

Evaluación rápida “*in situ*” de punción con aguja fina guiada por endosonografía mejora rendimiento diagnóstico de lesiones pancreáticas sólidas

José Ignacio Vargas D.¹, Sebastián Muñoz G.², Rodrigo Mansilla V.¹,
Javiera Torres M.³, Juan Carlos Roa S.³, Kenneth Walker B.³, Ignacio Duarte G. de C.³,
Ricardo Mejía M.⁴, Hugo Richter R.¹, Robinson González D.¹ y Alberto Espino E.¹

Rapid on-site evaluation with endoscopic ultra sound-guided fine needle improves diagnostic yield of solid pancreatic masses

Background: The use of endoscopic ultrasound with fine needle aspiration (EUS-FNA) has improved the characterization and staging of pancreatic solid masses. The primary strategy for improving the ability to diagnose malignant masses is the use of rapid on site evaluation (ROSE) by a cytopathologist. **Objective:** To evaluate the diagnostic yield of EUS-FNA after the implementation of ROSE in an academic center. **Material and Methods:** Prospective enrollment and follow-up of EUS-FNA with ROSE during 2015 and 2016, was compared to EUS-FNA without ROSE in previous years (2011-2014) in Hospital Clínico UC-Christus. Clinical and endosonographic features, cytopathological and histological diagnosis and number of passes per procedure were evaluated. All EUS-FNA included cytology and cellular block for definitive diagnosis. **Results:** 59 pancreatic solid masses were included in the analysis. 44 EUS-FNA were performed with ROSE, compared with 15 EUS-FNA without ROSE. The mean age of patients included was 62.8 years, 54.2% male gender, and most masses studied were in the head of pancreas (77.6%). In EUS 86.5% were hypoechoic and 56.9% had poor defined margins. No differences in baseline characteristics were observed between groups. EUS-FNA led to diagnosis in 86.2% of the overall sample. The diagnostic rate was superior in the group of EUS-FNA with ROSE, compared to EUS-FNA without ROSE (97.7% vs 50%, $p < 0.0001$). The mean number of passes was inferior in EUS-FNA ROSE (+) (2.71 vs 5.78, $p < 0.0001$). No differences in rate of complications were observed between groups. **Conclusion:** The use of ROSE associated to EUS-FNA improves the diagnostic yield in the evaluation of pancreatic solid masses. Our findings are consistent with those described in the literature, recommending the use of ROSE in EUS-FNA in centers where the diagnostic yield is less than 90% without the use of ROSE. **Key words:** Endosonography; endoscopic ultrasound; fine needle aspiration; solid pancreatic masses; rapid on-site evaluation; pancreatic cancer.

Resumen

Introducción: La adquisición de tejido mediante el uso de endosonografía, con punción con aguja fina, (EUS-FNA) ha mejorado el diagnóstico de lesiones pancreáticas sólidas. La principal medida para aumentar el rendimiento diagnóstico de la EUS-FNA es la evaluación por citopatólogo próximo al lugar de punción (*in situ*) (técnica conocida en inglés como ROSE “*rapid on-site evaluation*”). **Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de EUS-FNA en lesiones pancreáticas sólidas posterior a la implementación de ROSE en un centro universitario. **Material y Métodos:** Registro prospectivo de EUS-FNA realizadas con ROSE durante el período 2015-2016, comparado con EUS-FNA con evaluación histopatológica diferida realizada entre los años 2011-2014, en Hospital Clínico UC-Christus. Se evaluaron características clínicas, endosonográficas, diagnóstico histopatológico y número de pases por procedimiento. Todas las EUS-FNA incluyeron citología y *block* celular para diagnóstico definitivo. **Resultados:** Se incluyeron en el análisis 59 lesiones pancreáticas sólidas evaluadas con EUS-FNA. Seguimiento prospectivo de 44 EUS-FNA con ROSE, que fueron comparadas con 15 EUS-FNA sin evaluación *in situ* (retrospectivo). La muestra total incluyó individuos con un promedio de 62,8 años de edad, 54,2% hombres, donde 77,6%

¹Departamento de Gastroenterología.
²Escuela de Medicina.
³Departamento de Anatomía Patológica.
⁴Departamento de Cirugía Digestiva.
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile.

Financiamiento:
Ninguno.

Recibido: 11 de abril de 2017
Aceptado: 26 de mayo de 2017

Correspondencia a:
Dr. Alberto Espino
Unidad Endoscopia
Hospital Clínico UC-Christus.
Diagonal Paraguay
362. 4° piso.
Santiago-Chile.
Teléfono: [+56 2]
23543822
albertoespinomed@gmail.com

Artículo Original

de las lesiones se ubicaba en la cabeza pancreática. Endosonográficamente 86,5% de las lesiones eran hipoecoicas y 56,9% tenían márgenes poco definidos. La EUS-FNA fue diagnóstica en 86,2% del total de la muestra. Las EUS-FNA realizadas con ROSE presentaron un mayor rendimiento diagnóstico respecto a las efectuadas sin evaluación *in situ* (97,7% vs 50%, $p < 0,0001$). El número de pases por procedimiento fue menor (2,7% vs 5,8%, $p < 0,0001$) en el grupo con ROSE. No hubo diferencias en complicaciones en ambos grupos. **Conclusión:** La evaluación por citopatólogo *in situ* de la muestra obtenida por EUS-FNA mejora el rendimiento diagnóstico de las lesiones pancreáticas sólidas. Nuestros hallazgos apoyan el uso de ROSE asociado a EUS-FNA, siendo concordantes con las recomendaciones actuales de utilizar evaluación histopatológica *in situ* en EUS-FNA, especialmente en centros donde el rendimiento diagnóstico sin uso de ROSE es menor a 90%.

Palabras clave: Endosonografía; punción aguja fina; *rapid on-site evaluation*; lesiones sólidas pancreáticas; cáncer de páncreas.

Introducción

El cáncer de páncreas es una importante causa de morbimortalidad mundial, con predominio en el género masculino, edad de presentación entre 60 a 80 años, y sólo 20% son resecables al momento del diagnóstico¹. En Chile, la incidencia y mortalidad por cáncer de páncreas son similares (5,0 por 100.000 habitantes)², lo que hace fundamental un diagnóstico precoz y manejo oportuno. El uso de endosonografía endoscópica (*endoscopic ultrasound-EUS*) se ha demostrado como un método integral en diagnóstico y etapificación de lesiones sólidas pancreáticas, más aún cuando los hallazgos en TC y RM no son concluyentes³.

La punción aspirativa con aguja fina guiada por endosonografía (EUS-FNA), ha permitido mejorar el diagnóstico de las lesiones sólidas de páncreas, reduciendo el número de diagnósticos indeterminados y la necesidad de procedimientos más invasivos quirúrgicos. Es además, un procedimiento seguro y bajos riesgos (< 2%)^{4,5}.

El rendimiento diagnóstico de la EUS-FNA descrito en la literatura es variable, con una sensibilidad entre 50 a 96% y una especificidad entre 60 a 98% para detectar malignidad en lesiones pancreáticas sólidas. Esta variabilidad deriva de variaciones en la técnica respecto al tipo de aguja, uso de aspiración, número de pases de la aguja, técnica de muestreo, posición del endoscopio, procesamiento de la muestra y retroalimentación con evaluación por citopatólogo *in situ* de la calidad de la muestra obtenida^{6,7}. Así, la evaluación inmediata de muestra adecuada por patólogo *in situ*, más conocida en inglés como *rapid-on-site evaluation* (ROSE), ha demostrado reducir el número de pases y mejorar la capacidad para detectar lesiones malignas. Sin embargo, existen resultados dispares en demostrar su eficacia en distintos estudios⁸ (Tabla 1).

El objetivo principal de este trabajo es comparar el rendimiento diagnóstico de EUS-FNA en lesiones pancreáticas sólidas luego de implementar el uso de

ROSE (evaluación con citopatólogo *in situ*) vs no uso de ROSE (evaluación histopatológica diferida) en un centro universitario.

Como objetivos secundarios nos planteamos describir las características clínicas y endosonográficas de los pacientes sometidos a EUS-FNA, además, de hallazgos en evaluación histopatológica; comparar número de pases por procedimiento y diferencias según uso de ROSE.

Material y Métodos

Procedimiento EUS-FNA asociada con evaluación por citopatólogo in-situ (ROSE)

La evaluación con endosonografía de pacientes con lesiones sólidas del páncreas, se efectúan mediante un procesador EU-ME2 Premier Plus® (Olympus) y un ecoendoscopio lineal GF-UCT180 Olympus. La realización de la punción con aguja fina de la masa identificada como lesión, fue realizada con agujas 22g y 25g EchoTip® ProCore Cook. La muestra recogida desde la aguja es meticulosamente seccionada por el citotecnólogo para asignar una parte a la preparación de extendidos citológicos (se preparan 4 extendidos con aproximadamente 20% del contenido de la aguja) y el resto se almacena en un frasco con formalina tamponada al 10% para construir un *block* celular. Este proceso se lleva a cabo para cada pase de aguja. El paso de macroscopia debe asegurar material de aspecto similar para ambas técnicas (Figura 1). La recolección de la muestra desde la aguja se lleva a cabo en un espacio previamente preparado dentro del *box* de endoscopia. Una vez realizados los extendidos citológicos, un citotécnico las tiñe con hematoxilina-eosina. La evaluación microscópica de la muestra es realizada en primera instancia por un citotecnólogo entrenado en citopatología no ginecológica quien comienza por evaluar la calidad y suficiencia de la muestra. Luego debe comprobar que la lesión se

encuentre presente. En caso de que se identifique la lesión, se solicita la evaluación final por parte de un citopatólogo o un anatomopatólogo gastrointestinal en una sala inmediatamente contigua al *box* donde se efectuó el procedimiento para darlo por concluido. En caso de que el citotecnólogo no encuentre evidencia clara de la lesión, se discuten las pistas citológicas encontradas con el endoscopista y se realiza otro pase de aguja. El proceso se repite hasta que se confirmen las sospechas y se encuentre la lesión o se descarte alguno de los diagnósticos diferenciales. Nuestro grupo considera que una muestra adecuada es aquella que presenta varios grupos de células provenientes de la lesión en un buen estado de preservación. Por lo tanto, hacer los extendidos citológicos de forma expedita, mejora considerablemente la morfología celular, lo que aumenta la especificidad de la técnica. El material

desechado es considerado inadecuado para diagnóstico. En todos los procedimientos, aparte de la porción de la muestra dedicada a la citología, se destina una gran parte para el procesamiento de un *block* celular. Este

Tabla 1. Estudio de capacidad diagnóstica de ROSE en evaluación de masas pancreáticas sólidas (%)

	Año	n	ROSE (+)	ROSE (-)	p value
Klapman et al. ¹⁶	2003	195	78	52	0,001
Alsohaibani et al. ¹⁷	2009	107	77	53	0,001
Iglesias-García et al. ¹⁸	2011	1.082	96,8	86,2	0,013
Collins et al. ¹⁹	2013	756	97,1	94,1	NS
Wani et al. (RCT) ¹⁴	2015	241	75,2	71,6	NS

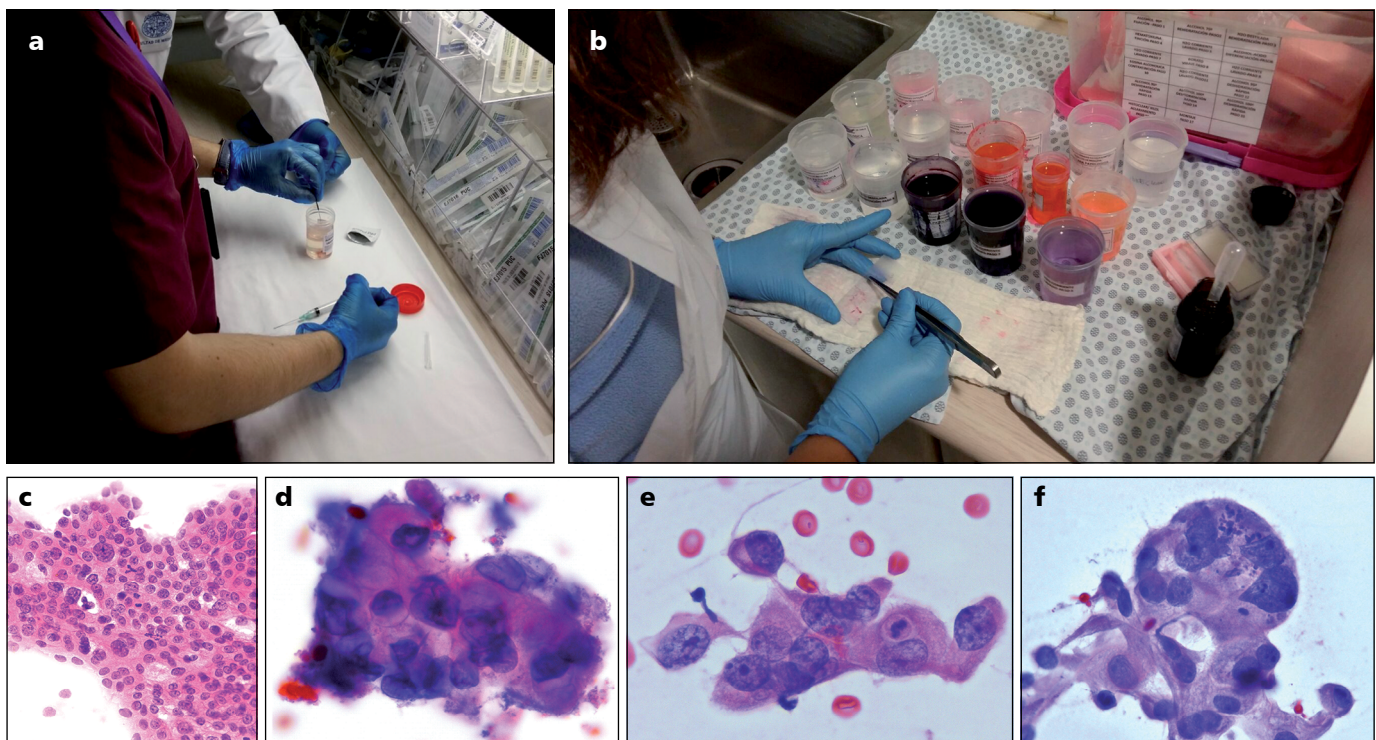


Figura 1. Implementación técnica ROSE; **a y b.** Preparación y procesamiento de extendidos citológicos. Hacer los extendidos citológicos de forma expedita mejora la preservación celular, lo que aumenta la especificidad de la técnica; **c.** Extendido citológico, 20x. Sábana de células epiteliales obtenidas de una masa pancreática sólida. Se observan células atípicas con la relación núcleo/citoplasma muy alterada. Se aprecia una envoltura nuclear irregular, cromatina granular gruesa y nucléolos irregulares. Se observan a lo menos, dos mitosis atípicas en este campo. Conclusión citológica: Hallazgos citomorfológicos compatibles con adenocarcinoma de probable origen ductal; **d.** Extendido citológico, 100x. Se observa un grupo desordenado de células atípicas sobrepuestas con la relación núcleo/citoplasma muy alterada. Se aprecia una envoltura nuclear muy irregular con marcadas escotaduras y pliegues, de cromatina granular fina y macronúcleos irregulares. El citoplasma tiene aspecto eosinófilo denso. Conclusión citológica: Hallazgos citomorfológicos compatibles con adenocarcinoma; **e.** Extendido citológico, 100x. Grupo de células epiteliales atípicas. Se destaca la presencia de núcleos muy aumentados de tamaño, que a lo menos pueden llegar a contener entre 3 y 4 eritrocitos en su diámetro (utilizados como referencia dimensional). Se observan macronúcleos irregulares e hipocromasia, elementos importantes para identificar algunos adenocarcinomas. Se observa un pequeño cuerpo eosinófilo endocitado en el citoplasma de una célula neoplásica, con una aparente mitosis atípica. Conclusión citológica: Hallazgos citomorfológicos compatibles con adenocarcinoma; **f.** Extendido citológico, 100x. Grupo de células atípicas. Nótese la gran variación de tamaños y formas presentes en este caso. Los elementos celulares aquí presentes son suficientes para concluir un adenocarcinoma. Algunos de los casos más desafiantes en citología muestran atipia muy sutil, no comparable a esta imagen citomorfológica.

Artículo Original

último se procesa concentrando los fragmentos de tejido y células suspendidas a través de varios pasos de centrifugación en una matriz de agar líquida que una vez solidificada, puede ser incluida en parafina y cortada con micrótopo, tal cual fuese una biopsia, ofreciendo la ventaja de permitir la realización de estudios inmunohistoquímicos para marcadores tumorales, volviéndose un valioso aporte al diagnóstico. Así se cumple la correlación citohistológica, ampliando el espectro de búsqueda, mejorando considerablemente la sensibilidad y especificidad.

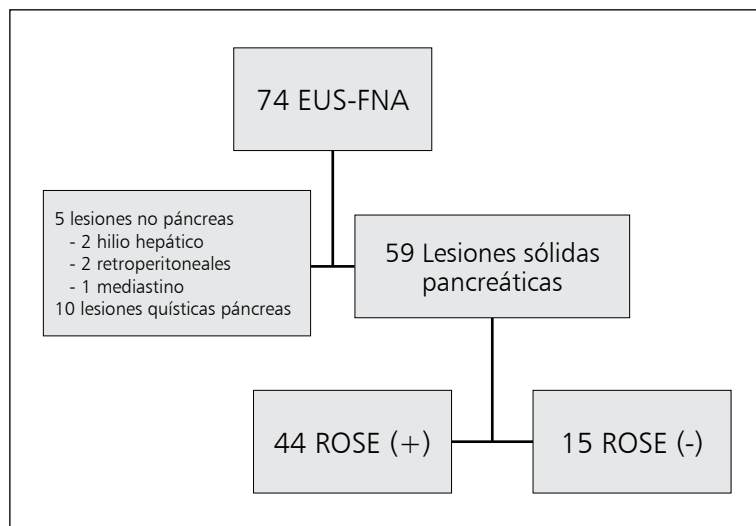


Figura 2. Flujograma.

Tabla 2. Características generales de pacientes incluidos en estudio

Variable	Total (%)	ROSE (-)	ROSE (+)	p value
Género				
- Masculino (%)	54,2	60,0	52,3	0,415
Edad (promedio años)	62,8	62,5	62,9	0,902
Localización lesión sólida páncreas (%)				
- Cabeza	77,59	86,7	74,4	
- Uncinado	8,62	6,7	9,3	
- Cuello	6,90	0	9,3	
- Cuerpo	5,17	0	6,9	
- Cola	1,72	6,7	0	0,339
Características EUS (%)				
- Hipocóico	86,5	80	90	
- Heterogéneo	70,6	80	70	
- Márgenes poco definidos	56,9	55	62	0,129
Hallazgo EUS-FNA				
- Maligno (%)	87,23	100	86,4	0,657
Complicaciones				
- Sangrado (%)	3,39	13,3	0	0,061

En los procedimientos que se efectuaron sin presencia de patólogo *in situ*, sólo se efectuó la evaluación diferida de citología (en el laboratorio) y *block* celular.

Es importante señalar que en el grupo histórico control previo a implementación de ROSE, se utilizaron agujas estándar 22g y 25g no-ProCore®. Además, la exploración fue realizada con el procesador SU-7000 y el ecoendoscopio linear EG-EG-530UT Fujifilm®. El flujograma se presenta en la Figura 2.

Diseño, recolección y análisis de datos

Estudio observacional prospectivo. Se evaluaron 74 lesiones pancreáticas, incluyendo en el análisis de 59 lesiones pancreáticas sólidas evaluadas con EUS-FNA (Figura 1). Seguimiento prospectivo de 44 EUS-FNA con patólogo *in situ*, que fueron comparadas con 15 EUS-FNA sin evaluación *in situ* hechas en años previos (retrospectivo). El período del estudio comprendió entre julio de 2011 a agosto de 2016, en el Hospital Clínico UC-Christus, Santiago, Chile. Se consideraron para análisis variables demográficas, indicación y hallazgos EUS-FNA, número de punciones por procedimiento.

Análisis estadístico

Inicialmente, estadística descriptiva (promedios, desviaciones estándar, proporciones) fueron calculadas para evaluar las características de pacientes incluidos en el estudio. Luego se efectuó análisis inferencial destinado a determinar diferencias entre grupos en: características basales, rendimiento diagnóstico y número de pases mediante *test* exacto de Fisher para variables categóricas y *test* de t de student o Mann-Whitney para variables cuantitativas. Intervalos de confianza de 95% fueron calculados cuando fue apropiado. Diferencias significativas entre grupos considerando un $p < 0,05$.

Resultados

En las características generales del total de muestra de individuos incluidos en el estudio, el promedio de edad fue de 62,8 años, 54,2% de género masculino y la mayoría de las lesiones estudiadas se ubicaba en la cabeza pancreática (77,6%). En las características endosonográficas de las lesiones evaluadas, 86,5% eran hipocóicas, de aspecto heterogéneo en 70,6%, y 56,9% tenían márgenes poco definidos. No hubo diferencias en características generales entre grupos analizados según uso de ROSE (Tabla 2). La endosonografía con punción por aguja fina fue diagnóstica en 86,2% de los casos, siendo significativamente mayor en el grupo con uso de ROSE comparado al no uso de ROSE (97,7% vs 50%, $p < 0,0001$) (Figura 3). De los

pacientes en que se efectuó EUS-FNA con ROSE, en 92,3% el diagnóstico citológico *in situ* fue coincidente con el diagnóstico diferido por citología más *block* celular. El diagnóstico histológico fue compatible con malignidad en 87,2% de los casos. En sólo 2 casos, donde la citología rápida fue catalogada como de naturaleza benigna, la evaluación diferida caracterizó los cambios citológicos como malignos. El número de pases por procedimiento fue significativamente menor en el grupo con ROSE (2,71 vs 5,78, $p < 0,0001$) (Figura 4). No hubo diferencias significativas en complicaciones locales ni sistémicas en ambos grupos, estando concentradas las complicaciones de sangrado post punción en el grupo sin uso de ROSE (13% vs 0%, $p = 0,061$). Mencionar, además, que en nuestra cohorte de seguimiento prospectivo con uso de ROSE hubo sólo un caso que fue catalogado por citología y *block* celular como atipias celulares sugerentes de malignidad, donde la evaluación diferida de la pieza quirúrgica post cirugía fue compatible con pancreatitis crónica autoinmune, no encontrándose evidencias de adenocarcinoma.

Discusión

La endosonografía (EUS) se ha convertido en una herramienta esencial para el estudio de las enfermedades pancreáticas. La EUS desempeña un papel fundamental, evaluando a los pacientes con una masa pancreática conocida o sospechada. En este contexto, el diagnóstico diferencial sigue siendo un desafío clínico. La aspiración con aguja fina guiada por EUS (*fine needle aspiration-FNA*) y la biopsia con aguja fina (*fine needle biopsy-FNB*) han demostrado ser herramientas seguras y útiles en este contexto. La FNA guiada por EUS y FNB, mediante la obtención de muestras citológicas y/o histológicas, son capaces de diagnosticar lesiones pancreáticas con alta sensibilidad y especificidad. En este escenario se han evaluado varias características metodológicas, tratando de aumentar el rendimiento diagnóstico de FNA guiada por EUS-FNA⁸.

Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de EUS-FNA es muy variable, describiéndose una serie de factores asociados a su capacidad de obtener tejido viable para análisis: tipo de aguja utilizada, uso de aspiración, número de pases, técnica de muestreo, posición del endoscopio, procesamiento de la muestra, y finalmente la presencia de evaluación por citopatólogo *in situ* (ROSE)⁸.

En nuestro estudio la evaluación por citopatólogo *in situ* de muestra obtenida por EUS-FNA mejoró en forma significativa el rendimiento diagnóstico de esta técnica (97,7% vs 50%, $p = 0,033$), logrando llegar a un diagnóstico acertado en un alto porcentaje de las

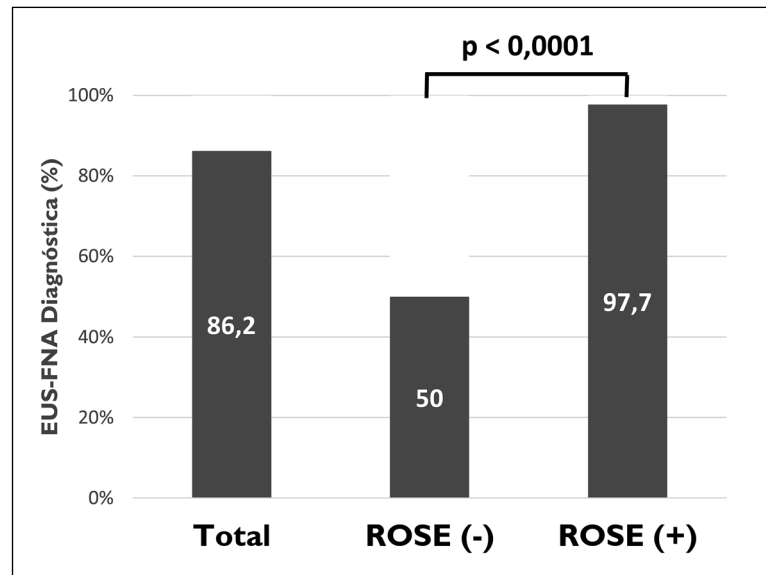


Figura 3. Rendimiento diagnóstico de EUS-FNA con uso de patólogo *in situ* (ROSE+) versus sólo evaluación citopatológica diferida (ROSE-).

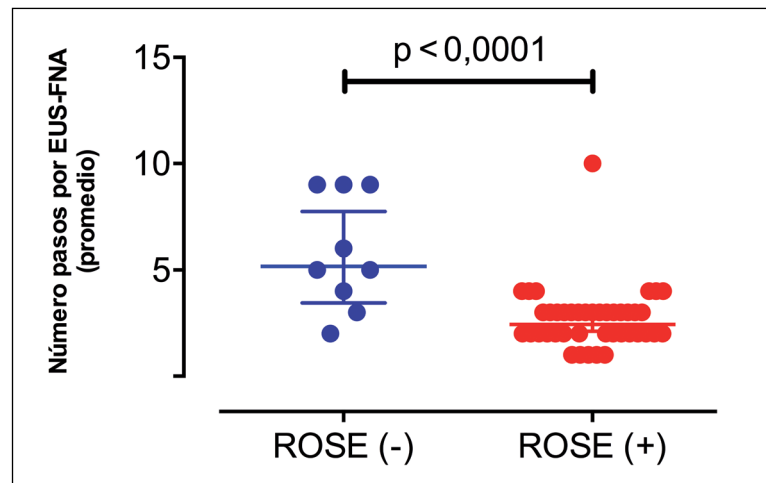


Figura 4. Uso de ROSE y número de pases en EUS-FNA.

lesiones pancreáticas sólidas estudiadas. Además, el uso de evaluación por patólogo *in situ* logró disminuir el número de pases efectuados en cada procedimiento (2,3 vs 6,2, $p = 0,0009$), lo que implica disminuir los tiempos del procedimiento y eventualmente los riesgos de complicaciones asociados a cada punción. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas en las complicaciones entre el grupo con uso de ROSE y el grupo sin ROSE. La ocurrencia de sangrado post procedimiento como complicación fue un hecho muy poco frecuente en nuestro estudio (7,1%); aun así, los pacientes que tuvieron complica-

Artículo Original

ciones se concentraron en el grupo sin uso de ROSE (13%), siendo prácticamente inexistentes en el grupo con uso de ROSE.

En nuestra cohorte prospectiva de pacientes donde se utilizó ROSE, al cotejar el diagnóstico de citología y *block* celular con biopsia diferida post operatoria en pacientes que fueron sometidos a cirugía, hubo un caso donde el diagnóstico de malignidad no fue confirmado con la pieza quirúrgica, se trataba finalmente de una pancreatitis autoinmune. Lo anterior es coincidente con lo descrito en la literatura, donde diversos reportes otorgan a la citología en EUS-FNA una precisión entre 85% a 96,3% en lesiones pancreáticas sólidas para diagnóstico de lesión neoplásica cuando la citología es sospechosa de malignidad⁹. En pancreatitis crónica autoinmune, el diagnóstico de malignidad en una lesión sólida puede ser particularmente desafiante¹⁰, donde se ha descrito que el uso de análisis de mutaciones por KRAS y pérdida fraccional alélica de la muestra obtenida por EUS-FNA puede ser de utilidad¹¹.

Las limitaciones de este estudio son varias e incluyen el número de procedimientos analizados, configurando un tamaño muestral restringido. Además, el grupo de comparación sin uso de ROSE es una cohorte retrospectiva, no pudiendo controlar otros factores importantes relacionados como, el tipo de procesador, ecoendoscopio y tipo de aguja utilizados, técnica de los operadores utilizada y experiencia del patólogo en evaluar suficiencia de muestra obtenida. Todos estos factores se han modernizado y mejorado significativamente en los últimos años. Por ejemplo, el procesador ocupado durante el período donde se usó ROSE, permite evaluar la lesión con elastografía, técnica que permite guiar y definir mejor el lugar donde realizar la punción¹². Por otra parte, en los últimos años el desarrollo de agujas de punción ProCore® también podría influir en la calidad de la muestra de tejido adquirido y reducir el número necesario de pases para obtener

una muestra adecuada¹³. Por lo tanto, no podemos atribuir completamente la favorable diferencia en el rendimiento diagnóstico en lesiones sólidas pancreáticas sólo al uso de implementar ROSE *vs* el control histórico retrospectivo, aunque sin duda inferimos que es el factor más significativo, debido a que la presencia del citopatólogo *in situ* provee retroalimentación al endoscopista para optimizar y re-direccionar el sitio de punción basado en la calidad y tipo de tejido obtenido en tiempo real. Nuestros resultados confirman la necesidad de realizar EUS-FNA para estudio de masas sólidas pancreáticas siempre bajo las más óptimas y protocolizadas condiciones (adecuado equipo, tipo de aguja, técnica de punción, entre otras), donde el uso de ROSE podría ser considerado de regla, debido al alto rendimiento diagnóstico asociado a esta técnica⁶.

De la evidencia disponible en la literatura, un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico reciente, no encontró diferencias en eficacia diagnóstica, diagnóstico de malignidad o proporción de muestras inadecuadas con uso de ROSE *versus* no uso de ROSE en centros de alto volumen de EUS-FNA, a la vez que el uso de ROSE aumentó los costos asociados al procedimiento¹⁴. Sin embargo, considerando la disparidad de resultados descritos en reportes de uso de ROSE en EUS-FNA (Tabla 1), la recomendación actual de expertos es utilizar ROSE asociado a EUS-FNA en centros con un bajo volumen de este tipo de procedimientos, siendo muy importante durante la curva de aprendizaje de EUS-FNA y donde el rendimiento diagnóstico sin ROSE sea menor al 90%¹⁵.

En conclusión, el uso rutinario de evaluación por citopatólogo *in situ* (ROSE) de muestra obtenida por endosonografía con punción por aguja fina, sería recomendable para optimizar y garantizar un alto rendimiento diagnóstico en nuestro medio, teniendo en cuenta, además, el costo de esta técnica y la necesidad de una alta precisión diagnóstica, la que es vital para ayudar a definir una adecuada decisión terapéutica.

Referencias

- 1.- Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet* 2016; 388: 73-85.
- 2.- Chile M de S. Departamento de Estadísticas e Información en Salud [Internet]. Defunciones y Mortalidad por causas 2011; Disponible en: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/> [Consultado el 10 de octubre de 2016].
- 3.- Wani S, Muthusamy VR, Komanduri S. EUS-guided tissue acquisition: an evidence-based approach (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 939-59.e7.
- 4.- Varadarajulu S, Hawes RH. The changing paradigm in EUS-guided tissue acquisition. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014; 24: 1-7.
- 5.- Varadarajulu S, Hasan MK, Bang JY, Hebert-Magee S, Hawes RH. Endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Dig Endosc* 2014; 26 Suppl 1: 62-9.
- 6.- Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 319-31.
- 7.- Song TJ, Kim JH, Lee SS, Eum JB, Moon SH, Park DY, et al. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1739-45.

- 8.- Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Domínguez-Muñoz JE. Rapid on-site evaluation of endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9451-7.
- 9.- Virk RK, Gamez R, Mehrotra S, Atieh M, Barkan GA, Wojcik EM, et al. Variation of cytopathologists' use of the indeterminate diagnostic categories "atypical" and "suspicious for malignancy" in the cytologic diagnosis of solid pancreatic lesions on endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 2017; 45 (1): 3-13.
- 10.- Felix K, Hauck O, Schnölzer M, Kempf T, Warmken U, Schneider K, et al. Identification of novel serum autoantibodies for differential diagnosis of autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2016; 45: 1309-19.
- 11.- Khalid A, Dewitt J, Ohori NP, Chen JH, Fasanella KE, Sanders, et al. EUS-FNA mutational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatol* 2011; 11: 482-6.
- 12.- Lee WJ. Endoscopic ultrasound elastography for pancreatic cancer diagnosis: a step forward? *Clin Endosc* 2013; 46: 116-7.
- 13.- Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Endoscopy* 2016; 48: 339-49.
- 14.- Wani S, Mullady D, Early DS, Rastogi A, Collins B, Wang JF, et al. The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1429-39.
- 15.- Schmidt RL, Witt BL, Matynia AP, Barraza G, Layfield LJ, Adler DG. Rapid on-site evaluation increases endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration adequacy for pancreatic lesions. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 872-82.
- 16.- Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1289-94.
- 17.- Alsohaibani F, Girgis S, Sandha GS. Does onsite cytotechnology evaluation improve the accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy? *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 26-30.
- 18.- Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-León A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1705-10.
- 19.- Collins BT, Murad FM, Wang JF, Bernadt CT. Rapid on-site evaluation for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of the pancreas decreases the incidence of repeat biopsy procedures. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 518-24.