y la utilidad de la ultrasonografía endoscópica en su faceta diagnóstica y terapéutica dentro de la enfermedad del páncreas.



## Bibliografía recomendada

Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang K. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997;112:1087-95.

*Excelente artículo en el que se presentan los resultados del primer estudio prospectivo y controlado sobre la utilidad de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF) en enfermedad pancreática y se define su perfil de seguridad y complicaciones asociadas.*

Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2001;134:459-64.

*Los autores de este elegante estudio de diseño cuidadoso y tratamiento estadístico sofisticado demuestran la utilidad de la punción guiada por ecoendoscopia en pacientes con sospecha clínica de cáncer de páncreas y biopsia previa negativa para malignidad.*

Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:367-71.

*Estudio comparativo en el que se investigaba el rendimiento diagnóstico de tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones y ultrasonografía endoscópica para el diagnóstico y la estadificación de los tumores pancreáticos.*

## Conclusión

La USE/USE-PAAF es una técnica de gran rendimiento para establecer el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas y para realizar la estadificación locorregional prequirúrgica de éste (pacientes sin metástasis a distancia), y en el acto quirúrgico se puede determinar los que serán resecables. Además, se propone un algoritmo diagnóstico/terapéutico para pacientes con sospecha de tumor de páncreas.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

- Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1315-22.
- Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fekete F, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Result of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy*. 1993;25:143-50.
- Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol*. 1998;71:492-6.
- Rosch T, Lorenz R, Braig C, Dancygier H, Classen M. Endoscopic ultrasound in small pancreatic tumours. *Z Gastroenterol*. 1991;29:110-5.
- Kaufman AR, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*. 1989;35:214-9.
- Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdom 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.
- Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:367-71.
- Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:182-8.
- Van-Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, Moojen TM, Smits NJ, Allema JH, et al. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc*. 1997;46:417-23.
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging and management of pancreatic diseases status. *Current Gastroenterology Reports*. 2000;2:125-32.
- Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power- doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:784-9.
- Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang K. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997;112:1087-95.
- Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2001;134:459-64.
- 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;45:387-93.
- Varadarajulu S, Wallace MB. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control*. 2004;11:15-22.
- Greene FL, Page DL, Fleming DL, editores. *Exocrine pancreas*. 6th ed. American Joint Committee on Cancer. New York: Springer; 2002. p. 157-64.
- Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1988;34:1-8.
- Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Kuroda C, et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1995;40:696-700.
- Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosis, staging and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:232-7.
- Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg*. 1991;161:120-4.
- Gress F, Zaidi S, Sherman S. Endoscopic ultrasound (EUS) staging correlate survival in patients with pancreatic cancer. *Gastrointestinal Endosc [abstract]*. 1995;41:423.
- Hahn M, Faigel DO. Frequency of mediastinal lymph node metastases in patients undergoing EUS evaluation of pancreaticobiliary masses. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:331-5.