

Utilidad de la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido en el diagnóstico de cáncer de páncreas

Oscar Xavier Hernández-Rodríguez,* Braulio Martínez-Benítez*

RESUMEN

Antecedentes: la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido es un procedimiento diagnóstico con mínimas complicaciones, utilizado para identificar la estirpe histológica de tumores localizados principalmente en el aparato gastrointestinal.

Objetivos: evaluar los cambios histológicos y citológicos más importantes para el diagnóstico de cáncer de páncreas, en biopsias transendoscópicas guiadas por ultrasonido, y determinar su utilidad diagnóstica.

Material y métodos: se revisaron 46 biopsias transendoscópicas guiadas por ultrasonido de pacientes con cuadro clínico compatible con cáncer de páncreas. Dos patólogos evaluaron las 46 biopsias de manera independiente y cegada al diagnóstico y evolución clínica.

Resultados: la evaluación de las biopsias mostró 30 casos de carcinoma, 10 lesiones benignas y 6 con material insuficiente-inadecuado para diagnóstico. Se identificaron características morfológicas útiles para el diagnóstico de cáncer y otras particularidades en lesiones benignas. Los criterios morfológicos de mayor utilidad para el diagnóstico de cáncer fueron: células neoplásicas con pérdida de la cohesión, nucleomegalia, cromatina grumosa, aumento en la relación núcleo citoplasma, pleomorfismo nuclear, irregularidad en la membrana, nucleolomegalia, pérdida de la polaridad, pseudoinclusiones nucleares, sobreposición nuclear y necrosis coagulativa. Los datos morfológicos que indicaron lesión benigna fueron: necrosis grasa, inflamación aguda y epitelio ductal normal. Como método diagnóstico, la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido mostró sensibilidad de 93.75%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 80%.

Conclusiones: algunos cambios morfológicos para el diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas tienen muy buena significancia estadística; mientras que otros, a pesar de ser no significativos, se consideran específicos por ocurrir sólo en los casos "malignos", por lo que la biopsia transendoscópica de páncreas guiada por ultrasonido es un método inocuo y útil para el diagnóstico de carcinoma en pacientes con sospecha clínica y endoscópica.

Palabras clave: cáncer de páncreas, diagnóstico, biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido.

ABSTRACT

Background: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy is a diagnostic procedure used to identify different gastrointestinal tract lesions with minimal complications.

Objectives: To assess the most important histological and cytological changes to diagnose pancreas cancer in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy and to determine its diagnostic usefulness.

Material and methods: We reviewed 46 endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsies of patients with clinical symptoms of pancreatic cancer. Two pathologists assessed the 46 biopsies independently and blinded to diagnosis and clinical evolution.

Results: The evaluation of biopsies showed 30 cases of carcinoma, 10 benign lesions and 6 with inadequate material for diagnosis. We identified some morphological features useful for the diagnosis of carcinoma. The most useful morphological criteria for the diagnosis of cancer were neoplastic cells with loss of adhesion, nucleomegaly, coarse chromatin, increase in the nucleus/cytoplasm ratio, nuclear pleomorphism, irregular nuclear membrane, prominent nucleoli, loss of polarity, nuclear pseudoinclusions, nuclear pseudostratification and coagulative necrosis. The most frequent morphological features in benign lesions were fat necrosis, acute inflammation and the presence of normal ductal epithelium. As a diagnostic method, the endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy showed sensitivity of 93.75%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and negative predictive value of 80%.

Conclusions: Some morphological changes for diagnosing pancreas adenocarcinoma have a good statistical significance, while others, despite of not being significant, are considered specific because they occur only in "malignant" cases; thus, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy is a secure and useful method to diagnose carcinoma in patients with clinical and endoscopic suspicion.

Key words: pancreas cancer, diagnosis, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy.

* Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Braulio Martínez Benítez. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF. Correo electrónico: brauliomb77@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Rodríguez OX, Martínez-Benítez B. Utilidad de la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido en el diagnóstico de cáncer de páncreas. Patología Rev Latinoam 2009;47(2):90-95.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El diagnóstico de cáncer de páncreas se realiza frecuentemente en fases avanzadas, ya que, en general, el tumor no produce síntomas en etapas tempranas. Uno de los métodos de mayor utilidad en el diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de carcinoma es la biopsia guiada por tomografía computada (TC),^{1,2} que se ha utilizado por más de 20 años y ha mostrado ser un procedimiento inocuo, reproducible y con buena sensibilidad y especificidad;³ sin embargo, se asocia con riesgo de siembra de células neoplásicas en la cavidad peritoneal y en la piel, complicación que puede evitarse con la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido.

Este tipo de biopsia es un procedimiento diagnóstico utilizado desde 1992 en Estados Unidos y países europeos para determinar la estirpe histológica de tumores del aparato gastrointestinal, aunque poco usado en tumores pancreáticos. La biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido es un método útil e inocuo para la obtención de tejido en el diagnóstico de tumores,^{4,5} incluso lesiones pequeñas difíciles de localizar con los procedimientos tradicionales (biopsia por punción percutánea). Este método muestra alta sensibilidad y especificidad, las cuales varían de 75 a 100%,⁴⁻⁸ y tiene escasas o nulas complicaciones relacionadas con el procedimiento, las más comunes son las pancreatitis agudas y las hemorragias en porcentajes menores a 2%.⁹⁻¹²

La ventaja como método diagnóstico es que permite la evaluación de características estructurales y citológicas, por lo que tiene mejores resultados en términos de sensibilidad y especificidad diagnósticas, comparados con los de procedimientos que sólo permiten el estudio citológico de la neoplasia en cuestión (biopsia por aspiración con aguja delgada),⁵⁻⁶ por lo cual es importante identificar los criterios estructurales y citológicos de mayor utilidad para aumentar la precisión diagnóstica de las muestras obtenidas por biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido.

El objetivo del presente trabajo es evaluar los cambios histológicos y citológicos más relevantes para el diagnóstico de cáncer de páncreas con este tipo de biopsia, así como determinar su utilidad diagnóstica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en un estudio prospectivo a pacientes que acudieron al servicio de endoscopia del 1 de enero al 31

de diciembre de 2006, con cuadro clínico compatible con cáncer de páncreas además de biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido con fines diagnósticos.

Después de obtenidas estas biopsias, se procesaron de modo convencional en el departamento de patología. Después de fijación en formaldehído a 10%, se deshidrataron progresivamente con alcohol a 70, 80, 90 y 100%, se aclararon con xilol y se infiltraron con parafina; luego se realizaron tres cortes seriados a 5 µm y se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Se revisaron 46 biopsias transendoscópicas guiadas por ultrasonido y se analizaron por dos patólogos de modo independiente y cegado al diagnóstico y evolución clínica. Se evaluaron los patrones del epitelio ductal, como glándulas con bordes irregulares, glándulas incompletas o fragmentadas, glándulas con patrón cribiforme, grupos de células epiteliales en grupos sólidos o células epiteliales individuales con pérdida de la cohesión. Los criterios citológicos evaluados fueron nucleomegalia (más de 1.5 veces el tamaño de una célula ductal no neoplásica), cromatina grumosa, aumento de la relación núcleo-citoplasma, atipia-pleomorfismo, membrana nuclear irregular, nucléolo prominente, pérdida de la polaridad, pseudoinclusiones nucleares o núcleo vesiculoso, sobreposición nuclear, mitosis anormales-atípicas, células multinucleadas, canibalismo, células mucoproducidas con mucina intracelular o extracelular y diferenciación fusiforme, escamosa o endocrina. Otros parámetros evaluados fueron necrosis coagulativa, necrosis grasa, fibrosis-desmoplasia, epitelio ductal, acinar o ambos, inflamación aguda, invasión neural-perineural, linfovascular o ambas.

Los casos se agruparon en dos categorías iniciales: biopsia suficiente para diagnóstico y biopsia no concluyente para diagnóstico.¹³ Las biopsias con material adecuado se clasificaron en dos categorías: lesiones benignas y cáncer. El patrón de referencia para corroborar el diagnóstico de carcinoma fue el análisis de la pieza quirúrgica, la biopsia de las metástasis, o ambas, y en los casos en que no fue posible la resección quirúrgica se realizó por estudios de imagen y evolución clínica.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos en términos de frecuencias absolutas y proporciones. Para analizar las diferencias en las características morfológicas entre los grupos se usaron las pruebas χ^2 y prueba exacta

de Fisher; se consideraron positivos los valores de probabilidad (p) < 0.05. Para la evaluación de la utilidad de la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido se calcularon sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

RESULTADOS

La evaluación de las 46 biopsias transendoscópicas guiadas por ultrasonido mostró 30 casos (65.22%) en la categoría de “cáncer” y 10 (18%) en la de “lesiones benignas” (figura 1). Los seis casos restantes (13.05%) correspondieron a material inadecuado o insuficiente para diagnóstico.

Las características morfológicas identificadas en lesiones benignas y en cáncer de páncreas se resumen en el cuadro 1. Los criterios estructurales de mayor utilidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas fueron: glándulas irregulares ($p = 0.028$), glándulas incompletas ($p = 0.001$) y células con pérdida de la cohesión ($p < 0.0001$). Los criterios citológicos de mayor utilidad fueron: nucleomegalia ($p < 0.0001$), cromatina grumosa ($p < 0.0001$), aumento en la relación núcleo citoplasma ($p < 0.0001$),

pleomorfismo nuclear ($p < 0.0001$), membrana nuclear irregular ($p < 0.0001$), nucléolo prominente ($p < 0.0001$), pérdida de la polaridad ($p < 0.0001$), pseudoinclusiones nucleares ($p = 0.001$) y mitosis atípicas ($p = 0.019$). Otro hallazgo de utilidad para el diagnóstico de cáncer fue la necrosis coagulativa ($p < 0.0001$) (figuras 2-6).

Las características morfológicas identificadas en lesiones benignas con mayor utilidad diagnóstica fueron epitelio ductal normal ($p < 0.0001$), inflamación aguda ($p = 0.012$) y necrosis grasa ($p < 0.0001$).

En el seguimiento clínico, radiológico y evaluación de las piezas quirúrgicas, los 30 casos diagnosticados como cáncer correspondieron a neoplasias malignas (29 carcinomas de tipo ductal y un caso de neoplasia intraductal papilar mucinosa con displasia de alto grado). En los casos diagnosticados como lesiones benignas, se identificaron: carcinoma de tipo ductal (dos), pancreatitis aguda (cinco), pancreatitis crónica (dos) y bazo intrapancreático (uno).

Para la evaluación de la utilidad como método diagnóstico de la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido, se construyó una tabla de 2x2 y se obtuvo: sensibilidad:

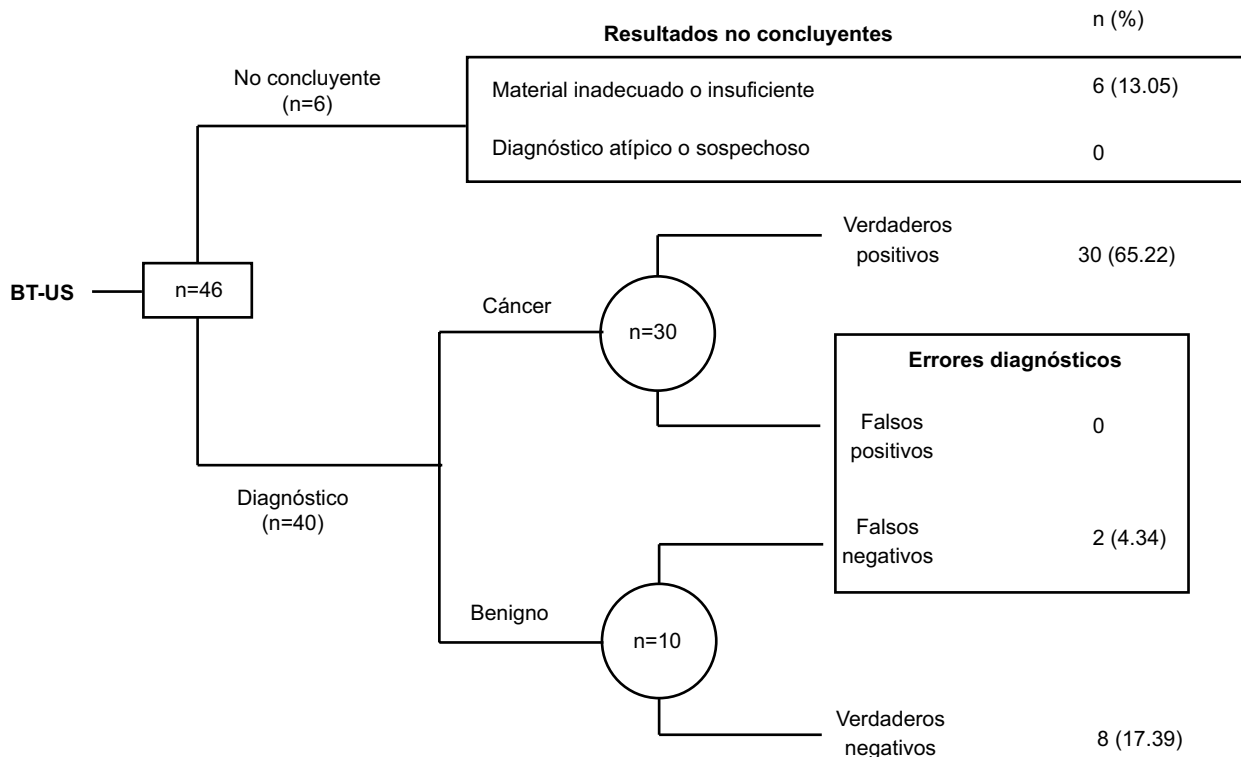
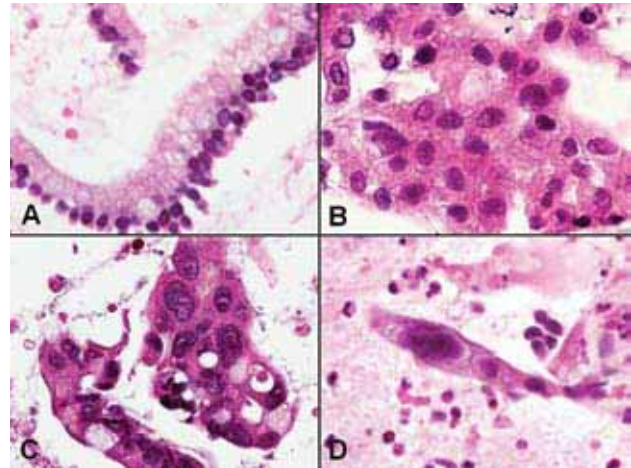
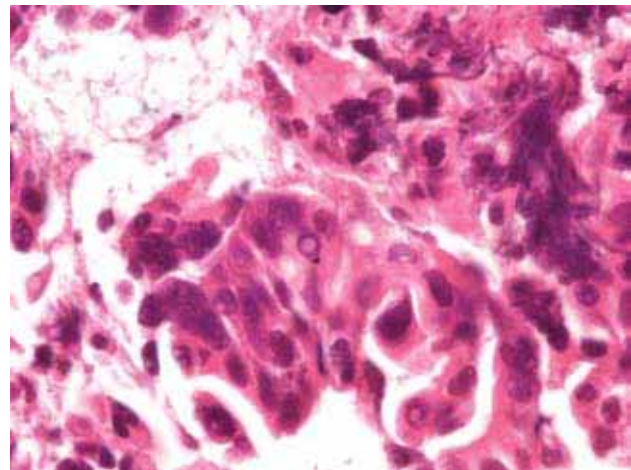


Figura 1. Árbol de decisión con los resultados obtenidos en la evaluación de 46 biopsias transendoscópicas guiadas por ultrasonido (BT-US).

Cuadro 1. Cambios morfológicos en biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido de páncreas

	Benigno n=10 (%)	Maligno n=30 (%)	p*
Características estructurales			
Glándulas irregulares	2 (20)	19 (63)	0.028
Glándulas incompletas	0 (0)	19 (63)	0.001
Glándulas cribiformes	0 (0)	10 (33)	0.043
Grupos sólidos	0 (0)	4 (13)	NS
Células neoplásicas individuales	0 (0)	29 (96)	<0.0001
Características citológicas (nucleares)			
Nucleomegalia	1 (10)	30 (100)	<0.0001
Alteración en el patrón de la cromatina	0 (0)	30 (100)	<0.0001
Aumento de la relación núcleo-citoplasma	0 (0)	30 (100)	<0.0001
Pleomorfismo nuclear	0 (0)	30 (100)	<0.0001
Irregularidad en la membrana nuclear	0 (0)	30 (100)	<0.0001
Núcleo prominente	0 (0)	29 (96)	<0.0001
Pérdida de la polaridad	0 (0)	24 (80)	<0.0001
Pseudoinclusiones nucleares-núcleo vesicular	0 (0)	19 (63)	0.001
Sobreposición nuclear	1 (10)	13 (43)	NS
Mitosis	0 (0)	12 (40)	0.019
Multinucleación	1 (10)	6 (20)	NS
Canibalismo	0 (0)	7 (23)	NS
Características citológicas (citoplásmicas)			
Células con mucina intracitoplásmica	0 (0)	23 (76)	<0.0001
Células con mucina extracitoplásmica	0 (0)	1 (3)	NS
Diferenciación fusiforme	0 (0)	1 (3)	NS
Diferenciación adenoescamosa	0 (0)	0 (0)	NS
Diferenciación endocrina	0 (0)	0 (0)	NS
Otros			
Necrosis coagulativa	0 (0)	25 (83)	<0.0001
Necrosis grasa	5 (50)	0 (0)	<0.0001
Fibrosis-desmoplasia	1 (10)	4 (13)	NS
Epitelio ductal normal	9 (90)	0 (0)	<0.0001
Epitelio acinar normal	1 (10)	2 (5)	NS
Inflamación aguda	3 (30)	0 (0)	0.012
Invasión neural	0 (0)	0 (0)	NS
Invasión vascular	0 (0)	0 (0)	NS
Glándulas adyacentes a vasos	0 (0)	0 (0)	NS

**Figura 2.** Características morfológicas del epitelio ductal normal (A), con nucleomegalia leve (B), nucleomegalia moderada (C) y nucleomegalia severa (D).**Figura 3.** Cáncer de páncreas. Se observan dos glándulas irregulares con nucleomegalia, pleomorfismo, irregularidad en la membrana nuclear, distribución anormal de la cromatina, pseudoinclusiones nucleares.

93.75%, especificidad: 100%, valor predictivo positivo: 100%, valor predictivo negativo: 80% y prevalencia: 80%. Ninguno de los pacientes manifestó complicaciones relacionadas con el procedimiento diagnóstico.

DISCUSIÓN

La biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido es un método diagnóstico útil con mínimas complicaciones. La frecuencia de biopsias con resultados no concluyentes, en particular aquellas con material inadecuado, fue de

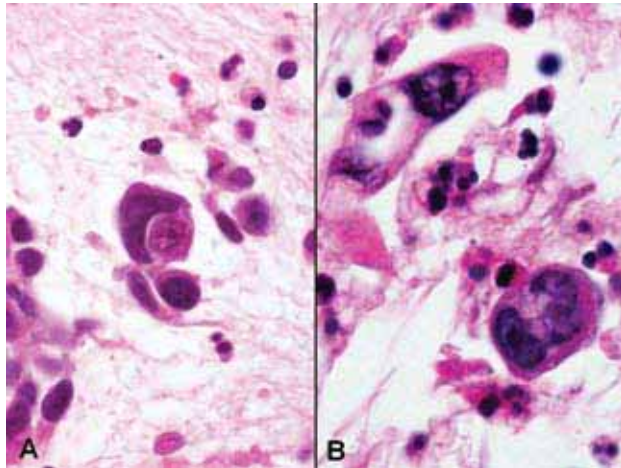


Figura 4. Células neoplásicas que muestran canibalismo (A) y multinucleación (B).

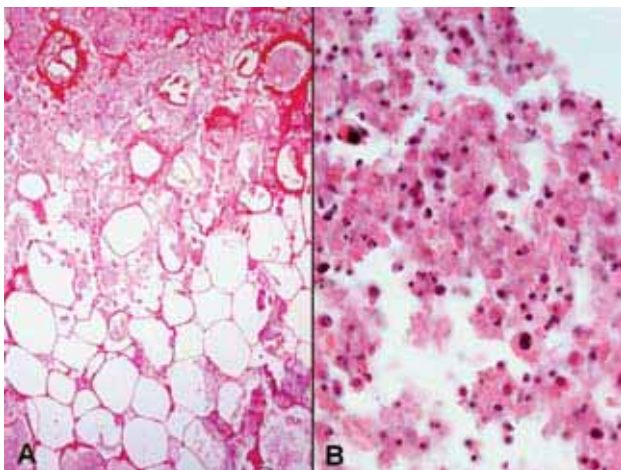


Figura 5. Necrosis grasa en pancreatitis aguda (A). Necrosis coagulativa en carcinoma de tipo ductal (B).

13.05%, similar a lo reportado en otras series.⁸⁻¹¹ Esta frecuencia de casos con material inadecuado puede disminuir al aumentar la experiencia del endoscopista y del patólogo, como se muestra en algunos trabajos.¹³

Los criterios estructurales de mayor valor para el diagnóstico de cáncer fueron glándulas irregulares, incompletas y cribiformes, además de células neoplásicas individuales. Los criterios citológicos de mayor utilidad fueron nucleomegalia, cromatina grumosa, aumento en la relación núcleo-citoplasma, pleomorfismo nuclear, irregularidad en la membrana nuclear, nucléolo prominente, pseudoinclusiones nucleares-núcleo vesiculoso, mitosis atípicas y mucina intracitoplásmica. Adicionalmente, la

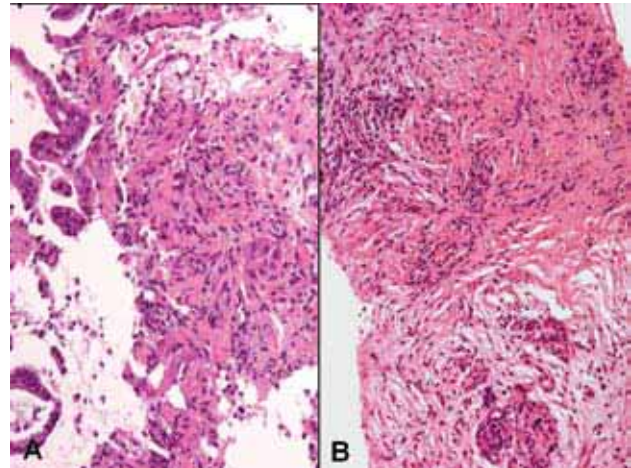


Figura 6. Carcinoma ductal de páncreas, donde se observan glándulas neoplásicas irregulares con células neoplásicas rodeadas de reacción desmoplásica (A). Pancreatitis crónica con fibrosis que rodea al epitelio ductal normal (B).

necrosis coagulativa se encontró en la mayoría de casos con cáncer y en ninguna de las lesiones benignas. Algunos de los criterios morfológicos, como grupos sólidos de células epiteliales, canibalismo, mucina extracitoplásmica y diferenciación fusiforme, se consideraron características estadísticamente no significativas; sin embargo, se identificaron únicamente en la categoría de cáncer. Por eso, ante la manifestación de estas alteraciones, se favorece el diagnóstico de carcinoma, aunque su ausencia no lo descarta.

Los criterios morfológicos de mayor utilidad para el diagnóstico de lesiones benignas fueron necrosis grasa, inflamación aguda y epitelio ductal normal. Sin embargo, algunas de estas características pueden identificarse en cáncer, por lo que debe hacerse el diagnóstico de lesiones benignas con cautela y sólo en ausencia de características de malignidad. Es de notar que la mayoría de las particularidades morfológicas con mayor significancia estadística corresponden a criterios (mayores y menores) utilizados en la biopsia por aspiración con aguja fina para el diagnóstico de carcinoma; sin embargo, con la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido se suman criterios estructurales, lo que la hace una prueba más completa en el análisis de pacientes con alta sospecha de cáncer.

En este estudio, no se diagnosticaron casos falsos positivos; no obstante, se identificaron dos casos falsos negativos. Esto se debió, en parte, al muestreo incompleto de la lesión, porque en la reevaluación de la biopsia

transendoscópica guiada por ultrasonido se identificó únicamente epitelio ductal normal y cambios inflamatorios inespecíficos en ambos casos.

Como prueba diagnóstica, la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido mostró en este estudio sensibilidad de 93.75%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 80%. Estos valores son similares a los informados en la bibliografía⁴ y son superiores a los reportados por medio de biopsia guiada por TAC.³ Asimismo, la gran prevalencia de cáncer debido a la alta sospecha clínica y endoscópica incrementa el valor predictivo positivo; sin embargo, la sensibilidad y especificidad no se modifican. Es necesario tener mayor variedad de lesiones, sobre todo benignas, para evaluar la posible modificación de los valores predictivos con la disminución de la prevalencia.

En conclusión, la biopsia transendoscópica guiada por ultrasonido de páncreas es un procedimiento de mucha utilidad en el diagnóstico de carcinoma, dadas las características (citológicas y estructurales) que proporciona el material obtenido por esta técnica, con nulas o escasas complicaciones. Algunos cambios morfológicos para diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas tienen muy buena significancia estadística; mientras que otros, a pesar de ser no significativos, se consideran específicos por aparecer solamente en los casos "malignos", con cifras de sensibilidad de 93% y especificidad de 100%, y valores predictivos positivos y negativos de 100 y 80%, respectivamente. Por lo anterior, la biopsia transendoscópica de páncreas guiada por ultrasonido es un método diagnóstico inocuo y útil en la detección de carcinoma en pacientes con sospecha clínica y endoscópica.

REFERENCIAS

- Steiner E, Stark DD, Hahn PF, Saini S, et al. Imaging of pancreatic neoplasms: comparison of MR and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:487-91.
- Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer J* 2001; 7:298-311.
- Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999;86:189-93.
- Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz E, Lozano-León A, Abdulkader I, et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the evaluation of pancreatic tumors. *World J Gastroenterol* 2007; 14-13:289-93.
- Graham RA, Bankoff M, Hediger R, Shaker HZ, et al. Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic ductal adenocarcinoma: loss of diagnostic accuracy with small tumors. *J Surg Oncol* 1994;55:92-94.
- Elek G, Guokeres T, Schafer E, Bural M, et al. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathology Oncology Research* 2005;11:145-55.
- Ryoza S, Kitoh H, Gondo T, Urayama N, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2005; 40:907-11.
- Celso Ardengh J, Vivian Lopes C, Pereira de Lima LF, Rodríguez de Oliveira J, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007;14-13:3112-6.
- Levy MJ, Jondal ML, Clain J, Wiersma MJ. Preliminary experience with an EUS-guided trucut biopsy needle compared with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;57:101-6.
- Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, Roberts S, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004; 36:397-401.
- Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46:244-9.
- Wiersma MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
- Eltoum IA, Chhieng DC, Jhala D, Jhala NC, et al. Cumulative sum procedure in evaluation of EUS-guided FNA cytology: the learning curve and diagnostic performance beyond sensitivity and specificity. *Cytopathology* 2007;18:143-50.