



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Nuevas aplicaciones de la ultrasonografía endoscópica (USE) en oncología digestiva

Nadia Alberghina

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL FACULTAD DE MEDICINA



NUEVAS APLICACIONES DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (USE) EN ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Tesis presentada por Nadia Alberghina para optar al grado
de Doctor en Medicina

Directores

Dra. Àngels Ginés i Gibert

Dra. Glòria Fernández Esparrach

Barcelona, 04/12/2018

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y a Marco por apoyarme en cualquier situación y ayudarme en perseguir mis sueños.

A mis Doctoras Angels y Gloria por haberme transmitido las bases y la pasión por la ecoendoscopia.

A todos los compañeros y amigos que siempre o por un tiempo estuvieron a mi lado y con los que he compartido momentos importantes en mi camino profesional.

A Barcelona ciudad encantadora, donde nunca te sientes extranjero.

Índice

ABREVIATURAS	7
I. INTRODUCCIÓN	9
1. ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (USE) Y PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA GUIADA POR USE (USE- PAAF): DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA..	11
1.1 USE	11
1.1.1. Generalidades	11
1.1.2. Técnica	13
1.1.3. Limitaciones	14
1.1.4. Complicaciones	15
1.2. USE-PAAF	15
1.2.1. Técnica	16
1.2.2. Limitaciones	17
1.2.3. Complicaciones	18
2. EVIDENCIA SOBRE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS Y LA RECIDIVA PÉLVICA EN EL CÁNCER COLORRECTAL.....	18
2.1. Cáncer de páncreas.....	18
2.1.1. Ascitis y carcinomatosis peritoneal.....	24
Diagnóstico	25
Citología	26
Técnicas de Imagen	27
Cáncer de páncreas y carcinomatosis peritoneal.....	30
2.1.2. Factores pronósticos de resecabilidad y supervivencia del cáncer de páncreas	32
2.2. Cáncer colorrectal	34
2.2.1. Recidiva locorregional	43
II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	49

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
IV. PACIENTES Y MÉTODOS/ RESULTADOS	59
Artículo 1	63
Artículo 2	71
Resumen de los resultados	77
V. DISCUSIÓN	79
VI. CONCLUSION	87
VII. BIBLIOGRAFÍA	91
VIII. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS	109

ABREVIATURAS

CCR: cáncer colorrectal

CNOP: células neoplásicas “ocultas” o no detectables en el peritoneo

CP: cáncer de páncreas

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CsP: carcinomatosis peritoneal

ESDO: Sociedad Europea de Oncología Digestiva

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

ESGE: Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva

IC: intervalo de confianza

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

RM: resonancia magnética

PET: tomografía de emisión de positrones

TC: tomografía computarizada

USE: ultrasonografía endoscópica

USE-PAAF: punción aspirativa con aguja fina guiada por USE

VCI: vena cava inferior

VMS: vena mesentérica superior

VP: vena porta

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

I. INTRODUCCIÓN

1. ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (USE) Y PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA GUIADA POR USE (USE- PAAF): DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

1.1. USE

La ultrasonografía endoscópica (USE) combina la endoscopia con la ecografía para conseguir imágenes ecográficas de 360° desde el interior del tubo digestivo. Ello permite una muy buena visualización de las diferentes capas de la pared y de las estructuras de vecindad. Por esta razón la USE constituye una técnica idónea para estudiar el engrosamiento de los pliegues gástricos, explorar tanto las lesiones focales como la patología difusa del páncreas y realizar la estadificación locorregional de los tumores digestivos, entre otras indicaciones¹.

1.1.1. Generalidades

Con las frecuencias de que disponen los ecoendoscopios convencionales (5, 7,5 y 12 MHz) se identifican 5 capas en la pared del tubo digestivo que desde la luz hacia el exterior son: la primera, hiperecogénica, mucosa superficial más la interfase con el ecoendoscopio, la segunda, hipoecogénica, mucosa profunda más su interfase con la submucosa, la tercera, hiperecogénica, submucosa más su interfase con la muscular, la cuarta, hipoecogénica, muscular propia más su interfase con la serosa o adventicia, y la quinta, hiperecogénica, la serosa o adventicia propiamente dicha² (**Figura 1**).

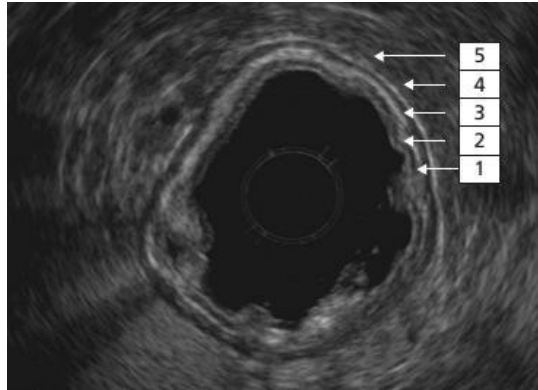


Figura 1. Capas de la pared gástrica visualizadas por USE con una frecuencia de 5 MHz. Las capas mucosa y muscular propia se ven de color negro mientras que la interfase de la luz con la mucosa, la submucosa y la serosa son de color blanco

La diferenciación de las capas permite estudiar la afectación en profundidad de las neoplasias pudiendo así determinar el estadio T: tumores superficiales o T1 que afectan exclusivamente la mucosa o mucosa y submucosa, por lo que en la USE se identifican como un engrosamiento de la primera y segunda capas con o sin alteración de la tercera capa ; T2 que afectan hasta la muscular por lo que en la USE se identifican como un engrosamiento de la primera a la cuarta capa pero sin sobrepasarla; T3 que afectan hasta la serosa, adventicia o grasa y que en la USE se identifican como un engrosamiento de toda la pared sobrepasando la cuarta capa en forma de irregularidad o digitaciones del perímetro externo; T4 que invaden órganos de vecindad o ampliamente la grasa circundante. Esta diferenciación también permite estudiar el engrosamiento de los pliegues gástricos y las características y origen de los tumores submucosos.

Por otro lado, el ecoendoscopio permite visualizar un área peridigestiva de unos 6 cm alrededor del órgano explorado. Esto permite explorar correctamente la relación de las neoplasias con los órganos de vecindad e identificar las adenopatías regionales, pudiendo así determinar el estadio N^{3,4}. Asimismo, es posible estudiar el páncreas, de forma que el proceso uncinado, la cabeza y el área papilar se exploran desde el duodeno, mientras que el cuerpo y la cola desde el estómago.

Aunque en la mayoría de los casos no es la exploración de elección para la detección de metástasis a distancia, en algunas ocasiones la USE también puede proporcionar información sobre el estadio M como en el caso de que se detecten metástasis en lóbulo hepático izquierdo⁵.

1.1.2. Generalidades

El ecoendoscopio radial estándar es un endoscopio flexible de visión oblicua que tiene acoplado un transductor ecográfico en su extremo distal (**Figura 2**). Es posible disponer de la visión endoscópica y la ecoendoscópica simultáneamente. Para la obtención de imágenes ecográficas de buena calidad es imprescindible obtener una buena ventana acústica, siendo el aire el elemento más distorsionador, por lo que es importante insuflar lo mínimo posible. En el estómago, duodeno y recto se suele instilar agua para mejorar la transmisión de los ultrasonidos. Además, en el extremo del ecoendoscopio se coloca un pequeño balón que se rellena de agua lo que permite mejorar la ventana acústica. Una exploración ecoendoscópica suele durar unos 30 minutos de promedio por lo que es necesario administrar anestesia o sedación⁶.



Figura 2: Ecoendoscopio radial con el transductor de ecografía en el extremo distal

1.1.3. Limitaciones

Las limitaciones de la USE son pocas. En primer lugar, existen lesiones estenosantes que impiden el paso del ecoendoscopio. En el caso de las estenosis esofágicas esta limitación se superó un tiempo con el ecoendoscopio de menor calibre que actualmente ya no está disponible. Por otro lado, contrariamente a lo que ocurre con las lesiones de pequeño tamaño, la USE no es la técnica ideal para las lesiones de gran tamaño, ya que éstas se escapan de su campo de visión. Finalmente, el hecho de que se trate de un endoscopio de visión oblicua y con un extremo duro (por el transductor ecográfico), hace desaconsejable su utilización en el colon ya que el riesgo de perforación es mayor⁷.

1.1.4. Complicaciones

Hasta la fecha se han descrito pocas complicaciones graves con la USE. Como en todos los procedimientos endoscópicos, existe un riesgo mínimo de perforación, hemorragia, bacteriemia y, sobretodo, desaturación relacionada con la sedación⁸.

1.2. USE-PAAF

El ecoendoscopico sectorial se ha desarrollado para permitir la introducción de una aguja por el canal operativo que emerge por el extremo distal del aparato en el campo de visión de las ondas ultrasónicas (**Figura 3**).

Esto permite realizar la punción con aguja fina guiada por USE en tiempo real desde el interior del tubo digestivo y obtener material citológico para el diagnóstico de adenopatías, masas pancreáticas, tumores submucosos y otras lesiones extraluminales.

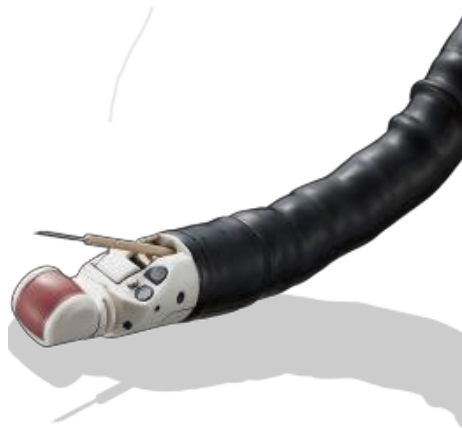


Figura 3: Ecoendoscopio sectorial con aguja saliendo por el canal operativo

1.2.1. Técnica

El ecoendoscopio sectorial se acopla a una consola de ecografía que dispone de señal doppler color, lo que permite identificar la presencia de vasos en el territorio al que se va acceder durante la punción. Existen varios tipos de agujas pero las más empleadas son desechables y tienen de 19G a 25G de grosor. En el interior de la aguja hay un estilete que evita la contaminación de la muestra con células del trayecto de punción. Una vez que la aguja se encuentra dentro de la lesión a estudio, se retira el estilete y se puede conectar la jeringa al extremo proximal de la aguja con la que se aplica presión negativa de unos 3-4 cc. Existen otros métodos diferentes de la succión como la retirada lenta del estilete, la aplicación de una presión negativa superior a la estándar, etc, pero no se ha demostrado que ninguno de ellos sea superior a los demás. En cualquier caso, suelen realizarse unos 10 movimientos de vaivén de la aguja dentro de la lesión con lo que se consigue el paso de células al interior de ésta. Tras retirar la aguja, se inyecta aire por su extremo proximal para dar salida al material con el que se realizarán las extensiones. Se realizan tantos pases como sea necesario para la obtención de material adecuado para el diagnóstico citológico⁹.

Para la realización de la USE-PAAF se recomienda que un citopatólogo se encuentre presente en la sala de exploración durante el procedimiento y así poder dictaminar *in situ* la idoneidad del material obtenido. De este modo el índice de diagnósticos definitivos mejora en un 10-15% y se reduce el tiempo de la exploración así como el riesgo de complicaciones derivadas del procedimiento al disminuir de forma

global el número de pases necesarios. En general, la media de pases necesarios para la obtención de material adecuado en las masas pancreáticas suele ser de 3-5, mientras que en las adenopatías es de 2-3. En algunas lesiones concretas, como en el caso de los tumores submucosos y lesiones quísticas, la USE-PAAF presenta un menor rendimiento diagnóstico¹⁰.

1.2.2. Limitaciones

Para realizar una USE-PAAF el paciente debe presentar parámetros de coagulación dentro de la normalidad, la lesión a estudio debe medir como mínimo unos 5mm, y situarse en un área de unos 6-8 cm alrededor del órgano explorado¹¹. La contaminación de la muestra por células de la pared del tubo digestivo que se aspiran de forma accidental durante la punción no es una limitación real si un citólogo con suficiente experiencia evalúa las muestras. En muchos casos, las adenopatías sospechosas se sitúan alrededor del tumor y no es posible su punción sin atravesar la lesión primaria, lo que aumenta el riesgo de falsos positivos y, en consecuencia, se considera contraindicada. De cualquier forma, la mayoría de neoplasias con adenopatías metastásicas susceptibles de punción son T3, con lo que no suele cambiar el manejo de los pacientes. Por último, el ecoendoscopio sectorial no es capaz de sobrepasar las neoplasias estenosantes por lo que no se puede acceder a las adenopatías distales al tumor¹².

1.2.3. Complicaciones

La USE-PAAF es una técnica muy segura. Sin embargo, se han descrito algunas complicaciones, como hemorragia, infección y pancreatitis aguda. Por tanto, es necesario evaluar bien el paciente antes de la exploración (incluyendo presencia y severidad de comorbilidades), así como el impacto de la USE y USE-PAAF en el manejo, sopesando cuidadosamente los riesgos del procedimiento^{13,14}.

La diseminación de células tumorales en el trayecto de la punción es un riesgo teórico que solo se ha descrito en pocos casos. A diferencia de las técnicas de acceso percutáneo, el trayecto de punción por USE-PAAF suele estar incluido en la pieza de resección (esófago, recto, estómago, marco duodenal en cabeza de páncreas) y además no se atraviesa el peritoneo por lo que este riesgo es menor^{15,16}.

2. EVIDENCIA SOBRE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS Y LA RECIDIVA PÉLVICA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

En esta introducción se presenta a modo de revisión la evidencia existente en la actualidad sobre las dos situaciones clínicas que plantea esta tesis doctoral: la carcinomatosis peritoneal (CsP) en el cáncer de páncreas (CP) y la recidiva pélvica del cáncer colorrectal (CCR).

2.1. Cáncer de páncreas

El páncreas es una glándula de difícil acceso por su localización retroperitoneal y es también muy delicada, siendo fácil que se desencadenen complicaciones con su manipulación.

La incidencia de CP ha experimentado un notable aumento en los últimos 70 años, situándose entre 5 y 10 casos por 100.000 habitantes y año, sin observarse una mejora franca en su pronóstico. Así, las tasas de mortalidad se superponen a las de incidencia, siendo la probabilidad de supervivencia a los tres y cinco años inferior al 10% y 3%, respectivamente¹⁷. Los motivos que explican este mal pronóstico son diversos, algunos ligados a características intrínsecas del tumor, como su elevada capacidad de progresión y diseminación metastásica, y otros a la gran dificultad de disponer de un test ideal en cuanto a la relación coste-beneficio para el cribado de poblaciones de riesgo y a la ausencia de síntomas en la mayoría de pacientes en fases precoces de la enfermedad. Todo ello dificulta o impide el diagnóstico y por ende, el tratamiento precoz.^{18,19}

Así, menos del 20% de pacientes tiene una neoplasia resecable en el momento del diagnóstico mientras que el 40% presenta metástasis a distancia y el otro 40% debuta con cáncer localmente avanzado^{20,21}.

En la actualidad, el CP es una de las neoplasias con mayor mortalidad en el mundo^{22,23} y se calcula que, a menos que se produzca una mejora substancial en la detección precoz o en las opciones terapéuticas, esta neoplasia se convertirá en la segunda causa de muerte por cáncer en USA in 2030²⁴.

Con respecto a los factores de riesgo, el CP afecta con mayor frecuencia a los adultos mayores de 60 años. Tabaquismo, diabetes, antecedentes familiares de cáncer de páncreas, obesidad y consumo de alcohol se consideran también factores de riesgo de su desarrollo.²⁵

Como en cualquier neoplasia, el diagnóstico de CP requiere de una

confirmación cito-histológica, sobretodo si se realiza neoadyuvancia. Para ello es necesario obtener una muestra de tejido tumoral, lo que puede efectuarse mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) por via percutánea o endoscópica, o biopsia quirúrgica (**Figura 4**).

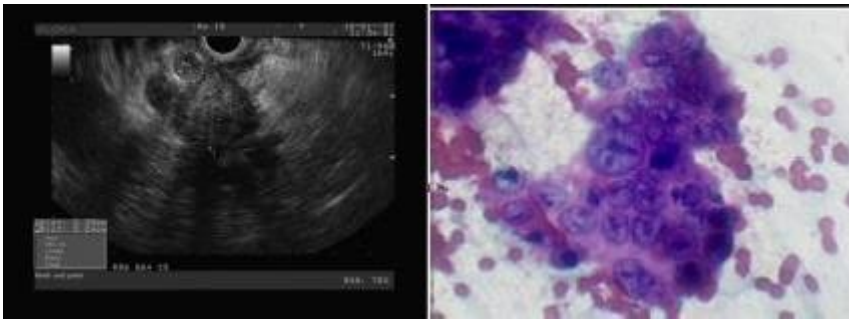


Figura 4. Imagen endosonográfica de un cáncer de páncreas (izquierda) y muestra de la citología obtenida por USE-PAAF donde se observa un grupo de células con núcleos de diferente tamaño típico de un adenocarcinoma

La clasificación TNM permite estadificar el CP en función de su tamaño, de la afectación ganglionar y de la presencia de metástasis a distancia²⁶ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de páncreas (AJCC 8th Edition 2018)

TUMOR (T)

TX: no se puede evaluar el tumor primario

T0: no se encontró presencia de cáncer en el páncreas

Tis: se refiere al carcinoma in situ, incluido el PanIN-3 (Pancreatic Intraepitelial neoplasia)

T1: el tumor solo se encuentra en el páncreas y mide 2 centímetros (cm) como máximo

T2: el tumor solo se encuentra en el páncreas y mide entre 2 y 4 cm.

T3: el tumor mide más de 4cm, pero no compromete el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior

T4: el tumor se extiende fuera del páncreas comprometiendo el tronco celiaco, la arteria mesentérica superior y/o la arteria hepática común

GANGLIOS (N)

NX: no se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: no se encontró presencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales

N1: el cáncer se ha diseminado hasta 3 ganglios linfáticos regionales

N2: el cáncer se ha diseminado en 4 o más ganglios linfáticos regionales

METASTASIS (M)

MX: no se puede evaluar la metástasis distantes

M0: no hay metástasis

M1: hay metástasis

El pronóstico y la supervivencia de los pacientes con CP están relacionados con el hecho de que el tumor sea resecable, localmente avanzado o metastásico²⁷. La resección quirúrgica con márgenes negativos (R0) es el único tratamiento potencialmente curativo aunque, como se ha comentado anteriormente, solo el 15-20% de los pacientes presenta un CP resecable en el momento del diagnóstico. Por desgracia, después de la resección, la tasa de supervivencia a los 5 años es sólo de 10% -29%^{28,29}.

Los criterios actuales de resecabilidad definidos por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2017 incluyen la ausencia de metástasis a distancia y la ausencia de afectación de vasos arteriales mayores (tronco celíaco, arteria mesentérica superior y arteria hepática común) y venosos (vena mesentérica superior y porta) (www.nccn.org). También existen unos criterios muy claros de irresecabilidad. Los casos intermedios se consideran *borderline* resecables. En esta situación el tratamiento quirúrgico es controvertido y en la decisión de operar al paciente intervienen variables como la experiencia del cirujano o la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Soriano y col. compararon la utilidad de la USE, tomografía computarizada (TC) helicoidal, resonancia magnética (RM) y angiografía en la valoración de la estadificación y resecabilidad del CP³⁰. La TC helicoidal demostró tener la mayor precisión diagnóstica para la extensión locorregional (74%), invasión vascular (83%), resecabilidad (83%) y metástasis a distancia (88%). Contrariamente, la USE demostró ser superior para determinar el tamaño del tumor

($r=0.85$) y la afectación ganglionar (65%). Además, realizaron un estudio de coste/efectividad y concluyeron que la mejor estrategia diagnóstica es realizar una TC helicoidal como prueba inicial, seguida de una USE para confirmar el diagnóstico de resecabilidad en los casos potencialmente resecables o con hallazgos indeterminados por TC helicoidal. Contrariamente, en la única revisión sistemática que ha evaluado la eficacia de la RM, tomografía por emisión de positrones (PET) y USE en la evaluación de resecabilidad con intención curativa en el CP y que solo incluye dos estudios, los resultados no apoyan la realización de USE en los casos resecables por TC³¹.

La complementariedad de ambas técnicas también se ha descrito en pacientes con CP con resecabilidad *borderline* que son tratados con neoadyuvancia previa a la cirugía. En este contexto, Glazer y col. evaluaron 62 pacientes y observaron que la USE identificó correctamente un 88% de los casos que requirieron resección venosa y la TC un 67%³². Además, la USE identificó 11 pacientes no diagnosticados por TC mientras que, contrariamente la TC solo rescató 4 que la USE no diagnosticó como *borderline* resecables. En concordancia con estos resultados, en estudio ya mencionado de Du y col.³³ se observó que el grado de desacuerdo entre la USE y la TC no es despreciable en la valoración de invasión vascular y la presencia de ganglios (26% y 18%, respectivamente). Aunque en la actualidad la TC multidetector se considera la técnica de elección para la estadificación del CP³⁴⁻³⁷, estos autores desaconsejan tomar decisiones terapéuticas en base a los resultados de una sola técnica.

La detección de CsP sigue siendo una limitación importante para la estadificación tumoral que no ha mejorado significativamente con la TC multidetector³⁸.

2.1.1. Ascitis y carcinomatosis peritoneal

La CsP o infiltración del peritoneo por células malignas es una complicación de las neoplasias gastrointestinales y ginecológicas (especialmente del CCR y el carcinoma de ovario) aunque también es frecuente en el cáncer gástrico, pancreático, pulmonar y de mama. Aproximadamente, el 5% de pacientes con CCR, el 9% con CP y el 46% de las mujeres con carcinoma ovárico, presentan CsP en el momento del diagnóstico (CsP sincrónica)^{39,40}.

Las células neoplásicas se diseminan por el peritoneo por cuatro mecanismos: 1) extensión directa por los ligamentos peritoneales, mesenterio y omento, 2) diseminación a través de la ascitis, 3) diseminación por vía linfática y 4) diseminación por vía hematogena a través de pequeños émbolos. Las zonas donde los implantes peritoneales asientan con mayor frecuencia son el omento, alrededor del bazo y del hígado y la pelvis menor^{41,42}. El líquido del espacio infracólico derecho sedimenta en el mesenterio del intestino delgado hasta la confluencia de éste con el colon, mientras que el líquido del espacio infracólico izquierdo con frecuencia se detiene en el mesocolon del sigma antes de llegar a la pelvis⁴³.

La CsP suele marcar el pronóstico vital del paciente. Así, los pacientes

con neoplasias gastrointestinales y CsP tienen una supervivencia media de menos de 6 meses desde el momento del diagnóstico⁴⁴. Las guías del NCCN consideran la presencia de células malignas en el líquido peritoneal como una enfermedad metastásica por su impacto negativo en la supervivencia⁴⁵.

El estudio EVOCAPE⁴⁴ aporta datos sobre la historia natural de la CsP. Este estudio incluyó de manera prospectiva 370 pacientes con CsP que fueron sometidos a cirugía y quimioterapia adyuvante, de los cuales 58 tenían adenocarcinoma de páncreas. Los pacientes con adenocarcinoma de páncreas y CsP tuvieron una supervivencia media de 1,5 meses frente a los 3,8 meses de los que no la tenían ($p=0,05$). Los resultados de este estudio sugieren además que la quimioterapia adyuvante puede mejorar la supervivencia con respecto a la cirugía sola en estos pacientes (media de 6 meses versus 3 meses).

Diagnóstico

La CsP sigue siendo un reto diagnóstico en muchos casos. La importancia del diagnóstico de CsP en el momento actual reside, a parte de en el mal pronóstico que implica, en la posibilidad de realizar tratamiento con citoreducción (peritonectomía) y/o quimioterapia intraperitoneal peroperatoria^{46,47}.

En las etapas más tempranas de la enfermedad, los pacientes con CsP están asintomáticos, sin signos ni síntomas específicos. Cuando la enfermedad progresa, puede manifestarse con dolor, ascitis y obstrucción del intestino delgado. Casi la mitad de los pacientes con CsP tiene ascitis y representa el 10% de todos los casos de ascitis^{48,49}.

Los datos publicados indican que la CsP se encuentra presente en un 10% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas en el momento del diagnóstico⁴⁰ y esta cifra podría ser superior en los pacientes que presentan ascitis antes de la cirugía. En el estudio de Schmidt y col⁵⁰, 4 de los 23 pacientes con ascitis confirmada en la laparotomía tenían una citología positiva, siendo la prevalencia de carcinomatosis del 17,4%.

Citología

Para el diagnóstico de CsP en casos de carcinoma primario de ovario, endometrio y gástrico se usa habitualmente la citología del líquido ascítico⁵¹⁻⁵³.

El principal problema de la citología en líquido ascítico es su sensibilidad muy variable (11-80%) cuando se usan técnicas estándar como p.e. la tinción de Papanicolau pues no es infrecuente que exista CsP en pacientes con citología negativa. Contrariamente, la especificidad es del 100%. Para aumentar la sensibilidad y reproducibilidad de la detección de células neoplásicas en el líquido peritoneal, en las últimas dos décadas se han empleado técnicas de inmunocitoquímica y métodos de biología molecular⁵⁴. En comparación a la citología estándar, la inmunocitoquímica aumenta la rentabilidad en el diagnóstico de CsP entre un 5% y un 15%, lo cual representa un aumento discreto. Las técnicas moleculares mediante RTPCR han demostrado ser superiores a la citología en cuanto a sensibilidad y valor predictivo de supervivencia. Además, se ha demostrado que los pacientes con cáncer gástrico y tests moleculares positivos en el líquido peritoneal se benefician de tratamiento quimioterápico más agresivo.

Por todo lo anterior, el patrón oro para el diagnóstico de CsP es la confirmación cito-histológica vía laparoscopia o laparotomía⁵⁵⁻⁵⁷.

Técnicas de Imagen

La tecnología moderna ha conseguido reducir la necesidad de laparoscopias exploradoras como herramienta para el diagnóstico de CsP gracias a la mejora o aparición de técnicas de imagen no invasivas como la TC, la RM, la PET o la PET-TC. Sin embargo, la detección de CsP en fases precoces por técnicas de imagen es difícil debido a la configuración anatómica compleja del peritoneo, que incluye flexiones, ligamentos y espacio intraperitoneal, donde los depósitos son generalmente muy pequeños y nodulares⁵⁸. Las técnicas de imagen convencionales como TC y ecografía abdominal tienen una baja sensibilidad para la detección de carcinomatosis, siendo aún menor para los implantes de menos de 1 cm⁵⁹.

TC:

Según una revisión sistemática publicada recientemente⁶⁰ la TC es una buena técnica para la detección de CsP en pacientes afectados de diferentes neoplasias. Sin embargo, según este artículo, la TC infraestima la presencia de CsP en cerca de 12-33% de los casos. Este metaanálisis que incluye datos de 513 pacientes con diversas neoplasias, mostró una sensibilidad del 72%, especificidad del 97%, razón de verosimilitud positiva de 10,4 y negativa de 0,31 para la combinación TC y PET-TC. A pesar de ciertas limitaciones comentadas en la publicación, los autores concluyen que hasta la

aparición de nuevas evidencias científicas, la TC es la técnica no invasiva de elección para el diagnóstico de CsP, mientras que la RM y la PET-TC serían técnicas de segunda elección en esta indicación.

La TC puede llegar a no detectar hasta un 20-30% de metástasis peritoneales y hepáticas en pacientes con cáncer de páncreas, por lo que en algunos casos de CsP asintomática, ésta se detecta en el acto quirúrgico y obliga a un cambio en la estrategia prevista. Esta situación se produce hasta en un 15% de casos^{61,62}, por lo tanto, sería importante detectar con precisión la presencia de CsP en la etapa preclínica para evitar cirugías innecesarias⁶³. Por estos motivos, las guías clínicas actuales⁶⁴ recomiendan la realización de una laparoscopia exploradora en los tumores de gran tamaño localizados en la parte izquierda del páncreas y/o en pacientes con niveles séricos de CA19.9 elevados o cuando se plantea realizar un tratamiento neoadyuvante.

PET:

La PET con 18F-fludeoxiglucosa (FDG), con o sin TC, utiliza las características metabólicas del tejido neoplásico para identificar focos tumorales. La adición de la TC a la PET mejora la localización anatómica de las zonas hipercaptantes en la PET. Se ha demostrado que la PET-TC es una técnica muy precisa para el diagnóstico de metástasis a distancia de numerosas neoplasias. La mayoría de lesiones peritoneales consisten en nódulos (patrón nodular) o placas con infiltración difusa (patrón difuso) del tejido graso paracólico y aparecen en la PET como manchas o puntos hiperintensos o bien como hipercaptación difusa⁶⁵. Una revisión sistemática reciente⁶⁶ ha

demostrado una excelente eficacia diagnóstica de la combinación 18F-FDG PET/CT en el diagnóstico de CsP, con un área bajo la curva ROC de 0,92 (95%IC: 0,89-0,94) y sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de 92,4%, 85%, 94,2%, 81 y 91%, respectivamente. Sin embargo, otros estudios han demostrado una sensibilidad muy variable (58-100%) para la detección de carcinomatosis peritoneal. Además, la TC-PET tiene falsos negativos en tumores de bajo grado de malignidad, pequeño tamaño y de estirpe mucinosa, así como, falsos positivos en procesos inflamatorios. Todo ello limita su utilización.

RM:

La realización de RM con supresión de grasa y las secuencias diferidas con gadolinio, así como el uso de agentes de contraste entéricos solubles en agua, han mejorado la sensibilidad de la RM en la detección de CsP. La RM ha demostrado ser mejor que la TC en la detección de depósitos menores de 1 cm, así como en lugares donde la TC tiene una baja sensibilidad, como mesenterio, serosa del intestino delgado y zonas subdiafrágicas. Sin embargo, el alto coste y duración de la prueba hacen que la técnica de elección para la estadificación preoperatoria del adenocarcinoma de páncreas siga siendo la TC y se reserve la realización de RM para casos seleccionados.

USE:

La USE tiene una elevada sensibilidad y especificidad para detectar mínimas cantidades de líquido peritoneal y/o depósitos peritoneales a la

vez que permite la obtención de muestras para la confirmación citológica, lo que la convierte en la técnica ideal para el estudio de esta patología. La proximidad del transductor a las estructuras que se exploran y la disponibilidad de sondas de alta frecuencia garantizan que las imágenes obtenidas sean de alta resolución y por ello superiores a las otras técnicas de imagen⁶⁷⁻⁷¹ (**Figuras 5 y 6**).

En el estudio de Nguyen and Chang, se detectó ascitis en el 15% de los 518 pacientes que fueron explorados con USE por varias indicaciones y sólo en el 17% de ellos la ascitis se había detectado también en la TC⁶⁸.



Figura 5: Pequeña cantidad de ascitis subhepática (flecha) en un paciente con cáncer de páncreas

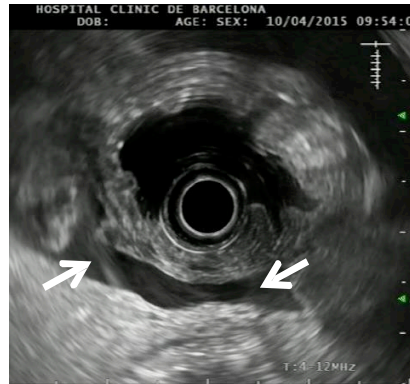


Figura6: ascitis perigástrica (flecha) en un paciente con cáncer de páncreas

Cáncer de páncreas y carcinomatosis peritoneal

Una revisión sistemática reciente sugiere que existe una correlación negativa entre la existencia de células neoplásicas “ocultas” o no detectables en el peritoneo (CNOP) y la supervivencia en pacientes con

CP. Esta podría ser una explicación al mal pronóstico de estos pacientes incluso después de haberse practicado una resección R0 del tumor y, obviamente, impactaría en el algoritmo terapéutico⁷². Además, dos estudios han demostrado una incidencia significativamente mayor de recurrencia peritoneal en el CP en pacientes con CNOP que en pacientes sin CNOP^{73,74}.

Sin embargo, en el CP potencialmente reseccable, el clásico mal pronóstico de una citología positiva en líquido ascítico es, cuantomenos, controvertido y se asocia a peor pronóstico sólo en el 7-30% de casos⁷⁴⁻⁸³. Así, según algunos estudios japoneses, una citología positiva en líquido ascítico sin evidencia de metástasis a distancia no contraindicaría la cirugía si se asocia quimioterapia adyuvante, pues la supervivencia de los pacientes no se modificaría significativamente^{74,79,83}.

Contrariamente, otros estudios concluyen que la presencia de una citología positiva en líquido ascítico se asocia a enfermedad avanzada, mal pronóstico, y supervivencia similar a la de los pacientes con estadio IV⁷⁵⁻⁷⁸. Como muestra de dicha controversia, la *American Joint Committee on Cancer and treatment guideline* de la NCCN considera la citología positiva como un estadio IV y por tanto contraindica la resección de la neoplasia^{84,85}, mientras que la Sociedad Japonesa de Páncreas no incluye la investigación de la citología de la ascitis en la evaluación del estadio del CP⁸⁶.

2.1.2. Factores pronósticos de resecabilidad y supervivencia del cáncer de páncreas

Teniendo en cuenta que la cirugía del adenocarcinoma de páncreas se asocia a una morbi-mortalidad considerable y que la gran parte de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados, es muy importante la selección adecuada de los candidatos a una cirugía con intención curativa^{87,88}. Durante décadas, los investigadores han intentado determinar los factores predictivos de buen pronóstico después de la resección del CP. Además de los indicadores bien establecidos de supervivencia como los márgenes de resección, el estadio tumoral y la diferenciación histológica, la albúmina sérica y la bilirrubina tienen también un valor pronóstico^{89,90}.

Los marcadores tumorales se utilizan junto a los resultados de los estudios de imagen para el diagnóstico de malignidad y para predecir el pronóstico⁹¹. El CA 19-9 ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad para el CP que CEA, CA 50 y CA 242^{92,93}. Algunos estudios recientes han evaluado el papel de los niveles preoperatorios de CA 19-9 para planificar la estrategia terapéutica del adenocarcinoma de páncreas⁹⁴⁻⁹⁶. Así, por ejemplo, algunos autores recomiendan la estadificación laparoscópica para los pacientes cuyos niveles de CA 19-9 superan los 130 U/ml a pesar de haber sido considerados resecables por técnica de imagen⁹⁷.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Sociedad Europea de Oncología Digestiva (ESDO) recomiendan una laparoscopia diagnóstica previa a cirugía en tumores grandes del lado

izquierdo del páncreas, niveles altos de CA 19-9 y cuando se plantea la posibilidad de neoadyuvancia, debido a que la laparoscopia puede cambiar la estrategia terapéutica hasta en el 15% de los casos en este grupo de pacientes⁶⁴. Los niveles de CA 19-9 tienen también un valor pronóstico después de la resección^{98,99}.

Aunque muchos estudios han investigado la relación entre el tamaño del tumor y el pronóstico de adenocarcinoma de páncreas, pocos han asociado el tamaño a la resecabilidad del tumor¹⁰⁰.

El CP es uno de los tumores malignos más comunmente asociado a hipercoagulabilidad pudiendo presentarse con trombosis en el 50% de los pacientes¹⁰¹. El estado de hipercoagulabilidad es el resultado del aumento de la expresión del factor tisulal, que puede jugar también un papel central en la progresión del CP¹⁰². Además, la formación de depósitos de fibrina alrededor del tumor puede favorecer la progresión impidiendo la mediación del sistema inmunitario¹⁰³. Esto resulta en un aumento de D-dímero plasmático, que se puede considerar como un biomarcador de tumor maligno. Hasta la fecha, la sobreelevación del D-dímero plasmático en pacientes con cáncer y sin trombosis evidente se asocia con una baja probabilidad de supervivencia postoperatoria¹⁰⁴.

Además, los niveles elevados de D-dímero plasmático pueden predecir la irresecabilidad de tumor de cabeza de páncreas al asociarse a la presencia de metástasis hepáticas ocultas¹⁰⁵.

Finalmente, los hallazgos de las pruebas de imagen también tienen un valor pronóstico¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Por ejemplo, en la TC helicoidal, la presencia del

tumor en la cápsula anterior de páncreas, en la vena porta, arteria mesentérica superior y retroperitoneo está relacionada a una menor supervivencia¹⁰⁶. La longitud de la estenosis en la vía biliar principal vista por CPRE también se ha asociado a una menor supervivencia¹⁰⁸. Los hallazgos de la USE también han sido utilizados para establecer el pronóstico de los pacientes con CP^{108,109}. En un estudio retrospectivo de 66 pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas que fueron explorados con USE, Nakata et al.¹⁰⁸ demostraron que una imagen ecográfica con irregularidad periférica, la invasión de la vena porta, la invasión del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior y la presencia de ascitis fueron predictores de peor supervivencia. No existen sin embargo otros estudios que hayan corroborado estos resultados.

2.2. Cáncer colorrectal

El CCR representa una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales. Cada año, aproximadamente 40.000 pacientes son diagnosticados de cáncer de recto, siendo la incidencia en la Unión Europea de 15-25 / 100.000 por año, con una mortalidad estimada de 4-10/ 100000 por año¹¹⁰.

A pesar del avance alcanzado en su diagnóstico, tratamiento y prevención, el CCR continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer. El pronóstico específico del cáncer de recto está estrictamente relacionado con el estadio en el momento del diagnóstico, de forma que la supervivencia es menor en los estadios más avanzados¹¹¹. En la

Tabla 2 se describen los criterios para la estadificación TNM del CCR^{112,113}. El estadio I (lesiones T1N0M0 y T2M0N0) se relaciona con una tasa de supervivencia a los 5 años de aproximadamente 85-90%, mientras que en el estadio II (lesiones T3N0M0 y T4N0M0) es del 60-65%¹¹⁴⁻¹¹⁶. La enfermedad en estadio III (TxN1-2M0) representa cualquier nivel de T con ganglios linfáticos afectados pero sin metástasis a distancia, y se relaciona con una tasa de supervivencia a los 5 años de aproximadamente 30-40%^{115,116}. La enfermedad en estadio IV es la más grave, con metástasis a distancia (TxN1xM1) y con una tasa de supervivencia a los 5 años de aproximadamente 8-9%¹¹⁴.

A parte de su estrecha relación con el pronóstico, la estadificación es también crucial para elegir la estrategia terapéutica más adecuada. Así, tumores superficiales pueden ser tratados con resección local^{117,118} mientras que los tumores en estadio II y III se tratan solamente con cirugía o con adición de neoadyuvancia.

Los tumores de recto suponen un 20-25% del total de los CCR y presentan características clínicas y pronósticas propias que los distinguen de aquellos originados en el colon. Estas diferencias se deben fundamentalmente a peculiaridades anatómicas que facilitan la progresión del tumor hacia estructuras de vecindad, lo cual condiciona las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

El diagnóstico de cáncer de recto se basa en la exploración endoscópica y la biopsia. La indicación habitual de la USE reside en la estadificación preoperatoria de esta neoplasia, siendo la precisión diagnóstica para el estadio T de alrededor del 85-90%¹¹⁹ (**Tabla 3**).

Tabla 2: Clasificación TNM del CCR (AJCC 8th Edition 2018).

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede evaluarse

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ (carcinoma intraepitelial intramucoso)

T1: El tumor invade la submucosa

T2: El tumor invade la muscular propia

T3: El tumor atraviesa la muscular propia y llega a la subserosa o al tejido pericolónico o perirrectal

T4: El tumor invade directamente otros órganos y estructuras (T4a) o perfora el peritoneo visceral (T4b)

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Hay metástasis en uno a 3 ganglios linfáticos regionales

N2: Hay metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia(M)

MX: La presencia de metástasis a distancia no puede evaluarse

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Hay metástasis a distancia

Tabla 3: Eficacia de la USE en la estadificación del cáncer de recto en porcentajes. Datos obtenidos de la revisión Marone y col.¹¹⁹

Autor	N. pacientes	Estadío T %	Estadío N %	Tipo de sonda USE
Saitoh (1986)	88	90	75	Flexible, radial (7 Mhz), rígido, radial(5-7.5 Mhz)
Feifel (1987)	79	89	-	Rígido, lineal (3-7MhZ)
Yamashita (1988)	122	78	-	Rígido, lineal (5-5.7Mhz)
Beynon (1988)	100	93	83	Rígido
Rifkin (1989)	102	72	81	Rígido, radial (7Mhz)
Hildebrandt (1990)	113	-	78	Rígido, radial (7Mhz)
Tio (1991)	91	88	-	Rígido
Katsura (1992)	120	92	-	Rígido, radial (7Mhz)
Glaser (1993)	154	86	81	Rígido, radial (7Mhz)
Herzog (1993)	118	89	80	Rígido, radial (7Mhz)
Cho (1993)	76	82	70	Flexible, radial (7 Mhz)
Thaler (1994)	36	88	80	AKTM (Kretz) (5-7,5-10MHz)
Nielson (1996)	100	85	-	Sonda (7MHz)
Sailer (1997)	160	77	83	Rígido
Nishimori (1998)	70	76	69	Flexible
Norton (1999)	121	92	65	Flexible, radial (7.5-12MHz)

INTRODUCCIÓN

Kim (1999)	89	81	63	Trasdector rotante (7.5MHz)
Marone (2000)	63	81	70	Flexible, radial (7.5-12MHz)
Akasu (2000)	154	96	72	Flexible, radial (7.5-12MHz)
Garcia-Aquilar (2002)	545	69	64	Rigido, radial (7-10MHz)
Harewwod (2002)	80	91	82	Flexible, radial (7.5-12MHz)
Marusch (2002)	422	63	-	Rigid
Kauer (2004)	458	69	68	Sonda (7.5-10MHz)
Vila (2007)	120	83	72	Flexible, radial
Landman (2007)	938	-	70	Sonda (10MHz)
Halefoglu (2008)	34	85	76	Sonda (7- 10 MHz)
Lin (2011)	192	86	78	Flexible, radial (7.5-12MHz)
Fernández-Esparrach (2011)	90	95	65	Flexible, radial (5-20MHz)
Unsal (2012)	31	80	70	Radial
Zhu (2013)	110	91	85	Rigido, radial (5-10MHz)
<i>Mean</i>		84	74	
<i>Range</i>		63-96	63-85	

En la **Figura 7** se muestran varios ejemplos de estadificación por USE de neoplasia de recto.

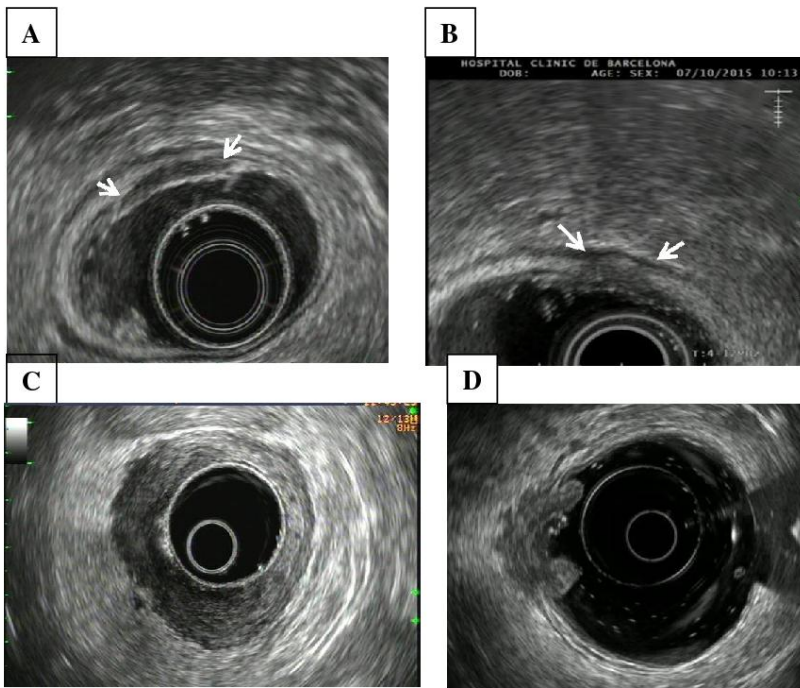


Figura 7: Ejemplos de cáncer de recto por USE. **A**, Engrosamiento exclusivo de la capa mucosa de la pared (T1). **B**, Tumor que contacta con la muscular propia (T2). **C-D**, Tumor transmural que se introduce en forma de pequeñas digitaciones en la grasa perirrectal (T3)

El principal problema de la estadificación de la neoplasia de recto deriva de que a menudo estas neoplasias presentan un importante componente inflamatorio que no se puede diferenciar del tejido tumoral, lo que conlleva una sobrestadificación, especialmente de los tumores T2 (**Figura 8**).

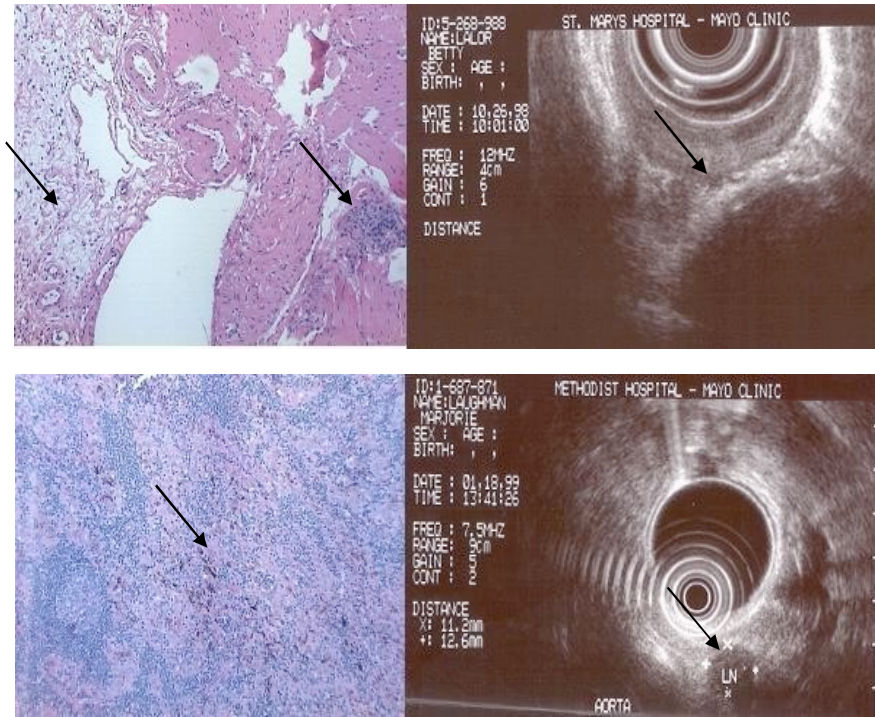


Figura 8: ejemplo de sobrestadificación tumoral y de adenopatías debido a inflamación peritumoral (señalado con flechas)

Por ello, los resultados de la USE varían en función del estadio tumoral, siendo mejores para el T3^{120,121}. De la misma forma, también se puede infraestadificar la lesión por la incapacidad de la técnica para identificar focos microscópicos de invasión tumoral¹²² y pueden existir adenopatías inflamatorias o micrometástasis no detectables en adenopatías por lo demás benignas (**Figura 9**).

Por último, hasta un 17% de las lesiones son estenosantes y por tanto no se pueden evaluar en su totalidad¹²³.

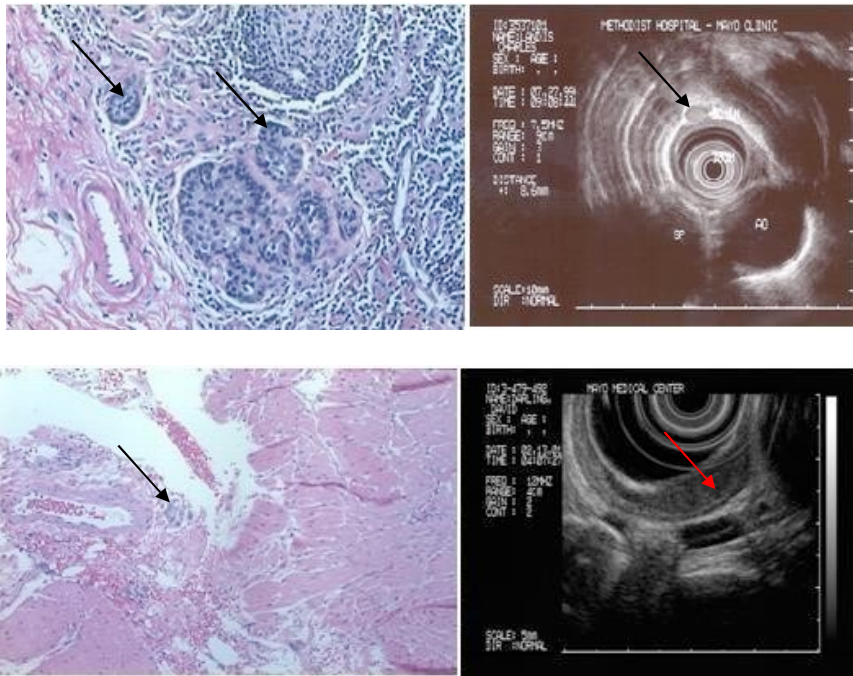


Figura 9: ejemplo de infraestadificación tumoral y de adenopatías debido a focos microscópicos de invasión tumoral (señalado con flechas)

En la **Tabla 4** puede verse cómo el estadio T influye en los resultados de la estadificación con USE. La experiencia del endoscopista y la localización del tumor (cuanto más distales más difícil) son otros dos factores que influyen en la correcta estadificación.

Nuestro grupo realizó un estudio prospectivo y comparativo de la USE y la RM con una muestra final de 90 pacientes¹²⁴. La eficacia de ambas técnicas fue similar pero la RM no visualizó ninguno de los tumores T1 mientras que la USE infraestadificó todos los T4. Las razones de estos fallos fueron la presencia de estenosis, la localización más proximal a la reflexión peritoneal y el antecedente de radioterapia.

Tabla 4. Pooled sensitivity and Specificity de los dos metaanálisis de Puli^{120,121}.

	Pooled sensitivity	Pooled secificity	Pooled LR+	Pooled LR-	DOR
T1	87.8% (85.3– 90.0%)	98.3% (97.8– 98.7%)	44.0(22.7– 85.5)	0.16(0.13– 0.23)	333.9(161.4– 690.4)
T2	80.5% (77.9– 82.9%)	95.6% (94.9– 96.3%)	17.3(11.9– 24.9)	0.22(0.17– 0.29)	92.1 (64.2– 132.2)
T3	96.4% (95.4– 97.2%)	90.6% (89.5– 91.7%)	8.9(6.8– 11.8)	0.06(0.04– 0.09)	204.9(124.9– 336.6)
T4	95.4% (92.4 –97.5%)	98.3% (97.8– 98.7%)	37.6(19.9– 71.0)	0.14(0.09– 0.23)	367.6(170.9– 790.6)

En cuanto a la estadificación N, la RM fue superior a la USE con una sensibilidad del 71% versus 41%, respectivamente. Al analizar posibles factores predictores de estadificación inadecuada, solo encontramos dos: en el caso de la T, la morfología polipoide perjudicó a la RM y, en el caso de la N, la presencia de estenosis no favoreció a la USE.

La adición de la USE-PAAF podría mejorar la precisión del diagnóstico de adenopatías metastásicas ya que permite obtener material para estudio citológico y confirmar así la naturaleza de la adenopatía. Sin embargo, en el estudio de Harewood y col., la USE-PAAF no demostró aportar mayor precisión al rendimiento de la USE en el cáncer de recto¹²⁵. Los autores justifican estos resultados alegando que la mayoría de ganglios perirrectales con algún criterio de malignidad por USE son

malignas, por lo que la realización de una PAAF no aporta demasiada información. Por otro lado, en el cáncer de recto, las adenopatías no metastásicas no suelen visualizarse por USE ya que son muy pequeñas e isoecogénicas¹²⁶. De hecho, 50-70% de las adenopatías mayores de 0,5 cm localizadas en el mesorecto son metastásicas mientras que sólo un 20% de los menores de 4 mm lo son. De estos datos se concluye que el mero hecho de visualizar un ganglio por USE ya presenta un valor predictivo positivo muy elevado y no es necesaria una punción y así se recomienda en la última guía de la ESGE¹²⁷.

2.2.1. Recidiva locorregional

La localización rectal de los tumores favorece el riesgo de recidiva locorregional en comparación con el colon. Ello se debe al exceso de manipulación del tumor durante la cirugía como consecuencia de la menor amplitud de la pelvis y la menor distancia del tumor al margen de resección¹²⁸. Como consecuencia, existe un riesgo mayor de implantes intraluminales debido a la exfoliación de células tumorales¹²⁹.

Después de la cirugía, la recurrencia local de CCR tiene una incidencia del 1,5-15%¹³⁰ pero disminuye hasta un máximo del 10% cuando se administra tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía¹³¹. Esta incidencia es menor en los casos de cáncer de recto en los que se consigue una resección R0 (0,8% en el estudio de Jung et al)¹²⁸. El riesgo de recurrencia local está estrictamente relacionado con el estadio

T y es mayor para los estadios más avanzados, ocurriendo principalmente en los dos primeros años del postoperatorio¹³². Otros factores que se han asociado a un mayor riesgo de recidiva local son un estadio N avanzado (especialmente N2) y el volumen tumoral¹²⁸. Para detectar precozmente la recidiva locorregional y la aparición de metástasis a distancia, los pacientes son controlados periódicamente con TC, RM y/o PET.

Debido a que la forma de presentación de la recidiva local del cáncer de recto no es intraluminal sino en forma de lesiones perianastomóticas y/o adenopatías perirrectales, la USE podría tener un papel relevante en la detección de recidivas precoces ya que éstas no se visualizan en la endoscopia convencional por afectar tardíamente a la mucosa. A pesar de la alta sensibilidad para el diagnóstico de este tipo de lesiones, la USE (al igual que la mayoría de técnicas de imagen) tiene una baja especificidad debido a su incapacidad para diferenciar los cambios inflamatorios y cicatriciales postoperatorios de la recurrencia, especialmente en los 3-6 primeros meses tras la resección quirúrgica^{133,134}. Así, aunque por ecografía las recurrencias suelen ser hipoeoicas y los cambios cicatriciales postquirúrgicos hiperecoicos, sin datos evolutivos no es posible asegurar o descartar uno de ambos diagnósticos por USE ni por ninguna técnica radiológica.

Por tanto, desde el punto de vista exclusivo de imagen, la USE sin PAAF no ofrece ninguna ventaja sobre las demás técnicas de imagen (cuya eficacia diagnóstica es de alrededor del 80%) para la detección de la recidiva temprana (**Figuras 10 y 11**).

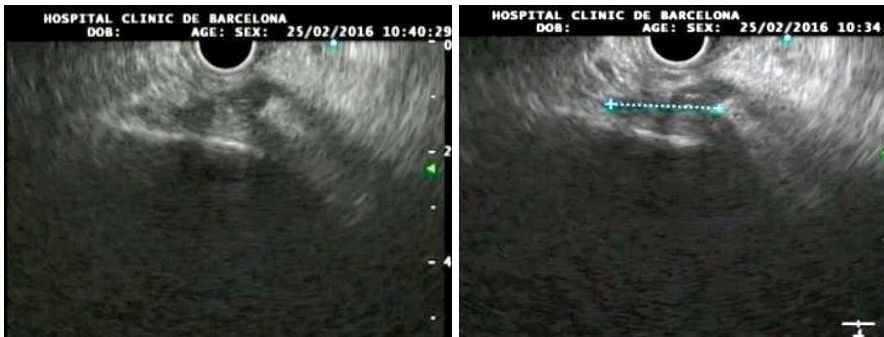


Figura 10: imagen paraanastomótica en paciente intervenido por neoplasia de recto. La citología obtenida por USE-PAAF mostró células inflamatorias con células gigantes a cuerpo extraño e histiocitos epitelioides, compatible con lesión granulomatosa.

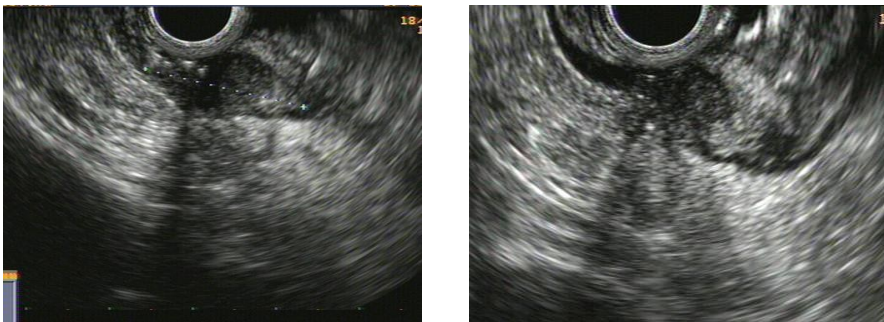


Figura 11: imagen para anastomótica en paciente intervenido por neoplasia de recto. La citología obtenida por USE-PAAF mostró que se trataba de una recidiva de adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

La importancia de la USE en la evaluación de imágenes compatibles de recidiva de la neoplasia de recto radica en la posibilidad que ofrece esta técnica de realizar PAAF guiada por ecografía en tiempo real. La USE-PAAF podría aumentar la especificidad de la USE al permitir la punción de lesiones sospechosas de recidiva anastomótica identificadas previamente por las técnicas de imagen utilizadas en el seguimiento (TC, RM o PET).

Sin embargo, los datos al respecto son escasos y, hasta la fecha, no existen guías que definan el papel de la USE en el seguimiento de los pacientes intervenidos de carcinoma rectal. Los pocos datos de los que disponemos provienen de series modestas que incluyen diferentes patologías pélvicas y con resultados mediocres (**Tabla 5**).

Hasta el momento de realizar esta tesis doctoral, únicamente dos estudios habían evaluado el papel de la USE-PAAF en la detección de recurrencia anastomótica y en las masas extrínsecas y submucosas en pacientes con CCR^{134,135}. En ambos estudios, la eficacia diagnóstica de la USE-PAAF fue de 90-95% en comparación al 82% de la USE sin PAAF. En aproximadamente el 10% de casos, la USE fue la única técnica diagnóstica. En un estudio¹³⁶, la USE diagnosticó el 100% (n=6) de las recurrencias asintomáticas mientras el TC sólo lo hizo con el 75% de ellas. Todos estos pacientes pudieron ser sometidos a resección curativa de la recidiva. Un estudio realizado en una serie corta de pacientes ha sugerido también que la detección de recidivas por USE podría mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes en comparación con la de los pacientes cuya recidiva se detectó por otras técnicas¹³⁷. Sin embargo, el grado de evidencia del papel de la USE-PAAF en el diagnóstico de las recidivas del CCR es bajo, pues no existen estudios con potencia metodológicamente suficiente y elevado número de pacientes sobre el tema. De todas formas, la US Multi-Society Task Force sugiere la práctica de una USE cada 3-6 meses durante los primeros dos años tras la resección quirúrgica de una neoplasia de recto, es una estrategia razonable.¹³⁸

Tabla 5. Resultados de la utilidad de la USE y USE-PAAF en patología pélvica

Autor	N. pacientes	Antecedente de cáncer (n)	Hallazgos en laUSE	Diagnóstico PAAF positivo (%)
<i>Glesson et al. 2012</i>	19	Vejiga (10) Prostata (6) Testículo (1) Nada (2)	Ganglio iliaco (1) Masa vejiga (1) Masa perirrectal (6) Ganglio perirrectal (3) Pared rectal (5) Ganglio mediastinico (1) Pared duodenal (1) Masa subcarinal (1)	16 (67%)
<i>Boo et al. 2011</i>	11	Colorrectal (3) Gástrico (1) Nada (7)	Masa perirrectal (7) Lesión rectal subepitelial (4)	6 (54.5%)
<i>Maleki et al. 2013</i>	47	Colorrectal(16) Urotelial (7) Prostata (2) Escamoso (4) Vesícula (1) Mama (1) Páncreas(1) Gástrico(1) Ovario (1) L. intraepitelial anal de alto grado (1) Nada(12)	Masa perirrectal (47)	24 (51.06%)

II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El pronóstico de los pacientes con neoplasias digestivas está claramente relacionado con el diagnóstico precoz y la posibilidad de efectuar un tratamiento quirúrgico radical. Para aplicar la terapia más adecuada en cada caso es imprescindible, en primer lugar, disponer de las características histológicas del tumor y, en segundo lugar, lograr un estudio de extensión lo más preciso posible. La USE y la USE-PAAF se han convertido en los últimos años en las técnicas de elección para el estudio de extensión locorregional de las neoplasias digestivas, así como para la obtención de material para el diagnóstico citológico-histológico.

A pesar de la utilidad ampliamente demostrada de la USE en oncología, existen situaciones de difícil manejo clínico en las que el rendimiento de estas técnicas no ha sido adecuadamente estudiado. Esta tesis evalúa el papel de la USE y USE-PAAF en dos de estas situaciones: el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal en el adenocarcinoma de páncreas y la recidiva locorregional del CCR.

Carcinomatosis peritoneal en el adenocarcinoma de páncreas

La correcta estadificación y valoración de resecabilidad preoperatoria de la neoplasia de páncreas tiene un gran impacto clínico pues más del 85% de los pacientes son irresecables en el momento del diagnóstico. Algunos de los hallazgos radiológicos que indican irresecabilidad son la existencia de ganglios linfáticos a distancia (fuera del campo de resección quirúrgico), invasión vascular (que impide la resección total

del tumor primario) y metástasis hepáticas, peritoneales o en otras localizaciones. La carcinomatosis peritoneal en fases precoces es de difícil diagnóstico y habitualmente se manifiesta en forma de pequeñas cantidades de ascitis que no se identifican en la TC. A pesar de que la resolución de la TC ha mejorado en los últimos años, no permite identificar metástasis hepáticas o peritoneales menores de 5-8 mm, así como pequeñas cantidades de ascitis. Una alternativa para seleccionar mejor los pacientes candidatos a cirugía curativa es la realización de una laparoscopia exploradora, pero ésta no se realiza de forma sistemática y habitualmente se reserva a algunos casos seleccionados.

Estudios realizados en cáncer gástrico han demostrado que la USE detecta la presencia de pequeñas cantidades de ascitis que se correlacionan con la existencia de carcinomatosis peritoneal, con el consiguiente impacto negativo sobre el pronóstico. No existen sin embargo datos respecto al significado de la detección de pequeñas cantidades de ascitis por USE en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas ni su valor como factor pronóstico de supervivencia.

Recidiva locorregional del cáncer colorrectal

La supervivencia de los pacientes con recurrencia de CCR también depende de la posibilidad de realizar una nueva cirugía curativa, por lo que el diagnóstico precoz comporta un mejor pronóstico. Las técnicas de imagen más utilizadas para descartar recidiva en el seguimiento de los pacientes con cáncer de colon y recto son la TC, RM y PET. Sin embargo, los cambios inflamatorios situados junto a la anastomosis

pueden simular una recurrencia e incluso ser positivos en la PET. Por otro lado, la presencia de ganglios linfáticos regionales puede deberse también a la respuesta inflamatoria asociada al propio tumor o a los tratamientos y su aspecto morfológico en las pruebas de imagen no siempre permite descartar malignidad. Por lo tanto, la obtención de material para el diagnóstico cito-histológico es crucial para confirmar o descartar malignidad y escoger así la mejor estrategia terapéutica.

Dado que las recurrencias de CCR se originan de las células tumorales residuales situadas en la grasa perirrectal o en los ganglios linfáticos no resecaados durante la cirugía, normalmente se localizan en la misma anastomosis o en el tejido circundante, siendo ambas localizaciones accesibles a la USE-PAAF. Sin embargo, existe muy poca información respecto a la utilidad de la USE-PAAF en esta indicación.

Por todo lo anteriormente expuesto, es probable que la USE y la USE-PAAF puedan tener un papel relevante en estas dos situaciones clínicas tan especiales por su difícil diagnóstico y gran impacto en el pronóstico de los pacientes afectos. Se trata de una tesis muy clínica que puede contribuir a ampliar las indicaciones cada vez más numerosas de la USE en oncología gastrointestinal, y más concretamente, en los pacientes con cáncer de páncreas y colorrectal.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Estudio 1

La USE es capaz de detectar pequeñas cantidades de ascitis en los pacientes con CP, que se correlacionan con la presencia de CsP.

Estudio 2

La USE-PAAF permite el diagnóstico citológico de la recidiva locorregional del CCR.

2. OBJETIVOS

Objetivos principales

Estudio 1

Investigar si la ascitis detectada por USE en los pacientes con CP se correlaciona con la presencia de CsP.

Estudio 2

Investigar la utilidad de la USE-PAAF en el diagnóstico citológico de la recidiva perirrectal del CCR.

Objetivos secundarios

Estudio 1

- Estudiar el valor pronóstico de la ascitis detectada por USE en la supervivencia de los pacientes con CP.
- Estudiar el valor pronóstico de la ascitis detectada por USE en cuanto al desarrollo de CsP durante el seguimiento.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS/RESULTADOS

Las hipótesis planteadas han sido probadas en 2 estudios que han dado lugar a dos publicaciones con un factor de impacto global de 6.243.

ESTUDIO 1

*Alberghina N, Sánchez-Montes C, Tuñón C, Maurel J, Araujo IK, Ferrer J3, Sendino O, Córdova H, Vaquero EC, González-Suárez B, Martínez- Palli G, Ginès À, Fernández-Esparrach G. **Endoscopic ultrasonography can avoid unnecessary laparotomies in patients with pancreatic adenocarcinoma and undetected peritoneal carcinomatosis.***

Pancreatology. 2017 Sep -Oct;17(5):858-864.

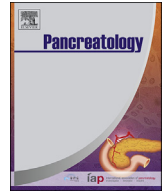
FI: 2.724

ESTUDIO 2

*Fernández-Esparrach GI, Alberghina N, Subtil JC, Vázquez-Sequeiros E, Florio V, Zozaya F, Araujo I, Ginès A. **Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is highly accurate for the diagnosis of perirectal recurrence of colorectal cancer.***

Dis Colon Rectum. 2015 May;58(5):469-73.

FI: 3.51



Endoscopic ultrasonography can avoid unnecessary laparotomies in patients with pancreatic adenocarcinoma and undetected peritoneal carcinomatosis



Nadia Alberghina^a, Cristina Sánchez-Montes^a, Carlos Tuñón^a, Joan Maurel^b, Isis K. Araujo^a, Joana Ferrer^c, Oriol Sendino^a, Henry Córdova^a, Eva C. Vaquero^d, Begoña González-Suárez^a, Graciela Martínez-Palli^e, Àngels Ginès^a, Glòria Fernández-Esparrach^{a,*}

^a Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, ICMDiM, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

^b Oncology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

^c Surgical Department, ICMDiM, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

^d Gastroenterology Department, ICMDiM, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

^e Anesthesiology Department, ICMDiM, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalunya, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 March 2017

Received in revised form

1 July 2017

Accepted 18 August 2017

Available online 19 August 2017

Keywords:

Ascites

Pancreatic cancer

EUS

Carcinomatosis

Survival

ABSTRACT

Background/Objective: To assess the relationship between the presence of ascites detected by endoscopic ultrasonography (EUS) and peritoneal carcinomatosis (PC) in patients with pancreatic adenocarcinoma. **Methods:** Consecutive patients who underwent a EUS for preoperative staging of a pancreatic adenocarcinoma between 1998 and 2014 were retrospectively reviewed. The diagnosis of PC was confirmed by histopathology or peritoneal fluid cytology. The main outcome of the study was the relationship of ascites at EUS and PC in patients with pancreatic cancer. Secondly, to evaluate the relationship between this finding and survival as well as the development of PC during follow-up.

Results: A total of 136 patients were included: 30 patients with local unresectable tumor or metastatic disease and 106 potentially-resectable candidates based on CT staging. EUS showed ascites in 27 (20%) patients, of whom 8 (29.6%) had PC. The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of ascites by EUS in the detection of PC in this group of patients were 67%, 85%, 30%, 96% and 83%, respectively. Ascites detected by EUS was the only independent predictive factor of PC with an OR of 11 (CI 95%: 3–40). The detection of ascites by EUS was associated with a shorter survival (median survival time 7.3 months; range 0–60 vs 14.2 months; range 0–140) ($p = 0.018$) and earlier development of PC during follow-up (median 3.2 months, range 1.4–18.1 vs 12.7 months, range 5.4–54.8; $p = 0.003$).

Conclusion: The finding of ascites at EUS in patients with pancreatic adenocarcinoma is highly associated with PC and a poor outcome.

© 2017 IAP and EPC. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Survival in pancreatic adenocarcinoma is very low, with an overall 5-year survival rate of less than 5% [1]. Radical resection is the only chance of cure, but only 15% of the tumors are resectable at presentation as the vast majority are locally advanced or present

metastatic disease [2,3]. Although survival rates following radical surgery in specialised centers reach around 15% at 5 years, overall mortality and morbidity are very high (2–5% and 30–40%, respectively) [4,5]. Therefore, an accurate preoperative evaluation and staging is crucial in order to adequately select patients with resectable tumors for surgery, thus preventing unnecessary laparotomies.

Peritoneal carcinomatosis (PC) dramatically decreases the survival of patients with pancreatic cancer [6] and must be ruled out before deciding management. However, it is difficult to identify small peritoneal metastases by means of CT scan [7]. This was

* Corresponding author. Endoscopy Unit, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail address: mgfernan@clinic.ub.es (G. Fernández-Esparrach).

demonstrated in a study by Adachi et al. in which CT failed to detect 27% of peritoneal metastases and 45% of stage IV disease in a cohort of patients with gastric cancer [8]. In pancreatic cancer, staging laparoscopy may demonstrate previously unrecognized small peritoneal and liver metastases in 20–30% of patients, changing the therapeutic strategy in nearly 15% of them [9,10]. Thus, current guidelines recommend performing an exploratory laparoscopy before resection in left-sided large tumors and/or in case of high CA19.9 levels or when neoadjuvant treatment is considered [11].

The finding of ascites is associated with the presence of PC in patients with gastric cancer [7,12] and EUS has shown to be the most accurate method for the diagnosis of ascites due to the close proximity of the echoendoscope to the peritoneum [13,14]. Nguyen and Chang detected ascites in 79 out of 565 (14%) patients with a previous CT who underwent EUS examination for various indications. Only 14 out of these 79 patients (18%) had ascites at CT, although PC was not suspected [14]. Additionally, EUS offers the possibility of sampling the ascitic fluid by EUS FNA during the same procedure [15,16]. However, information regarding the role of EUS in the evaluation of PC in pancreatic adenocarcinoma is scarce [17,18].

The aims of this study were: first, to assess the value of ascites detected by EUS for the diagnosis of PC in patients with pancreatic adenocarcinoma and to compare it with other tumor-related factors used in clinical practice; and second, to evaluate the prognostic value of ascites at EUS in this set of patients.

Patients and methods

Study design

The clinical records of consecutive patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent an EUS at the Hospital Clinic (Barcelona, Spain) between 1998 and 2014 were retrospectively reviewed. Patients with radiographically-resectable lesions were referred to EUS to confirm resectability whereas patients with unresectable disease at CT were referred for cytological confirmation by EUS-FNA. Exclusion criteria were: lack of cytological or histological confirmation of PC, other diseases causing ascites or incomplete EUS. All patients were explored with abdominal CT following standard protocols. Gold standard was the histopathology of a peritoneal nodule or peritoneal fluid cytology, both obtained at the time of surgery. The Hospital Clinic's Institutional Review Board approved the study protocol.

A review of the electronic medical records was performed. Variables retrieved were: patient demographics, comorbidities, performance status, CA19.9 and standard blood tests, EUS findings (location and size of the tumor, presence of ascites, lymph nodes), CT staging, type of surgery, findings at surgery and follow-up.

EUS, CT scan and surgical procedures

EUS was performed using a radial echoendoscope (GF-UM20, GF-UM160, GF-UE160, Olympus America Inc., Melville, NY) followed by a sectorial echoendoscope (GF-UC140P, GF-UCT140, Olympus America Inc., Melville, NY) when EUS-FNA was indicated according to the standard technique described elsewhere [19]. Procedures were performed by 3 experienced endosonographers (OS, AG and GF-E, with more than 200 procedures/year). Patients were placed in the left lateral decubitus position and conscious sedation with intravenous midazolam or fentanyl plus propofol was used in all patients according to the judgment of the anesthesiologist. The presence of a small amount of ascites was identified as an hypoechoic triangle-shaped area under the left hepatic lobe and/or around the duodenum (Fig. 1).

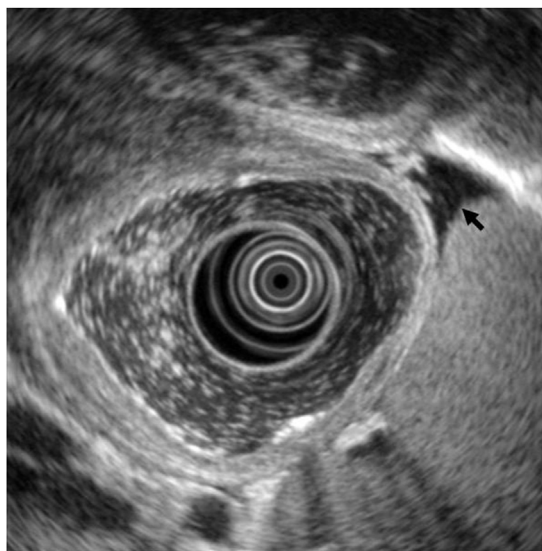


Fig. 1. Minimum amount of ascites detected by EUS seen as a hypoechoic (black) triangle adjacent to the gastric wall (arrow).

For the abdominal CT, a four-phase pancreatic MDCT protocol acquisition was used after 2005 (Somatom Sensation 64, Siemens, Erlangen). Before this date, single and two-slice CT were used. In all cases, iodinated contrast medium was administered and portal venous and delayed phases were obtained. All series were routinely reconstructed with 3 mm thickness/increment in the axial and coronal planes for examination.

The gold standard was the cytological or histological confirmation of PC by means of surgery or diagnostic paracentesis. Surgical procedures varied from exploratory laparoscopy and/or derivative surgery to radical pancreatectomy. If ascites was present, 20 cc were directly aspirated. Peritoneal lavage was not routinely performed. When peritoneal nodules were visible, a biopsy was performed.

The main outcome of the study was the confirmation of PC and its relationship with the finding of ascites at EUS. Secondary outcomes were survival and development of PC during follow-up.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as mean + SD and group comparisons were calculated by the non-paired Student's t-test. Categorical variables are expressed as frequency (%) and were compared with Chi-Square test. CA 19.9 was used as a categorical variable (<or >300 U/mL). In addition, a multivariate logistic regression analysis (with variables with statistical significance in the univariate analysis and other clinical variables usually associated with poor prognosis) was carried out to assess the existence of predictive factors of peritoneal carcinomatosis and the odds ratio (OR) was calculated to indicate the associated risk. Performance characteristics of ascites at EUS in diagnosing peritoneal carcinomatosis and their 95% confidence interval (CI) were calculated by using the standard formulas. Survival as well as development of PC during follow-up were estimated by log-rank test and the association between baseline variables and survival was analyzed by Cox's proportional-hazards regression model.

To evaluate the clinical impact of the presence of ascites at EUS in patients with pancreatic cancer, likelihood ratios (LR) and pre and post-test positive and negative probabilities of PC were calculated. The positive likelihood ratio (positive LR) assesses the

probability of a disease increases if the test is positive, while the negative likelihood ratio (negative LR) informs on how much it decreases if the test is negative. Due to the lack of published data on the prevalence of PC in patients with pancreatic adenocarcinoma, the pretest probability was considered to be the prevalence of PC in our series, as determined by the gold standard.

All statistical tests were two-sided, and p values < 0.05 are considered as statistically significant. Analysis was performed with Stata 12.

Results

A total of 515 patients with pancreatic adenocarcinoma explored with EUS were eligible for the study. Causes of exclusion were: lack of gold standard ($n = 373$), cirrhosis ($n = 5$) and incomplete EUS ($n = 1$). Therefore, 136 patients (mean age 66 ± 12 ; range 34–87) were finally included: 30 with local unresectable tumor or metastatic disease and 106 with potentially-resectable disease, based on CT staging. Fig. 2 shows the flow chart of the study. Most of the neoplasms were located in the head or uncinated process of the pancreas ($n = 119$, 87.5%) and the most frequent symptoms were jaundice ($n = 65$, 49%) and abdominal pain ($n = 44$, 33%). Characteristics of the patients are described in Table 1.

Radical surgery was possible in 82/106 patients (77%), therefore CT staging was incorrect in 24 patients (17.6%). Globally, reasons for unresectability were: PC ($n = 12$), vascular invasion ($n = 25$) and hepatic metastases ($n = 17$). Two patients with PC also had hepatic metastases. The diagnosis of PC was made by biopsy of solid peritoneal nodules in 7 patients and cytology of aspirated fluid in 5.

Pre-operative EUS showed ascites in 27 (20%) patients: small amount in 25 and moderate in 2. This finding was not described in 19 of them on CT. In 8 patients with ascites at EUS (29.6%), a final diagnosis of PC was confirmed. Results of the univariate analysis are

shown in Table 2. Ascites detected by EUS was the only independent preoperative predictive factor of PC (OR 11; CI 95%: 3–40).

Performance characteristics of the presence of ascites at EUS for the diagnosis of PC are shown in Table 3; it improved specificity, PPV and accuracy as compared with CA $19.9 > 300$ U/mL whereas sensitivity was lower. NPV of both variables was very high. The combination of ascites at EUS and CA $19.9 > 300$ U/mL did not show any advantage over ascites at EUS alone.

The median survival in our series of patients with pancreatic adenocarcinoma was 10.5 months (range 0–140). The presence of ascites at EUS was associated with a shorter survival (median survival time 7.3 months; range 0–60) as compared with patients without ascites at EUS (14.2 months; range 0–140) ($p = 0.018$) (Fig. 3a). Performance status (II vs III/IV) was not statistically different between the two groups.

In 99 out of the 124 patients without PC at surgery, data on follow-up were available. Of these, 14 developed PC (median time from surgery of 9.8 months; range 1.4–54.8). Patients with ascites at EUS developed PC earlier than patients without ascites (median 3.2 months, range 1.4–18.1 vs 12.7 months, range 5.4–54.8; $p = 0.003$) (Fig. 3b).

To assess the clinical relevance of these results, the posttest probability of having PC was calculated. The prevalence of PC (pretest probability) was 9% in our series. When EUS detected ascites, the probability of having PC increased from 9% to 30% (positive LR 4.5). Conversely, if EUS ruled out ascites, the probability of PC decreased from 9% to 4% (negative LR 0.4).

On the other hand, the presence of ascites by EUS had a clinical impact in the group of potentially resectable disease by CT in which the presence of ascites was associated with final unresectability in 9 out of 18 patients (50%) (PC in 4, vascular invasion in 1, and distant metastases in 4). Contrarily, radical surgery was possible in 73 out of 88 (82.9%) patients without ascites ($p = 0.002$) (Fig. 4).

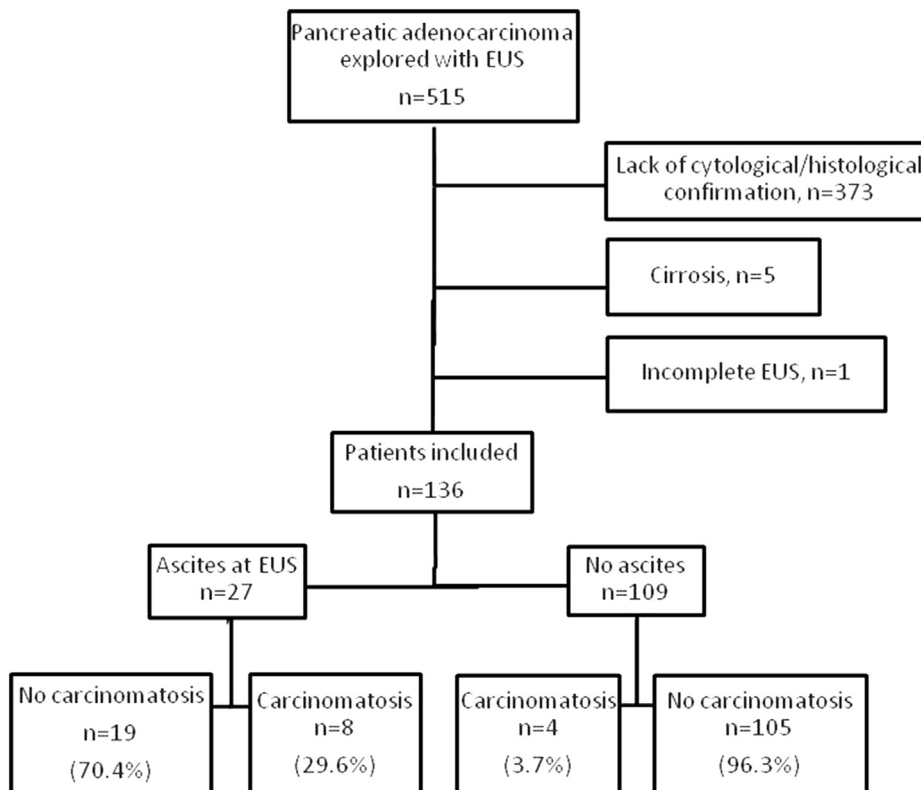


Fig. 2. Flow chart of the study.

Table 1
Baseline characteristics of patients included in the study.

Variable		
Gender (n = 136)	Male	78 (57%)
	Female	Female
ASA physical status (n = 131)	II	89 (67.9%)
	III	34 (26%)
	IV	8 (6.1%)
Symptoms (n = 133)	Jaundice	65 (48.9%)
	Pain	44 (33.1%)
	Weight loss	14 (10.5%)
	Asymptomatic	7 (5.2%)
	Others	3 (2.3%)
Analytical parameters	Ca (U/ml) (n = 119)	1963 ± 5836 (1–38972)
	CEA (µg/L) (n = 92)	13 ± 69 (0.4–660)
	Bilirubin (mg/dl) (n = 124)	12.2 ± 10.4 (0.2–40)
	AST (IU/L) (n = 127)	181 ± 190 (16–1403)
	Albumin (mg/l) (n = 116)	35 ± 6 (20–54)
	RCP (mg/L) (n = 84)	14 ± 44 (0.04–337)
Tumor localization (n = 136)	Head/Uncinate process	119 (87.5%)
	Neck	7 (5.1%)
	Body	8 (5.9%)
	Tail	2 (1.5%)
Type of surgery (n = 134) ^a	Pancreatectomy	85 (63.5%)
	Derivation	31 (23.1%)
	Explorative laparotomy	18 (13.4%)
pT (surgery) (n = 79)	T1	8 (10.1%)
	T2	24 (30.4%)
	T3	43 (54.4%)
	T4	4 (5.1%)
pN (surgery) (n = 78)	N0	23 (29.5%)
	N1	55 (70.5%)
Tumor differentiation (n = 79)	Good	7 (8.8%)
	Moderate	55 (68.7%)
	Bad	17 (21.3%)

ASA: American Society of Anesthesiologists.

^a In two patients, cytological confirmation was made by diagnostic paracentesis.**Table 2**
Univariate analysis of peritoneal carcinomatosis diagnosis.

	Carcinomatosis		p
	Yes (n = 12)	No (n = 124)	
Gender (n = 136)			
Men	9 (75%)	69 (55.6%)	0.195
Women	3 (25%)	55 (44.4%)	
Age (years) (n = 136)	64 ± 11.7	66.6 ± 12	0.468
Weight loss (n = 133) ^a			
Yes	1 (8.3%)	13 (10.7%)	0.833
No	11 (91.7%)	108 (89.3%)	
Tumor localization (n = 136) ^a			
Head/Uncinate process	8 (66.7%)	111 (89.5%)	0.022
Neck/Body/Tail	4 (33.3%)	13 (10.5%)	
Tumor size (n = 115) ^a			
≥3 cm	7 (63.6%)	38 (36.5%)	0.149
<3 cm	4 (36.4%)	66 (63.5%)	
Ascites at EUS (n = 136) ^a			
Yes	8 (66.7%)	19 (15.3%)	0.000
No	4 (33.3%)	105 (84.7%)	
CA19.9 ≥ 300 U/ml (n = 119) ^a			
Yes	7 (77.8%)	55 (50%)	0.109
No	2 (22.2%)	55 (50%)	
Bilirubin (mg/dl) (n = 124)	11.5 ± 12.5	12.2 ± 10.2	0.841
Albumin (mg/L) (n = 116)	31.1 ± 4.02	34.6 ± 7.5	0.073
C-Reactive Protein (mg/L) (n = 84)	9.8 ± 8.4	13.9 ± 45.5	0.826
pT (surgery) (n = 79)			
T1/T2	0	32 (41%)	0.693
T3/T4	1 (100%)	46 (59%)	
pN (surgery) (n = 126)			
N1	1 (100%)	54 (70.1%)	0.515
N0	0	23 (29.9%)	
Tumor differentiation (n = 80)			
Well/Moderate	2 (100%)	60 (76.9%)	0.598
Poorly/Undifferentiated	0	18 (23.1%)	

^a Variables used in the multivariate analysis.

Discussion

In the current study, we demonstrate that the finding of ascites by EUS in patients with pancreatic adenocarcinoma is the only independent predictive factor of PC precluding curative surgical treatment and sparing patients from unnecessary laparotomy. Moreover, ascites detected by EUS is associated with a lower survival and a higher risk of developing early PC during the follow-up. To our knowledge, this is the first report that specifically evaluates the significance of the presence of small amounts of ascites in a large series of patients with pancreatic adenocarcinoma.

CT is the imaging modality of choice to determine resectability in pancreatic cancer [20]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines provide imaging criteria of borderline resectable and unresectable pancreatic cancer depending upon the extent of vein invasion as well as artery invasion [21]. Unfortunately, about 15–20% of patients referred to surgery on the basis of the results of preoperative imaging studies are found to be unresectable during surgical exploration due to the prevalence of sub-radiographic metastatic or locally advanced disease [22–24]. PC is especially difficult to diagnose when peritoneal deposits are small [7,8] and the presence of small amounts of ascites are not considered a suspicious sign of PC at CT. Unfortunately, the rate of radiologically occult PC has not decrease over time despite improvements in imaging technology [25].

Published data indicate that PC is present in approximately 10% of patients with pancreatic adenocarcinoma at the time of initial diagnosis [26] but this figure could be higher in patients with ascites detected preoperatively. In the study of Schmidt J et al. [18], 4 out of 23 patients with this finding confirmed at laparotomy had a positive cytology, with a resulting prevalence of PC of 17.4%.

Table 3
Performance characteristics of ascites at EUS, CA19.9 > 300 U/mL and combination of the two variables in the diagnosis of peritoneal carcinomatosis (95% CI in brackets).

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Ascites at EUS	66.7% (39–86.2)	84.7% (77.3–90)	29.6% (15.9–48.5)	96.3 (90.9–98.6)	83.1 (75.9–88.5)
CA 19.9 > 300 U/ml	77.8% (45.3–93.7)	50% (40.8–59.2)	11.3% (5.6–21.5)	96.5% (88.1–99)	52.1% (43.2–60.9)
Ascites at EUS + CA 19.9 > 300 U/ml	66.7% (35.4–88)	89% (81.9–93.6)	33.3% (16.3–56.3)	97% (91.6–99)	87.4% (80.2–90.2)

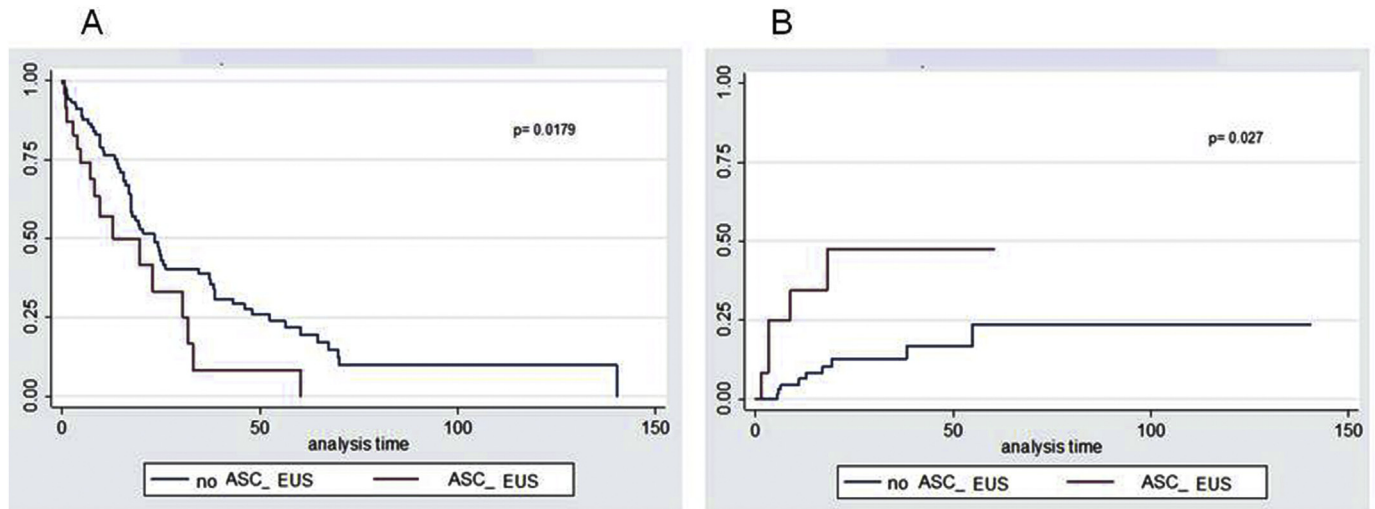


Fig. 3. A: Survival of patients with pancreatic adenocarcinoma according to the presence or not of ascites detected by EUS. B: Development of peritoneal carcinomatosis during follow-up according to the presence or not of ascites detected by EUS.

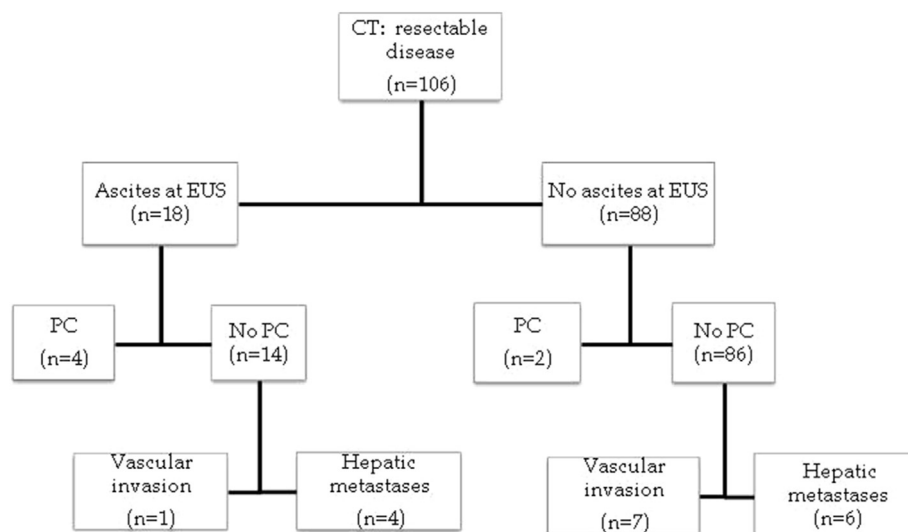


Fig. 4. Intraoperative findings in patients with resectable disease based on CT imaging.

However, there is no mention on how ascites was identified. In our series, the overall prevalence of PC was of 8.8% but increased up to 29.6% in patients with ascites at EUS at the time of preoperative assessment. Moreover, ascites detected by EUS was the only independent predictive factor of PC, with an odds ratio of 11.

Most important is that the finding of ascites by EUS changes therapeutic management in up to 63% of patients with gastrointestinal malignancies [16]. In our study, the presence of ascites at

EUS was associated with unresectable disease in 50% of patients initially staged as resectable by CT, and this finding could have precluded an unnecessary surgery. This figure is very similar to the 58% of patients with radiographically defined locally advanced disease (RD-LA) who presented occult distant organ metastasis at laparoscopy [27], warranting the performance of a diagnostic laparoscopy not only in patients with RD-LA but also in those with potentially resectable disease and ascites at EUS. Although the

detection of ascites in patients with radiologically unresectable disease does not change their management, these patients were included only when the cyto/histological confirmation was available in order to evaluate the first aim of the study.

Classically, several clinicopathological features of pancreatic adenocarcinoma have been used for predicting resectability. Among these ancillary predictive factors, preoperative CA 19.9 level is the most used to guide treatment and follow-up [28–30]. For instance, in the study of Maithel et al. [31], patients with a CA19.9 greater than 130 U/mL had a 26% likelihood of having unresectable disease. Thus, elevated CA 19.9 levels were used in the 2012 ESMO-ESDO guidelines to indicate an exploratory laparoscopy in patients with potentially resectable disease [11]. In our study, the detection of ascites by EUS showed a better accuracy than CA 19.9 levels in the diagnosis of PC with a high NPV, and the combination of both was not associated with a significant improvement of these values over ascites at EUS alone.

EUS has been largely used in the staging of adenocarcinoma and has shown to be very valuable in the detection of vascular invasion and prediction of resectability [32]. However, the old guidelines only recognised a complementary role of EUS in the staging algorithm of pancreatic adenocarcinoma [11]. On the contrary, in the last version of ESMO-guidelines [33], EUS is recommended after CT scan in patients with radiographically resectable lesions as well as in locally advanced disease. It is also mentioned that the great advantage of EUS is its ability to provide tissue samples. In this sense, it could be argued that an EUS-FNA of ascites could have confirmed the diagnosis of PC and spared surgery in some of the finally unresectable patients. However, we did not perform an EUS-FNA because the amount of liquid was too small in almost all cases and, therefore, the likelihood of finding malignant cells very low.

The value of positive peritoneal cytology and its influence on outcomes of patients with pancreatic adenocarcinoma is not well known. Nakao et al. [34] found no differences in cumulative survival rate after pancreatic cancer resection when comparing patients with positive and negative peritoneal cytology without macroscopic peritoneal metastases. Our study shows a negative influence of ascites at EUS on the prognosis of patients with pancreatic cancer without macroscopic evidence of peritoneal metastases. The fact that these patients developed PC in a shorter period of time during the follow-up supports the hypothesis that ascites could be the manifestation of PC in an early stage and should alert the clinician about the possibility of underlying PC. Contrarily, the absence of ascites at EUS in a potentially operable patient makes PC very unlikely, as supported by its high NPV.

To our knowledge, few studies have evaluated the prognostic value of image techniques findings in pancreatic cancer. Single studies with helical CT, ERCP and angiography have shown that several tumor-related factors (as tumor extension in the retroperitoneum, vascular invasion or length of pancreatic duct stricture) are associated with a shorter survival [35–37]. The potential value of EUS findings as prognostic factors in patients with pancreatic head cancer has been suggested in a single study. Nakata et al. [38] evaluated 66 patients with pancreatic head adenocarcinoma with EUS and found that the finding of an irregular peripheral echo, portal vein invasion, superior mesenteric artery/cealic artery invasion, and the presence of ascites were significant predictors of a poorer prognosis for survival in the univariate analysis, but none of them were independent predictors in the multivariate analysis. In this study, only 4 patients had ascites at EUS (6%) and all of them had an unresectable cancer. Our study confirms the predictive value of ascites diagnosed by EUS in a larger cohort of patients.

The main limitation of our study is the retrospective design, since small amounts of ascites could be missed if not carefully sought. Moreover, in our center, peritoneal lavage is not routinely

performed during operation and only when ascites is visible it is directly aspirated. This fact could lower the yield for PC detection.

In conclusion, almost one third of patients with pancreatic adenocarcinoma and ascites detected by EUS have PC, warranting a laparoscopy in order to avoid unnecessary surgeries. On the other hand, the high NPV of this finding makes the selection of patients suitable for curative surgery very reliable. Therefore, EUS should be included in the preoperative algorithm of patients with pancreatic adenocarcinoma.

Acknowledgements

CERCA Programme. Generalitat de Catalunya.

References

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>. PMID: 21296855.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66. PMID: 17237035.
- [3] Haller DG. New perspectives in the management of pancreas cancer. *Semin Oncol* 2003;30:3–10. PMID: 14506598.
- [4] Allema J, Reinders ME, van Gulik TM, Koelmay MJ, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer* 1995;75:2069–76. PMID: 7697596.
- [5] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355–68. <http://dx.doi.org/10.1097/01.SLA.0000027272.08464.0B>. PMID: 12192322.
- [6] DeWitt J, Yu M, Al-Haddad MA, Sherman S, McHenry L, Leblanc JK. Survival in patients with pancreatic cancer after the diagnosis of malignant ascites or liver metastases by EUS-FNA. *Gastrointest Endosc* 2010;71:260–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.025>. PMID: 19922924.
- [7] Walkley MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *Am J Roentgenol* 1988;150:1035–41. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.150.5.1035>. PMID: 3258703.
- [8] Adachi Y, Sakino I, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S, et al. Preoperative assessment of advanced gastric carcinoma using computed tomography. *Am J Gastroenterol* 1997;92:872–5. PMID: 9149204.
- [9] Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, Soper NJ, Norton JA. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 1997;185:33–9. PMID: 9208958.
- [10] Meduri F, Diana F, Merenda R, Caldroni MW, Zuin A, Losacco L, et al. Implication of laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of early pancreatic cancer. *Zentralbl Pathol* 1994;140:243–6. PMID: 7947632.
- [11] Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(vii):33–40. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds224>. PMID: 22997452.
- [12] Garrison RN, Galloway RH, Heuser LS. Mechanisms of malignant ascites production. *J Surg Res* 1987;42:126–32. PMID: 2434730.
- [13] Lee YT, Ng EKW, Hung SCS, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005;54:1541–5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.055772>. PMID: 15955787.
- [14] Nguyen PT, Chang JJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:336–9. PMID: 11522974.
- [15] Rana SS, Bhasin DK, Srinivasan R, Singh K. EUS-FNA of peritoneal nodules in patients with ascites of unknown cause. *Endoscopy* 2011;43:1010–3. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271111>. PMID: 21833905.
- [16] Kaushik N, Khalid A, Brody D, McGrath K. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *GIE* 2006;64:908–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2005.11.058>. PMID: 17140897.
- [17] Ho JM, Eysselein VE, Stabile BE. The value of EUS in predicting resectability and margins of resection for periampullary tumors. *Am Surg* 2008;74:1026–9. PMID: 18942637.
- [18] Schmidt J, Farunhofer S, Fleisch M, Zirngibl H. Is peritoneal cytology a predictor of unresectability in pancreatic adenocarcinoma? *Hepato-Gastroenterol* 2004;51:1827–31. PMID: 15532836.
- [19] Pellisé M, Castellés A, Gines A, Solé M, Mora J, Castellví-Bel S, et al. Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1299–307. PMID: 12755843.
- [20] Larghi A, Bellini D, Rengo M, Accarpio F, Caruso D, Bicchì D, et al. Diagnostic

- performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med* 2017;122:1–15. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-016-0682-x>. PMID: 27647163.
- [21] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma version 2. 2016. Available from: URL, <http://www.nccn.org/>.
- [22] Ellsmere J, Mortele K, Sahani D, Maher M, Cantisani V, Wells W, et al. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc* 2005;19:369–73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-004-8712-5>. PMID: 15624058.
- [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. PMID: 12517564.
- [24] Diehl SJ, Lehmann KJ, Lachmann R, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373–8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.206.2.9457188>. PMID: 9457188.
- [25] Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Fournier K, et al. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4332–7. <http://dx.doi.org/10.1245/s1043-016-5409-7>. PMID: 27384751.
- [26] Thomassen I, Lemmens VEPP, Nienhuijs SW, Luyer MD, Klaver YL, de Hingh IH. Incidence, prognosis and possible treatment strategies of peritoneal carcinomatosis of pancreatic origin: a population-based study. *Pancreas* 2013;42:72–5. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31825abf8c>. PMID: 22850624.
- [27] Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, Toyokawa H, Hirooka S, Yamaki S, et al. A clinical role of staging laparoscopy in patients with radiographically defined locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *W J Surg Oncol* 2016;14:14–21. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-016-0767-y>. PMID: 26791083.
- [28] Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2005.06.008>. PMID: 16332484.
- [29] Fujioka S, Misawa T, Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Ishida Y, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:539–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00534-006-1184-3>. PMID: 18040617.
- [30] Kilic M, Gocmen E, Tez M, Ertan T, Keskek M, Koç M. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg* 2006;49:241–4. PMID: 16948881.
- [31] Maithele SK, Maloney S, Winston C, Gönen M, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3512–20. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0134-5>. PMID: 18781364.
- [32] Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer. A meta-analysis. *JOP* 2013;14:484–97. <http://dx.doi.org/10.6092/1590-8577/1512>. PMID: 24018593.
- [33] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebécque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v56–68. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>. PMID: 26314780.
- [34] Nakao A, Oshima K, Takeda S, Kaneko T, Kanazumi N, Inoue S, et al. Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2974–7. PMID: 10576385.
- [35] Taoka H, Hauptmann E, Traverso LW, Barnett MJ, Srr MG, Reber H. How accurate is helical computed tomography for clinical staging of pancreatic cancer? *Am J Surg* 1999;177:428–32. PMID: 10365885.
- [36] Shah SA, Movson J, Ransil BJ, Waxman I. Pancreatic duct stricture length at ERCP predicts tumor size and pathological stage of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 1997;92:964–7. PMID: 9177511.
- [37] Mori M, Mimura H. Role of angiography in carcinoma of the pancreas as a preoperative assessment. *Hepatogastroenterology* 1995;42:752–63. PMID: 8751246.
- [38] Nakata B, Nishino H, Ogawa Y, Yokomatsu H, Kawasaki F, Kosaka K, et al. Prognostic predictive value of endoscopic ultrasound findings for invasive ductal carcinomas of pancreatic head. *Pancreas* 2005;30:200–5. PMID: 15782094.

Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Is Highly Accurate for the Diagnosis of Perirectal Recurrence of Colorectal Cancer

Gloria Fernández-Esparrach, M.D., Ph.D.¹ • Nadia Alberghina, M.D.¹
 José Carlos Subtil, M.D., Ph.D.² • Enrique Vázquez-Sequeiros, M.D., Ph.D.³
 Vivian Florio, M.D.¹ • Francisco Zozaya, M.D.² • Isis Araujo, M.D.¹
 Angels Ginès, M.D., Ph.D.¹

¹ Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain

² Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

³ Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

BACKGROUND: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is highly accurate for the diagnosis of malignancies surrounding the gastrointestinal tract. There is a lack of information on the usefulness of this technique in the diagnosis of colorectal cancer recurrence.

OBJECTIVE: The purpose of this work was to investigate the performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the cytologic diagnosis of perirectal recurrence of colorectal cancer.

DESIGN: This was a retrospective study on the clinical and radiologic suspicion of perirectal recurrence of colorectal cancer.

SETTINGS: The study was conducted at 4 tertiary hospitals.

PATIENTS: Consecutive patients with suspicion of perirectal recurrence of colorectal cancer undergoing endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration between 2000 and 2013 were included in this study.

INTERVENTIONS: The study intervention was endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.

Financial Disclosure: None reported.

Correspondence: Angels Ginès, M.D., Ph.D., Endoscopy Unit, Service of Gastroenterology, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: magines@clinic.ub.es

Dis Colon Rectum 2015; 58: 469–473

DOI: 10.1097/DCR.0000000000000329

© The ASCRS 2015

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 58: 5 (2015)

MAIN OUTCOME MEASURES: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration performance characteristics and outcome (malignant or benign) were analyzed. The gold standard was cytologic results if malignancy or follow-up if benignity.

RESULTS: A total of 58 patients were included (32 men; mean age, 64.2 ± 10.0 years [range, 44–88 years]). The location of the initial neoplasm was the rectum for 42 patients and the colon for 16 patients. Endoscopic ultrasound findings included a mass in the anastomosis (n = 8), perirectal fat (n = 23), lymph nodes (n = 20), or asymmetric thickness of the rectal wall (n = 6). Cytology showed malignancy in 38 patients (67%), benign features in 17 (30%), and was not evaluable in 2. Mean follow-up to confirm a benign outcome was 51.3 ± 30.3 months (range, 5.2–180.0 months). Final outcome was recurrence in 40 patients (69%) and benignity in 18 patients (31%). Performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration were sensitivity (97%), specificity (100%), positive predictive value (100%), negative predictive value (94%), and accuracy (98%). In the intention to diagnose analysis, the corresponding values were 95%, 100%, 100%, 90%, and 96%.

LIMITATIONS: This was a retrospective series with a limited number of patients.

CONCLUSIONS: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is a highly accurate tool for the cytologic diagnosis of perirectal recurrence in patients with previous colorectal cancer.

KEY WORDS: Colorectal cancer; Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration; Recurrence.

Survival of patients with colorectal cancer (CRC) recurrence depends on the possibility of applying curative surgery. Therefore, early diagnosis results in a better prognosis.^{1,2}

In most cases, the workup of a CRC recurrence includes an abdominal CT scan or MRI and positron emission tomography scan. However, inflammatory changes around the anastomosis may mimic recurrence and turn out positive in the positron emission tomography scan.³ On the other hand, regional lymph nodes may appear as a response to inflammation, and morphologic characteristics obtained by CT, MRI, or endoscopic ultrasound (EUS) usually are not able to rule out metastases or recurrence. Therefore, cytologic confirmation is crucial to rule out malignancy and make a decision on management.

EUS fine needle aspiration (FNA) is highly accurate for diagnosing gastrointestinal and surrounding tissue, including mediastinal, celiac, perigastric, and perirectal lymph nodes, as well as pancreatic tumors. Overall, the accuracy of EUS FNA in these indications is between 85% and 97%.⁴⁻⁷

Recurrences of CRC arise from residual tumor cells in the perirectal fat or lymph nodes missed at surgery. As a consequence, they are usually found in the anastomosis or in the surrounding tissue and can be easily targeted by EUS FNA.

Although used in clinical practice, data on the accuracy of EUS FNA for the cytologic diagnosis of CRC recurrence is scarce. Our hypothesis is that EUS FNA is highly accurate in this setting. Therefore, the aim of the present study was to assess the performance characteristics of EUS FNA for the diagnosis of perirectal recurrence of CRC.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective study was conducted in 4 tertiary hospitals in Spain following the Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies statement for reporting studies of diagnostic accuracy.⁸ It was approved by institutional ethics committee of all of the participant centers.

Study Population

The study was performed between January 2000 and December 2012. To avoid selection bias, data from all of the patients with radiologic suspicion of perirectal CRC recurrence in whom lower EUS FNA was performed were retrieved from the database of EUS procedures in each hospital. All of the patients included underwent surgery for CRC as part of the initial treatment of the disease and were routinely followed at the outpatient clinic of different hospitals.

Methods

EUS was performed first with a 360° radial echoendoscope (GF-UM160 or GF-UE160, Olympus America Inc, Mel-

ville, NY), and for EUS FNA, a linear array echoendoscope was used (GF-UC140P or GF-UCT140, Olympus America Inc). Briefly, patients were lying in a left lateral position, and the balloon at the tip of the instrument was filled with deaerated water to improve visualization. Water was also instilled into the rectum to assist acoustic coupling if necessary. The procedure was carried out under conscious sedation.

The transducer was placed at the upper third of the rectum to explore the fat around the iliac vessels and then gradually pulled back to the anus to rule out the presence of lymph nodes. The anastomotic area and rectal wall were also systematically explored for possible masses consistent with recurrence.

The criterion standard used was cytologic results when malignant cells were present and follow-up in case of benign or inconclusive cytology. The presence of inflammatory cells, fibrosis, or purulent material was considered as a benign cytology. The primary outcome of the present study was accuracy and diagnostic yield of EUS FNA for pelvic CRC recurrence.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SD. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy of EUS FNA in the diagnosis of CRC recurrence with their 95% CIs were calculated by using the standard formulas. All of the calculations were done with SPSS statistical software (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTS

During the study period, 58 patients with a history of CRC underwent EUS and EUS FNA for the suspicion of recurrence. Thirty-two patients were men, with a mean age of 64.2 ± 10.2 years (range, 44.0–88.0 years). Among them, 42 had a history of rectal cancer, and the remaining 16 had a history of colon cancer. Forty-two patients underwent neoadjuvant and/or adjuvant therapy. Mean and median time to recurrence were 25.0 ± 26.4 months and 16.0 months (range, 1.2–120.0 months). The suspicion of recurrence was established by CT for most patients ($n = 44$). Characteristics of the patients are shown in Table 1.

Final diagnosis was established on the basis of EUS FNA—obtained cytology in case of malignancy ($n = 38$) or extended clinical and imaging follow-up in case of benign or inconclusive cytology ($n = 20$), as detailed in the study flowchart (Fig. 1). Mean \pm SD and median lengths of follow-up in the latter group were 51.3 ± 30.3 months (range, 5.2–180.0 months) and 29.3 months.

Recurrences were localized in the pelvic region, and the most frequent was a mass unrelated to the anastomosis or lymph nodes in the perirectal fat ($n = 43$; Figs. 2 and 3). In 1 patient the lesion seen in CT was not found

Table 1. Characteristics of the patients with suspicion of pelvic CRC recurrence

Variable	n	%
Location of initial CRC		
Rectum	42	72
Sigmoid colon	10	17
Ascending colon	5	9
Transverse colon	1	2
Oncologic treatment		
Neoadjuvancy	22	37
Adjuvancy	15	25
Both	5	9
None	16	28
Imaging technique with suspicion of recurrence		
CT	44	75
PET	9	16
MRI	5	9
Radiologic findings suspicious of recurrence		
Pelvic mass	24	41
Local lymph nodes	17	29
Anastomotic mass	13	22
Rectal wall thickening	4	7
Final outcome		
Recurrence	40	69
No recurrence	18	31

CRC = colorectal cancer; PET = positron emission tomography.

in EUS, and FNA was not performed. EUS findings are detailed in Table 2.

Cytology disclosed tumor recurrence in 38 patients (65%) and inflammatory or benign cells in 17 (32%) and

was considered inadequate for diagnosis in the remaining 2 patients (3%). Final outcome was tumor recurrence in 40 patients (69%) and no recurrence in 18 patients (31%). The only false-negative result occurred in a patient with a rectal wall thickening, and the diagnosis of recurrence was made by laparoscopy. The patient in whom no lesion was seen at EUS was diagnosed with recurrence based on the increasing size of the initial lesions a few months later.

Performance characteristics of EUS FNA in the cytologic diagnosis of CRC recurrence were as follows: sensitivity, 97% (95% CI, 86%–100%); specificity, 100%; positive predictive value, 100%; negative predictive value, 94% (95% CI, 71%–100%); and accuracy, 98% (95% CI, 89%–100%). When taking into account the patients in whom the sample was not adequate or the lesion was not seen at EUS (n = 3; intention-to-diagnose analysis), the corresponding values were 95% (95% CI, 82.6%–99.5%), 100%, 100%, 90% (95% CI, 68.7%–98.4%), and 96% (95% CI, 87.6%–99.7%). The concordance between EUS FNA–obtained cytology and final outcome is shown in Table 3.

DISCUSSION

Our study demonstrates that EUS FNA is an excellent tool to confirm or exclude malignancy in patients with colorectal anastomosis for CRC in whom perirectal recurrence of the disease is suspected by means of radiologic techniques. Until now, there were scarce data on the usefulness of EUS FNA in this setting. Most of the available information in this field stemmed from case reports or small series of patients.⁶ The number of patients included in the present study is, to our knowledge, the largest in the literature, and, although it does not incorporate the whole group of patients followed after CRC excision, we included consecutive patients with a suspicion of pelvic recurrence who were amenable to a lower EUS exploration. These patients constitute a homogeneous subgroup frequently seen in clinical practice. Moreover, the participation of 4 different centers widens the applicability of the results and indirectly validates our findings.

The gold standard is always a problem when patients under study have oncologic diseases that are managed with treatments other than surgery, because the resected specimen is not available, and this was the case for most patients from our series. EUS FNA–obtained cytology has shown an excellent positive predictive value in previous studies⁹ and is considered an alternative for reporting the true positive results, as supported in the literature with high-quality publications.^{10,11} On the other hand, follow-up is a well-recognized reference test if it is long enough. In our study, in all but 3 patients with benign cytology, the time to follow-up was >1 year, which we consider

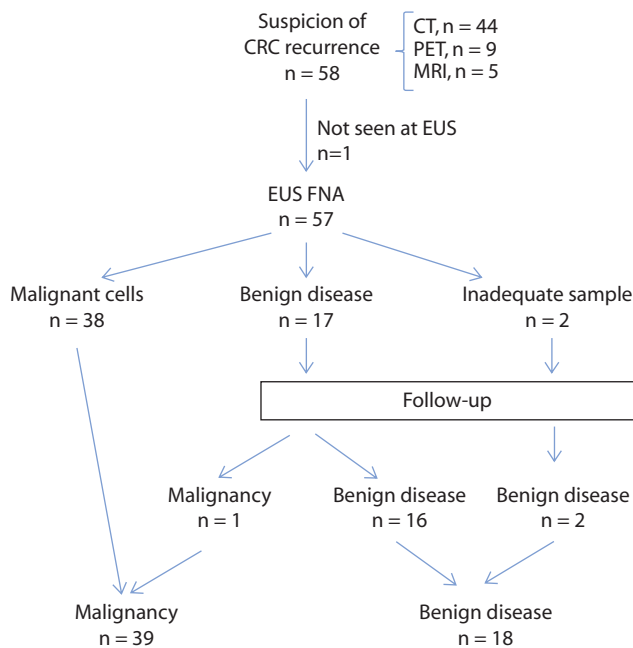


Figure 1. Study flowchart. CRC = colorectal cancer; PET = positron emission tomography; EUS FNA = endoscopic ultrasound fine needle aspiration.

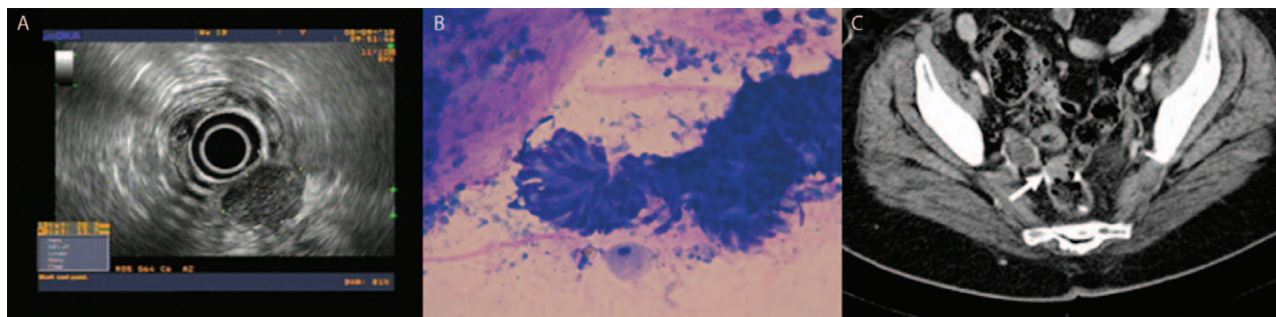


Figure 2. Rectal cancer recurrence adjacent to the anastomosis. A, Endoscopic ultrasound (EUS) image showing a hypoechoogenic, 20-mm lesion in the perirectal fat, consistent with colorectal cancer (CRC) recurrence. B, Stain on the EUS fine-needle aspiration smear showing elongated nuclei, palisade cell distribution, and necrotic background. C, Axial CT that shows a nodular lesion corresponding with recurrence at the site of the rectal suture.

time enough to observe tumor growth in case of false-negative FNA.

A limitation of our study is its retrospective approach. This influences the way in which follow-up was done, but because we recruited patients once a perirectal CRC recurrence was suspected by radiology, the retrospective nature of the study is not an important limitation in this case. Moreover, local recurrence rates in rectal cancer have dropped drastically after the introduction of preoperative radiotherapy and improved surgical techniques, such as total mesorectal excision (dissection of the rectum and all of the mesenteric lymph nodes within the mesorectal envelope). Therefore, the low incidence of recurrence of CRC makes a prospective study unrealistic. A second limitation could be that all of the patients included had lesions amenable to EUS FNA. Most pelvic recurrences of CRC are found in the colorectal anastomosis or in the surrounding fat and are easily targeted by EUS FNA. However, in case of an unusual pelvic recurrence located far from the rectal wall (ie, external iliac node), other methods of sampling should be used.

Different authors have investigated the diagnostic yield of EUS FNA in perirectal lesions. Gleason et al¹² demonstrated that EUS-guided sampling is helpful in the diagnosis of local recurrence of pelvic urologic malignancies. The same authors demonstrated the usefulness of EUS FNA to confirm nodal metastases in patients treated with local excision for early rectal cancer,¹³ as well as to assess extramesenteric lymph node status as staging of rectal cancer.¹⁴ Another recently published study aimed at assessing the use of EUS FNA in the diagnosis of pelvic diseases: 5 patients with CRC recurrence were included, and cytology confirmed the diagnosis in all but 1 of them.⁶ Boo et al¹⁵ performed EUS FNA or EUS-Trucut biopsy in 4 patients with perirectal lesions and were able to obtain cytology or tissue for diagnosis in all of them. Finally, Maleki et al¹⁶ described the usefulness of EUS FNA in the diagnosis of perirectal lesions. In this series, only 9 patients with a history of CRC were included, and in all of them the cytology confirmed the recurrence of the tumor. Although the results of our study are consistent with those in the literature, our findings are novel because this study is the first and largest to focus on a homogeneous population with a long follow-up.

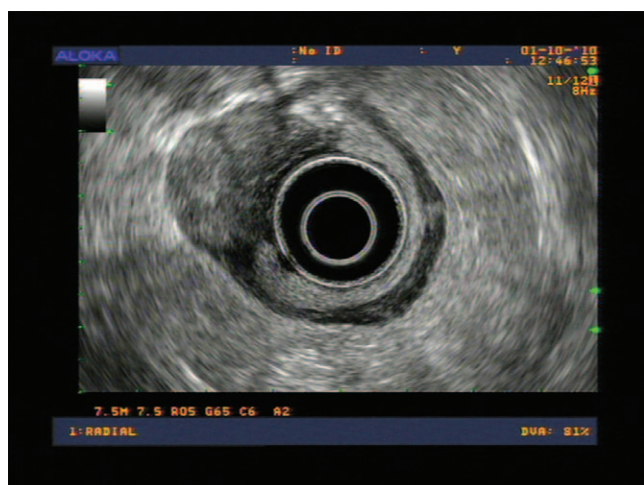


Figure 3. Endoscopic ultrasound (EUS) image of an anastomotic recurrence that infiltrates all of the layers of the rectal wall.

Table 2. EUS findings and cytologic results

Variable	n	%
Needles		
22G	44	77
25G	11	19
19G	2	3
Location of recurrences		
Pelvic mass	23	40
Local lymph nodes	20	34
Anastomotic mass	8	14
Rectal wall thickening	6	10
None	1	2
Cytology		
Malignancy	38	67
Benignity	17	30
Inadequate sample	2	3

EUS = endoscopic ultrasound.

Table 3. Concordance between EUS FNA–obtained cytology and final outcome in 55 patients

EUS FNA	Final outcome	
	Malignant	Benign
Malignancy	38	0
Benignity	1	16

Excluding the 2 patients with inadequate sample and the patient in which the lesion was not sampled because it was not seen during endoscopic ultrasonography. EUS FNA = endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.

CONCLUSION

The present study demonstrates that EUS FNA is an excellent tool, either to confirm or rule out malignancy in patients with previous CRC in whom perirectal recurrence of the disease is suspected by means of radiologic techniques. Because of its high diagnostic yield and safety, it should be performed as soon as possible when it is suspected in these patients. The usefulness of EUS FNA when a CRC recurrence in other locations is suspected should be evaluated in future investigations.

REFERENCES

- Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:447–454.
- Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, et al. Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the primary rectal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:520–526.
- Sinaei M, Swallow C, Milot L, et al. Patterns and signal intensity characteristics of pelvic recurrence of rectal cancer at MR imaging. *Radiographics*. 2013;33:E171–E-187.
- Chen G, Liu S, Zhao Y, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a metaanalysis. *Pancreatol*. 2013;13:298–304.
- Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2007;131:539–548.
- Rzouq F, Brown J, Fan F, et al. The utility of lower endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of benign and malignant pelvic diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:127–130.
- Eloubeidi MA, Vilmann P, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of celiac lymph nodes. *Endoscopy*. 2004;36:901–908.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al.; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem*. 2003;49:7–18.
- Schmidt RL, Factor RE, Witt BL, et al. Quality appraisal of diagnostic accuracy studies in fine-needle aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:566–575.
- Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of lung cancer. *JAMA*. 2008;299:540–546
- Wang X, Gao J, Ren Y, et al. Detection of KRAS gene mutations in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for improving pancreatic cancer diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2104–2111.
- Glesson FC, Clain JE, Karnes RJ, et al. Endoscopic-ultrasound-guided tissue sampling facilitates the detection of local recurrence and extra pelvic metastasis in pelvic urologic malignancies. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. 2012;2012:219521.
- Glesson FC, Larson DW, Dozois EJ, et al. Local recurrence detection following transanal excision facilitated by EUS-FNA. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1102–1107.
- Glesson FC, Clain JE, Rajan E, Topazian MD, Wang KK, Levy MJ. EUS-FNA assessment of extramesenteric lymph node status in primary rectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:897–905.
- Boo SJ, Byeon JS, Park do H, et al. EUS-guided fine needle aspiration and trucut needle biopsy for examination of rectal and perirectal lesions. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:1510–1518.
- Maleki Z, Erozan Y, Geddes S, Li QK. Endorectal ultrasound-guided fine-needle aspiration: a useful diagnostic tool for perirectal and intraluminal lesions. *Acta Cytol*. 2013;57:9–18.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

ESTUDIO 1

1. Se incluyeron 136 pacientes consecutivos con CP que fueron explorados con USE durante el estudio de extensión inicial preoperatorio.
2. La neoplasia se localizó en cabeza de páncreas o proceso uncinado en 119 pacientes (87.5%), en cuello en 7 (5.1%), en cuerpo 8 (5.9%) y en la cola en 2(1.5%).
3. Treinta pacientes tenían un CP localmente irresecable o metastático y 106 fueron potencialmente resecables en base a los resultados del TC.
4. La USE identificó ascitis en 27 (20%) pacientes, de los cuales 8 (29.6%) tenían CsP.
5. La presencia de ascitis por USE se asoció a una menor supervivencia (mediana 7.3 meses; rango 0-60 vs 14.2 meses; rango 0-140) y a una mayor probabilidad de desarrollo precoz de CsP en el seguimiento (mediana 3.2 meses; rango 1.4-18.1 vs 12.7 meses; rango5.4-54.8).
6. La ascitis detectada por USE fue el único factor predictivo independiente de CsP con un OR de 11 (IC 95%:3-40).
7. La USE tuvo una sensibilidad del 67%, especificidad del 85%, VPP del 30%, VPN del 96% y eficacia diagnóstica del 83% en el diagnóstico de ascitis maligna en este grupo de pacientes.

ESTUDIO 2

1. En total se incluyeron 58 pacientes con antecedente de CCR y sospecha de recidiva pélvica por otras técnicas de imagen.
2. La neoplasia inicial se localizaba en el recto en 42 pacientes y en el colon en 16.
3. Los hallazgos ultrasonográficos consistieron en: masa en la anastomosis (n=8), masa en la grasa perirrectal (n=23), adenopatías (n=20) y engrosamiento asimétrico de la pared rectal (n=6). En un caso, la lesión no fue visualizada por la USE.
4. La media y mediana del tiempo hasta la sospecha de recurrencia fue de 25 + 26.4 meses y 16 meses (rango, 1.2 – 120), respectivamente.
5. La sospecha de recurrencia se estableció por TC en la mayoría (n=44).
6. La citología obtenida por USE-PAAF mostró benignidad en 17 (30%) pacientes y malignidad en 38 (67%), siendo no valorable en dos pacientes.
7. Los pacientes con una citología de benignidad fueron seguidos una media de 51.3 ± 30.3 meses (rango, 5.2 – 180).
8. El diagnóstico final fue recurrencia en 40 (69%) pacientes y benignidad en 18 (31%).
9. La USE-PAAF tuvo una sensibilidad del 97%, especificidad del 100%, VPP del 100%, VPN del 95% y eficacia diagnóstica del 98% en el diagnóstico de recidiva local. Cuando los resultados se analizaron por intención de tratamiento, éstos fueron de 95%, 100%, 100%, 90% y 96%, respectivamente.

V. DISCUSIÓN

Los trabajos que forman esta tesis doctoral aportan nuevos datos sobre el papel de la USE y USE-PAAF en dos situaciones especiales en oncología que suelen constituir un reto diagnóstico para los comités multidisciplinares de cáncer.

Por una parte, se ha demostrado que el hallazgo de ascitis por USE en pacientes con adenocarcinoma de páncreas es el único factor predictor de carcinomatosis peritoneal y, por tanto, creemos que obliga a la práctica de una laparoscopia previa a la resección quirúrgica con intención curativa.

En nuestro estudio, la presencia de ascitis por USE se asoció a enfermedad irreseccable en el 50% de los pacientes considerados inicialmente reseccables por TC. Además, el estudio demuestra que la presencia de ascitis por USE en la evaluación inicial se asocia a una menor supervivencia y a un mayor riesgo de desarrollar carcinomatosis peritoneal en el seguimiento. Esta información, no conocida hasta ahora, puede tener un impacto muy importante en el manejo de estos pacientes.

La mayoría de estudios publicados hasta la fecha sobre el significado de la presencia de ascitis en pacientes oncológicos se habían centrado en el cáncer gástrico o eran grupos heterogéneos que incluían solo algunos casos con cáncer de páncreas¹³⁹. Por otra parte, el valor pronóstico de los hallazgos de las técnicas de imagen en el cáncer de páncreas ya había sido evaluado previamente. Hemos identificado 3 estudios en los que la TC helicoidal, colangiopancreatografía retrógrada y angiografía mostraban que algunas variables relacionadas con el

tumor como la extensión en el retroperitoneo, la longitud de la estenosis del conducto pancreático o la invasión vascular se asociaban a una menor supervivencia¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁻¹⁴⁰. El potencial valor pronóstico de los hallazgos de la USE en el cáncer de cabeza de páncreas ya había sido sugerido por Nakata y col. que identificaron la ascitis como un signo de peor pronóstico además los siguientes: ecos irregulares en la periferia, invasión de la vena porta e invasión de la arteria mesentérica superior/arteria celíaca¹⁰⁸. En este estudio, solo 4 pacientes tenían ascitis en la USE (6%) y en todos ellos la neoplasia era irresecable. En este sentido, nuestro estudio confirma el valor predictor de supervivencia de la ascitis diagnosticada por USE en una cohorte de mayor tamaño. El resultado más novedoso es que los pacientes que presentaban ascitis por USE en el momento del diagnóstico pero sin evidencia de metástasis peritoneales en la cirugía, desarrollaron carcinomatosis peritoneal de forma más precoz que los que no tenían ascitis. Por tanto, la presencia de ascitis por USE, incluso en mínima cantidad, debe alertar al oncólogo sobre la posibilidad de una carcinomatosis oculta. Contrariamente, la ausencia de ascitis por USE en un paciente potencialmente operable descarta con mucha seguridad la existencia de carcinomatosis (como lo demuestra el elevado valor predictivo negativo de este hallazgo).

En segundo lugar, se ha demostrado que la USE-PAAF es una excelente herramienta para confirmar o descartar malignidad en pacientes con sospecha de recidiva pélvica de CCR por técnicas de imagen radiológicas. De hecho, al realizar un análisis probabilístico del impacto potencial de la USE-PAAF en estos pacientes, la probabilidad

basal de malignidad en nuestra serie (69%) disminuyó a 8,8% cuando la citología obtenida fue benigna. Esta probabilidad es suficientemente baja como para evitar cualquier manejo agresivo inicial.

La información que existía hasta ahora sobre el papel de la USE-PAAF consistía en datos procedentes de casos clínicos o series pequeñas muy heterogéneas¹⁴¹. Nuestro estudio ha incluido el mayor número de pacientes hasta la fecha y, por otra parte, aunque no se han estudiado de forma consecutiva todos los pacientes en seguimiento después de una cirugía colorrectal, los resultados son generalizables al subgrupo de pacientes con sospecha de recidiva pélvica, tanto por la homogeneidad de la muestra como por el carácter multicéntrico del estudio. Previamente, algunos autores habían aportado algunos datos sobre la utilidad de la USE-PAAF para el diagnóstico de lesiones perirrectales de diferente origen. Glesson y col.¹⁴² demostraron que la USE-PAAF es útil en el diagnóstico de recidiva local de neoplasias urológicas pélvicas. Los mismos autores demostraron la utilidad de la USE-PAAF para confirmar la presencia de metástasis ganglionares en pacientes tratados con escisión local de cáncer rectal precoz así como en la estadificación del cáncer de recto¹⁴³. Otro estudio publicado recientemente, incluía cinco pacientes con recidiva pélvica del CCR y la citología confirmó el diagnóstico en todos menos uno de ellos¹⁴⁴. Boo y col.¹⁴⁵ realizaron con éxito USE-PAAF o USE-Trucut en 4 pacientes con lesiones perirrectales y, finalmente, Maleki y col. estudiaron con USE-PAAF una serie de pacientes, algunos de ellos con CCR y en todos ellos la citología confirmó la recurrencia del tumor¹⁴⁶.

La selección del patrón oro es siempre un problema cuando los pacientes estudiados tienen una enfermedad oncológica que debe tratarse con terapias diferentes de la cirugía pues no se dispone de espécimen para estudio anatomopatológico, como es el caso de los pacientes cuya recidiva es en forma de adenopatías pélvicas que no se tratan quirúrgicamente. En este caso, la obtención por USE-PAAF de una citología positiva para malignidad fue considerada el patrón oro debido al excelente valor predictivo positivo de esta técnica en estudios previos y reforzado por la cantidad y calidad de las publicaciones donde se ha utilizado este método¹⁴⁷. Por otro lado, en los casos en los que la citología es benigna, un seguimiento suficientemente largo se acepta como patrón oro. En nuestro estudio, la mediana de seguimiento de los pacientes con citología benigna fue de 29,3 meses tiempo suficiente para identificar los falsos diagnósticos de benignidad. En el caso de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, sólo se incluyeron aquellos en los que se disponía de una confirmación de carcinomatosis por citología o histología durante la intervención quirúrgica, por tanto, en el primer estudio de esta tesis, el patrón oro sí es la evaluación anatomopatológica.

Por último, y aunque discutidas ya en los artículos correspondientes, algunos comentarios sobre las posibles limitaciones de los estudios que componen esta tesis doctoral:

Respecto al primer estudio, su diseño retrospectivo podría infravalorar la presencia de pequeñas cantidades de ascitis no detectadas durante la cirugía por no haberse buscado minuciosamente. Por otra parte, el

lavado peritoneal no se realiza de forma rutinaria en nuestro centro, sino sólo cuando la ascitis es visible. Este hecho podría también infravalorar la existencia de CsP en pacientes con implantes muy escasos y ascitis mínima.

Respecto al segundo estudio, su diseño es también retrospectivo. En los últimos años, las tasas de recurrencia local en el cáncer rectal se han reducido drásticamente después de la introducción de la radioterapia preoperatoria y mejores técnicas quirúrgicas como la extirpación total del mesorrecto (disección del recto y de todos los ganglios mesentéricos dentro de la envoltura mesorrectal). Por lo tanto, la baja incidencia de la recurrencia del carcinoma colorrectal hace que un estudio prospectivo sea casi imposible. En cualquier caso, los resultados sobre el rendimiento diagnóstico de la USE-PAAF no están influenciados por este tipo de diseño. Finalmente, sólo se ha podido estudiar el papel de la USE-PAAF en la sospecha de recurrencia pélvica debido a las características inherentes a la técnica (imposibilidad de explorar la totalidad del colon y sus territorios adyacentes).

VI. CONCLUSION

Los resultados obtenidos en los dos estudios que componen esta Tesis Doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

ESTUDIO 1:

1. Es posible detectar por USE la presencia de ascitis mínima no evidenciada por TC oRM.
2. La presencia de ascitis detectada por USE en pacientes con CP es un criterio predictivo de CsP y se asocia a un peor pronóstico.
3. La presencia de ascitis por USE debe alertar de la existencia de una CsP oculta aunque ésta no se confirme en la exploración quirúrgica inicial.

ESTUDIO 2:

1. En los pacientes con sospecha de recidiva locorregional de CCR por pruebas de imagen radiológicas, la USE-PAAF es una herramienta excelente para confirmar o descartar la malignidad.
2. Dado el alto valor predictivo negativo de la técnica, un resultado negativo para malignidad de la USE-PAAF debería evitar cualquier enfoque agresivo inicial y se podría recomendar el seguimiento radiológico como la estrategia más indicada.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. *Elizalde JI, Piñol V, Bessa X, et al. Papel de la ultrasonografía endoscópica en las estrategias diagnóstico-terapéuticas en oncología digestiva. Gastroenterol Hepatol 2002;25:60-69.*
2. *Endoscopic Ultrasonography. Second Edition. Edited by Gress FG and Savides TJ. Blackwell Publishing 2009:5-14.*
3. *Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. Gut 2001;49:534-9.*
4. *Enzinger PZ, Page IL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual (6th edn). New York, New York Springer 2002:91-157.*
5. *Prasad P, Schmulewitz N, Patel A, et al. Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. Gastrointest Endosc 2004;59:49-53.*
6. *Bordas J.M. Ecoendoscopia digestiva: aspectos técnicos y utilidad. Gastroenterol Hepatol 2002;25:2-6.*
7. *Stergiou N, Haji-Kermani N, Schneider C et al. Staging of colonic neoplasm by colonoscopic miniprobe ultrasonography. Int J Colorectal Dis 2003;18:445-9.*
8. *Bournet B, Miguères I, Delacroix M, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. Endoscopy 2006;38:349-54.*
9. *Irisawa A, T. Ikichi, M.S. Buthani, et al. Basic technique of FNA. Gastrointestinal Endoscopy 2009;69:125-29.*
10. *Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al. Indications, results and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: ESGE clinical guidelines. Endoscopy 2011;43:897- 909.*
11. *Vilman P, Saftoiu A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy: equipment and technique. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1646-55.*

12. *Hordijk ML, Zander H, Van Blakestein M, et al. Influence of tumor stenosis on the accuracy of endosonography in preoperative T staging of esophageal cancer. Endoscopy 1993;25:171-5.*
13. *Polkowski M, Larghi A, Weynand B, et al. Learning, techniques and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. Endoscopy 2012;44:190:206.*
14. *Fujii LL, Levy MJ. Basic techniques in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid lesions: adverse events and avoiding them. Endosc Ultrasound 2014;3:35-45.*
15. *Tomonari A, Katanuma A, Matsumori T, et al. Resected tumor seeding in stomach wall due to endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration of pancreatic adenocarcinoma. World J Gastroenterol 2015; 21:8458-61.*
16. *Sakurada A, Hayashi T, Ono M, et al. A case of curatively resected gastric wall implantation of pancreatic cancer caused by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. Endoscopy 2015;47:198-9.*
17. *Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.*
18. *Hoey J. Cancer of the pancreas: epidemiology and risk factors. Gastroenterol Clin Biol 1985;9:765-766.*
19. *Raju RS, Coburn N, Liu N, et al. A population-based study of the epidemiology of pancreatic cancer: a brief report. Current Oncol 2015; 22:478-484.*
20. *Haller DG. New perspectives in the management of pancreas cancer. Semin Oncol 2003;30:3-10.*

21. *Ellsmere J, Mortele K, Sahani D, et al. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? Surg Endosc 2005;19:369–373.*
22. *Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. CA Cancer J Clin 2016;66:271–289.*
23. *Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015. CA Cancer J Clin 2016;66:115–132.*
24. *Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030 the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74:2913–2921.*
25. *McWilliams RR, Maisonneuve P, Bamlet VR, et al. Risk factors for early-onset and very-early-onset of pancreatic adenocarcinoma: a pancreatic case-control consortium (PanC4) analysis. Pancreas 2016; 45:311-6.*
26. *Lu DSK, Reber HA, Krasny RM, et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria of unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. AJR 1997;168:1439-43.*
27. *Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM: Classification of Malignant Tumours 2009;7:91-132.*
28. *Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, et al. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? Ann Surg 1995;221:59–66.*
29. *American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008. [http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008caffinalsecuredpdf](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/2008cafffinalsecuredpdf).*

30. 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.
31. Tamburrino D, Riviere D, Yaghoobi M, et al. Diagnostic accuracy of different imaging modalities following CT scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011515.
32. Glazer ES, Rashid OM, Klapman JB, et al. EUS complements CT in predicting portal or superior mesenteric vein resection in patients with borderline resectable pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2017;17:130-4.
33. Du T, Bill KA, Ford J, Barawi M, et al. The diagnosis and staging of pancreatic cancer: A comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography with pancreas protocol. *Am J Surg* 2018;215:472-475.
34. Manak E, Merkel S, Klein P, et al. Resectability of pancreatic adenocarcinoma: Assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. *Abdom Imaging* 2009;34:75-80.
35. Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, et al. Pancreatic adenocarcinoma: Value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. *Radiology* 2007;245:770-8.
36. Bao P, Johnson JC, Lindsey EH, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography predictors of pancreatic cancer resectability. *J Gastrointest Surg* 2008;12:10-6.
37. Mansfield SD, Scott J, Oppong K, et al. Comparison of multislice computed tomography and endoscopic ultrasonography with operative and histological findings in suspected pancreatic and periampullary malignancy. *Br J Surg* 2008;95:1512-20.

38. *Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:56-68.*
39. *Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population based study. Int J Cancer 2011;128:2717-25.*
40. *Thomassen I, Lemmens VE, Nienhuijs SW, et al. Incidence, prognosis, and possible treatment strategies of peritoneal carcinomatosis of pancreatic origin: a population-based study. Pancreas 2013;42:72-5.*
41. *Healy JC, Reznick RH. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes. Eur Radiol 1998;8:886-900.*
42. *Sheth S, Horton KM, Garland MR, et al. Mesenteric neoplasms: CT appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis. Radiographics 2003;23:457-473.*
43. *Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973;119:198-206*
44. *Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer 2000;88:358-363.*
45. *Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma version 2. 2017. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:1028-1061.*
46. *Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3737-3743.*

47. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008;98:224-7.
48. Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, et al. Malignant ascites: clinical and experimental observations. *Ann Surg* 1986; 203:644–651.
49. Parsons SL, Lang MW, Steele RJC. Malignant ascites: a 2 year review from a teaching hospital. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:237–239.
50. Schmidt J, Farunhofer S, Fleisch M, et al. Is peritoneal cytology a predictor of unresectability in pancreatic adenocarcinoma? *Hepato- Gastroenterology* 2004;51:1827-31.
51. Simojoki M, Santala M, Vuopala S, et al. The prognostic value of peritoneal cytology in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20:357–360.
52. Lee B, Suh DH, Kim K, et al. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:711-7.
53. Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, et al. Yield of Staging Laparoscopy and Lavage Cytology for Radiologically Occult Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4332-4337.
54. Virgilio E, Giarneri E, Giovagnoli MR, et al. Gastric cancer cells in peritoneal lavage fluid: a systematic review comparing cytological with molecular detection for diagnosis of peritoneal metastases and prediction of peritoneal recurrences. *Anticancer Research* 2018;38: 1255-1262.

55. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multinstitutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608–18.
56. Raue W, Tsilimparis N, Langelotz C, et al. Initial results after implementation of a multimodal treatment for peritoneal malignancies. *Acta Chir Belg* 2011; 111:68–72.
57. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1575–81.
58. Patel CM, Sahdev A, Reznick RH. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer Imaging* 2011; 11:123-39.
59. González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, et al. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15:184-9.
60. Laghi A, Bellini D, Rengo M, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med* 2017; 122:1-15.
61. Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM, et al. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 1997; 185:33- 9.
62. Meduri F, Diana F, Merenda R, et al. Implication of laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of early pancreatic cancer. *Zentralbl Pathol* 1994; 140:243-6.
63. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013; 38:623-9.

64. *Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma:ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012;23: 33– 40.*
65. *Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, et al. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. J Nucl Med 2003;44:1407-1412.*
66. *Seong-Jang K, Sang-Woo L, Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol 2017; 90:2-8.*
67. *Lee YT, Ng EW, Hung SCS, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients.Gut 2005;54:1541-5.*
68. *Nguyen PT, Chang JJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. GIE 2001;54:336-9.*
69. *Rana SS, Bhasin DK, Srinivasan R, et al. EUS-FNA of peritoneal nodules in patients with ascites of unknown cause. Endoscopy 2011; 43:1010-13.*
70. *Kaushik N, Khalid A, Brody D, et al. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. GIE 2006;64:908-13.*
71. *Ho JM, Eysselein VE, Stabile BE. The value of EUS in predicting resectability and margins of resection for periampullary tumors. Am Surg 2008;74:1026-9.*
72. *Steen W, Blom R, Busch O, et al. Prognostic Value of Occult Tumor Cells Obtained by Peritoneal Lavage in Patients With Resectable Pancreatic Cancer and No Ascites: A Systematic Review. Journal of Surgical Oncology 2016;114:743–751.*
73. *Eguchi H, Ohigashi H, Takahashi H, et al. Presence of minute cancer cell dissemination in peritoneal lavage fluid detected by reverse transcription PCR is an independent prognostic factor in patients with resectable pancreatic cancer. Surgery 2009;146:888–895.*

74. Yoshioka R, Saiura A, Koga R, et al. The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *World J Surg* 2012;36:2187–2191.
75. Iwagami Y, Eguchi H, Wada H, et al. Implications of peritoneal lavage cytology in resectable left-sided pancreatic cancer. *Surg Today* 2015; 45:444–450.
76. Satoi S, Murakami Y, Motoi F, et al. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection. *J Gastrointest Surg* 2015;19:6–14.
77. Hirabayashi K, Imoto A, Yamada M, et al. Positive Intraoperative Peritoneal Lavage Cytology is a Negative Prognostic Factor in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Retrospective Single-Center Study. *Front Oncol* 2015;5:182.
78. Aoyama T, Katayama Y, Murakawa M, et al. Clinical implication of peritoneal cytology in the pancreatic cancer patients who underwent curative resection followed by adjuvant gemcitabine or S-1 chemotherapy. *Hepatogastroenterology* 2015;62:200–206.
79. Yamada S, Fujii T, Kanda M, et al. Value of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2013; 100:1791–1796.
80. Ferrone CR, Haas B, Tang L, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1347–1353.
81. Meszoely IM, Lee JS, Watson JC, et al. Peritoneal cytology in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Am Surg* 2004; 70:208–213,213–214.
82. Konishi M, Kinoshita T, Nakagohri T, et al. Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer. *Arch Surg* 2002;137:475–480.

83. *Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, et al. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. Br J Surg 2002;89:573–578.*
84. *Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17:1471–1474.*
85. *Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, et al. Pancreatic adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:972–1017.*
86. *Isaji S, Kawarada Y, Uemoto S. Classification of pancreatic cancer: comparison of Japanese and UICC classifications. Pancreas 2004; 28:231–234.*
87. *Parsons CM, Sutcliffe JL, Bold RJ. Preoperative evaluation of pancreatic adenocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008;15:429–435.*
88. *Klauss M, Mohr A, Von Tengg-Kobligk H, et al. A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. Pancreatology 2008;8:204–210.*
89. *McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. Nutr Cancer 2001;39:210-213.*
90. *Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. Nutr Cancer 1999;35:106–110.*
91. *Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma: a multivariate analysis. Cancer 1993;72:3091–3098.*
92. *Wu X, Lu XH, Xu T, et al. The diagnostic value of serum carcinoma markers, fecal K-ras and p53 gene mutation in pancreatic cancers [in Chinese]. Zhonghua Nei Ke ZaZhi 2005;44:741–744.*

93. *Liao Q, Zhao YP, Yang YC, et al. Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007;6:641–645.*
94. *Zhang S, Wang YM, Sun CD, et al. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. World J Gastroenterol 2008;14:3750–3753.*
95. *Kiliç M, Göçmen E, Tez M, et al. Value of preoperative serum CA 19– 9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. Can J Surg 2006;49:241–244.*
96. *Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, et al. Undetectable preoperative levels of serum CA 19–9 correlate with improved survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11:644–649.*
97. *Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19–9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2008;15:3512– 3520.*
98. *Han SS, Jang JY, Kim SW, et al. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. Pancreas 2006;32:271–275.*
99. *Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, et al. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. Surgery 2006;139:288-95.*
100. *Agarwal B, Correa AM, Ho L. Survival in pancreatic carcinoma based ontumor size. Pancreas 2008;36:15-20.*
101. *Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. Lancet Oncol 2004;5:655-663.*

102. Thaler J, Ay C, Mackman N, Bertina RM. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost* 2012;10: 1363-1370.
103. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005;105:178-185.
104. Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica* 2012;97:1158-1164.
105. Durczynski A, Szymanski D, Nowiki M, et al. Preoperative high level of D-dimers predicts unresectability of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:13167-13171.
106. Shah SA, Movson J, Ransil BJ, et al. Pancreatic duct stricture length at ERCP predicts tumor size and pathological stage of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 1997;92:964-7.
107. Mori M, Mimura H. Role of angiography in carcinoma of the pancreas as a preoperative assessment. *Hepatogastroenterology* 1995;42:752-63.
108. Nakata B, Nishino H, Ogawa Y, et al. Prognostic predictive value of endoscopic ultrasound findings for invasive ductal carcinomas of pancreatic head. *Pancreas* 2005;30:200-5.
109. Erickson RA, Garza AA. Impact of endoscopic ultrasound on the management and outcome of pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2248-54.
110. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:82-86.
111. Avallone A, Aloj L, Delrio P, et al. Multidisciplinary approach to rectal cancer: are we ready for selective treatment strategies? *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13:852-860.

112. *Frederick L, Greene FL, Page DL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. New York Springer 2002;6:113-123.*
113. *Bosman F, Carneiro Fet, Hruban, et al. WHO classification and TNM of tumors of the digestive system (4th edition). Lyon 2010;4:417-3728.*
114. *National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results (SEER). U.S. National Institutes of Health June 2008.*
115. *Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer 1983;52:1317-29.*
116. *Willett CG, Lewandrowski K, Donnelly S, et al. Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk of failure after abdominoperineal resection? Cancer 1992;69:1651-5.*
117. *Bailey HR, Huval WU, Max E, et al. Local excision of carcinoma of the rectum for cure. Surgery 1992;111:555-61.*
118. *Mendenhall WM, Rout WR, Vauthey JN, et al. Conservative treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary irradiation or wide local excision and postoperative irradiation. J Clin Oncol 1997;15:3241-8.*
119. *Marone P, De Bellis M, D'Angelo V et al. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. World J Gastrointest Endosc 2015;7:688-701.*
120. *Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, et al. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta- analysis and systematic review .Ann Surg Oncol 2009;16:254-65.*
121. *Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, et al. Can Endoscopic Ultrasound Predict Early Rectal Cancers That Can Be Resected Endoscopically? A Meta-Analysis and Systematic Review. Dig Dis Sci 2010;55:1221–1229.*

122. *Hulsmans FJ, Castelijns JA, Reeders JW, et al. Review of artifacts associated with transrectal ultrasound: understanding, recognition, and prevention of misinterpretation. J Clin Ultrasound 1995;23:483–94.*
123. *Harewood GC. Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer. Am J Gastroenterol 2005;100:808–16.*
124. *Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. Gastrointest Endosc 2011;74:347-354.*
125. *Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasonography in the evaluation of proximal rectal cancer. Am J Gastroenterol 2002;97:874-82.*
126. *Marone P, De Bellis M, D'Angelo V. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging in patients with rectal cancer. World J Gastrointest Endosc 2015;7:688-701.*
127. *Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017. Endoscopy 2017;49:695-714.*
128. *Jung WB, Yu CS, Lim SB, et al. Anastomotic recurrence after curative resection for colorectal cancer. World J Surgery 2017; 41:285-294. Hubens G, Lafullarde T, Van Marck E, et al. Implantation of colon cancer cells on intact and damaged colon mucosa and serosa: an experimental study in the rat. Acta Chir Belg 1993;94:258–262.*
129. *Matsuda A, Kishi T, Musso G et al. The effect of intraoperative rectal washout on local recurrence after rectal cancer surgery: a meta- analysis. Ann Surg Oncol 2013;20:856–86.*

130. Taylor W, Donohue J, Gunderson LL, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:177–185.
131. Löhnert MS, Doniec JM, Henne-Bruns D. Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrences. *Dis Colon Rectum* 2000;43:483–491.
132. Romano G, Esercizio L, Santangelo M, et al. Impact of Computed Tomography vs. Intrarectal Ultrasound on the Diagnosis, Resectability, and Prognosis of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36:261-265.
133. Nakajima S. The Efficacy of the EUS for the Detection of Recurrent Disease in the Anastomosis of Colon. *Diagn Ther Endosc* 2001;7:149-158.
134. Sasaki Y, Niwa Y, Hirooka Y, et al. The Use of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Investigation of Submucosal and Extrinsic Masses of the Colon and Rectum. *Endoscopy* 2005;37:154-160.
135. Novell F, Pascual S, Viella P, Trias M. Endorectal Ultrasonography in the Follow-up of Rectal Cancer. *Int J Colorect Dis* 1997;12:78-81.
136. Morken JJ, Baxter NN, Madoff RD, et al. Endorectal Ultrasound- directed Biopsy: a Useful Technique to Detect Local Recurrence of Rectal Cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:258-264.
137. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-1871.
138. Kaushik N, Khalid A, Brody D, McGrath K. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *GIE* 2006;64:908-13.

139. Taoka H, Hauptmann E, Traverso LW, et al. How accurate is helical computed tomography for clinical staging of pancreatic cancer? *Am J Surg* 1999;177:428-32.
140. Rzouq F, Brown J, Fan F, et al. The utility of lower endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of benign and malignant pelvic diseases. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:127-130.
141. Glesson FC, Clain JE, Karnes RJ, et al. Endoscopic-ultrasound-guided tissue sampling facilitates the detection of local recurrence and extra pelvic metastasis in pelvic urologic malignancies. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 2012;2012:219521.
142. Glesson FC, Clain JE, Rajan E, et al. EUS-FNA assessment of extramesenteric lymph node status in primary rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2011;74:897-905.
143. Glesson FC, Larson DW, Dozois EL, et al. Local recurrence detection following transanal excision facilitated by EUS-FNA. *HepatoGastroenterology* 2012;59:1102-7.
144. Boo SJ, Byeon JS, Park do H, et al. EUS-guided fine-needle aspiration and trucut needle biopsy for examination of rectal and perirectal lesions. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1510-8.
145. Maleki Z, Erozan Y, Geddes S, et al. Endorectal Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration: a useful diagnostic tool for perirectal and intraluminal lesions. *Acta Cytologica* 2013;57:9-18.
146. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-546.
147. Wang X, Gao J, Ren Y, et al. Detection of KRAS gene mutations in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for improving pancreatic cancer diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2104-2111.

VIII. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS

TRABAJO FINAL DE GRADO

Endoscopic Ultrasound-guided Fine-Needle Aspiration (EUS FNA) in the diagnosis of recurrence of rectal cancer.

Grado de Gastroenterología de la Università Degli Studi di Catania (Italia). Julio 2014. Presentado por Nadia Alberghina.

TRABAJO FINAL DE MÁSTER

La ascitis detectada por USE predice la existencia de carcinomatosis peritoneal en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Máster en Competencias Clínicas Avanzadas. Especialidad Endoscopia Digestiva Avanzada y Terapéutica. Junio 2016. Presentado por Carlos Roberto Tuñón.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Fuenmayor R, Fernández-Esparrach G, Seoane A, Soria MT, Pellisé M, Argüello L, Martínez G, Llach J, Bordas JM, Ginès A. *Significado clínico de la presencia de ascitis mínima detectada por ultrasonografía endoscópica y no visualizada por otras técnicas en la patología neoplásica abdominal.* V Jornada de Ultrasonografía Endoscópica. La Coruña, octubre 2001.
2. Fuenmayor R, Fernández-Esparrach G, Ginès A, Seoane A, Soria MT, Llach J, Pellisé M, Bordas JM, Piqué JM. *Clinical significance of the presence of minimal amounts of ascites detected by endoscopic ultrasound (EUS) in patients with intra-abdominal malignancies and CT negative for peritoneal carcinomatosis.* AGA, San Francisco, Mayo 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;55:AB238.
3. Fernández-Esparrach G, Fuenmayor R, Ginès A, Soria MT, Pellisé

- M, Seoane A, López A, Mata A, Llach J, Bordas JM. *Clinical significance of the presence of minimal amounts of ascites detected by endoscopic ultrasound and not by computed tomography in patients with intra- abdominal malignancies*. 13thInternational symposium on endoscopic ultrasonography. New York, Octubre 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S112.
4. Fuenmayor R, Fernández-Esparrach G, Seoane A, Soria MT, Pellisé M, Argüello L, Martínez G, Llach J, Bordas JM, Ginès A. *Significado clínico de la presencia de ascitis mínima detectada por ultrasonografía endoscópica y no visualizada por otras técnicas en la patología neoplásica abdominal*. XXIII Jornada Nacional de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva. La Coruña, 2001. *Boletín de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva* 2001;13:65.
 5. Fernández-Esparrach G, Subtil JC, Vázquez-Sequeiros E, Solé M, Alberghina N, Florio V, Zozaya FC, Araujo I, Betés MT, Sendino O, Argüello L, Ginès A. *Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (EUS FNA) in the diagnosis of recurrence of colorectal cancer*. 5th European EGEUS Congress. Estambul, Noviembre 2013.
 6. Sánchez-Montes C, Tuñón C, Alberghina N, Ferrer J, Maurel J, Ayuso JR, Araujo IK, Sendino O, Ginès A, Fernández-Esparrach G. *La ascitis detectada por USE predice la existencia de carcinomatosis peritoneal en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas*. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Valencia, Noviembre 2016.

7. Sánchez-Montes C, Tuñón C, Alberghina N, Ferrer J, Maurel J, Ayuso JR, Araujo IK, Sendino O, Ginès A, Fernández-Esparrach G. *La ascitis detectada por USE predice la existencia de carcinomatosis peritoneal en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas*. XVII Jornadas de Ultrasonografía Endoscópica. Las Palmas, Diciembre 2016.
8. Sánchez-Montes C, Fernández-Esparrach G, Alberghina N, Tuñón C, Sendino O, Araujo IK, González-Suárez B, Vogel GC, Vaquero E, Ferrer J, Maurel J, Ayuso JR, Martínez-Pallí G, Cuatrecasas M, Ginès A. *Prediction of peritoneal carcinomatosis by EUS-detected ascites in pancreatic adenocarcinoma*. 20th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography. Budapest, Septiembre 2016.
9. Sánchez-Montes C, Tuñón C, Alberghina N, Ferrer J, Maurel J, Ayuso JR, Araujo IK, Sendino O, Ginès A, Fernández-Esparrach G. *La ascitis detectada por USE predice la existencia de carcinomatosis peritoneal en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas*. 20ª Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, Marzo 2017. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:174.
10. Sánchez-Montes C, Alberghina N, Tuñón C, Sendino O, Araujo I.K, González-Suárez B, Vogel G.C, Vaquero E, Ferrer J, Maurel J, Ayuso J.R, Martínez-Pallí G, Cuatrecasas M, Ginès A, Fernández-Esparrach G. *Prediction of peritoneal carcinomatosis by EUS- detected ascites in pancreatic adenocarcinoma*. Digestive Diseases Week. Chicago, Mayo 2017. *Gastrointest Endosc* 2017;85:AB326.