

Neoplasia mucinosa papilar intraductal

ABORDAJE DIAGNÓSTICO *pág. 58*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS *pág. 64*

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO *pág. 70*

Puntos clave

● NMPI es una entidad premaligna que se caracteriza por la proliferación papilar de las células epiteliales productoras de moco del conducto pancreático provocando su dilatación.

● La NMPI puede clasificarse como de conducto principal, de rama lateral o mixta, con diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de cáncer de páncreas, de un 57-92% la de conducto principal y un 6-46% la de rama lateral.

● La NMPI se puede asociar con algunos síndromes hereditarios y familiares como el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis adenomatosa familiar, así como otras neoplasias malignas extrapancreáticas.

● La mayoría de los pacientes a los que se diagnostica NMPI están asintomáticos, pero cuando se asocian síntomas, puede presentarse con dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia, esteatorrea, diabetes y pancreatitis aguda o crónica incluso con presencia de calcificaciones.

● El riesgo de malignidad aumenta con la edad avanzada, la presencia de síntomas, la afección del ducto principal, la dilatación ductal > 10 mm, la presencia de nódulos murales y, para subtipo de ramas laterales, un tamaño > 3 cm.

Una patología en alza: epidemiología, clínica y evolución

JAUME BOADAS^a y LLUÍS OMS^b

^aUnidad de Digestología. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

^bServicio de Cirugía. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

La neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) es una entidad premaligna que se caracteriza por la proliferación papilar de las células epiteliales productoras de moco del conducto pancreático que causa la dilatación de este¹.

La NMPI tiene un potencial maligno y presenta un amplio espectro histológico que va del adenoma al carcinoma invasivo, aunque su pronóstico es más favorable que el del adenocarcinoma pancreático ductal.

La NMPI puede clasificarse como de conducto principal, de rama lateral o mixta. Una dilatación del conducto principal > 1 cm es altamente sugestiva de NMPI de conducto principal (fig. 1), mientras que la presencia de quistes pancreáticos mucinosos en comunicación con el conducto pancreático sin dilatación del conducto principal indica NMPI de rama lateral (fig. 2)².

La clasificación de las NMPI de conducto principal o de rama lateral tiene unas diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de cáncer de páncreas, entre un 57-92% y un 6-46% respectivamente^{2,3}.

Durante los últimos 20 años se ha conseguido un mejor conocimiento y un marcado incremento en el diagnóstico de la NMPI pancreática, sobre todo por la mejora de las técnicas de imagen y los estudios anatomopatológicos, ampliando el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas pancreáticas y de los conductos pancreáticos dilatados, con distintas implicaciones clínicas y pronósticas, así como ha cambiado el enfoque del cáncer de páncreas².

Epidemiología

El primer caso de NMPI fue descrito en Japón en 1982, pero pasó todavía una década hasta que

el resto del mundo reconociera esta entidad¹. A mediados de los años noventa, esta enfermedad se consideraba extremadamente rara, y la mayoría de los casos publicados eran NMPI que afectaban al conducto principal, con una marcada dilatación y superproducción de moco^{4,5}.

Posteriormente se vio que la enfermedad también podía estar confinada a las ramas laterales de los conductos pancreáticos^{6,7}. Durante muchos años, la NMPI, concretamente la de ramas laterales, se diagnosticaba erróneamente como neoplasia mucinosa quística del páncreas¹.

La incidencia real de la NMPI es desconocida. Los casos que han sido sometidos a resección, con confirmación anatomopatológica, comprenden alrededor del 15% de las pancreatectomías¹. En los últimos años se ha observado un incremento del diagnóstico de esta neoplasia. Esto puede explicarse en parte por la longevidad de la población, el aumento del grado de sospecha entre los gastroenterólogos, radiólogos y endoscopistas y la mejor resolución de las técnicas de imagen^{2,8}.

Un estudio reciente utilizando tomografía computarizada (TC) helicoidal demostró una prevalencia del 2,6%, con un tamaño medio de la lesión quística de 8,9 mm⁹. Aunque, es imposible determinar qué porcentaje de estas lesiones corresponde a una verdadera NMPI (en vez de quistes no neoplásicos u otros tipos de tumores quísticos), si únicamente fuesen NMPI el 10% de ellas, la prevalencia de la enfermedad sería mucho mayor que la del cáncer de páncreas.

Inicialmente, se describió la NMPI como una enfermedad que afectaba a varones de edad avanzada, entre 60 y 70 años, a menudo con una historia de tabaquismo. Con relación a la afección por sexos, estudios recientes observan unas variaciones geográficas de los pacientes operados de NPMT¹⁰. En Japón y Corea, las razones

Lectura rápida



La neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) es una entidad premaligna que se caracteriza por la proliferación papilar de las células epiteliales productoras de moco del conducto pancreático provocando su dilatación.

La NMPI puede clasificarse como de conducto principal, de rama lateral o mixta. Una dilatación del conducto principal > 1 cm es altamente sugestiva de NMPI de conducto principal, mientras que la presencia de quistes pancreáticos mucinosos en comunicación con el conducto pancreático sin dilatación del conducto principal indica NMPI de rama lateral.

En la clasificación de las NMPI de conducto principal o de rama lateral hay diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de cáncer de páncreas, de un 57-92% y un 6-46% respectivamente, aunque su pronóstico es más favorable que el adenocarcinoma pancreático ductal.

En los últimos años se ha observado un incremento del diagnóstico de esta neoplasia, aunque la incidencia real de la NMPI es desconocida. Esto puede explicarse en parte por la longevidad de la población, el aumento del grado de sospecha y la mejor resolución de las técnicas de imagen.

La NMPI afecta con más frecuencia a varones de edad avanzada, de 60-70 años, a menudo con historia de tabaquismo.

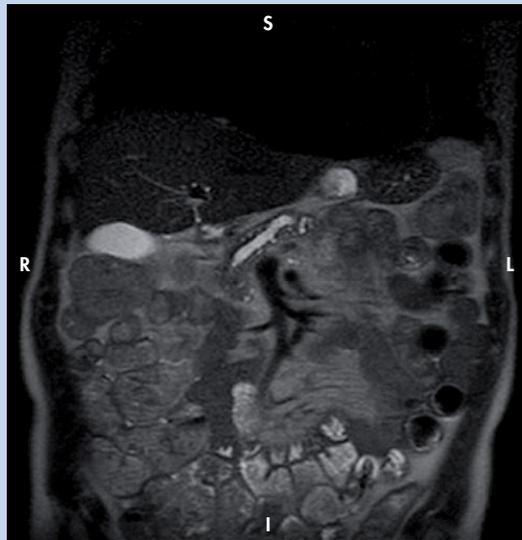


Figura 1. Imagen de resonancia magnética de NMPI. El conducto principal presentaba marcada dilatación.

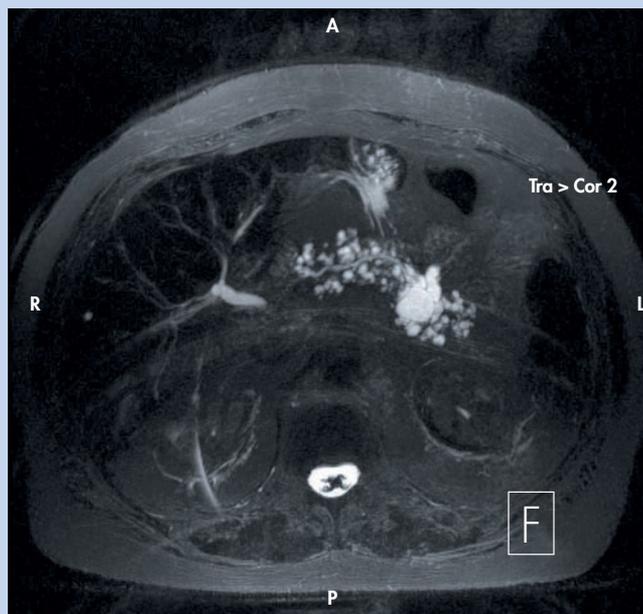


Figura 2. Imagen de resonancia magnética de una NMPI de rama lateral en comunicación con el conducto principal y con lesiones quísticas de hasta 2 cm.

varones:mujeres de la NMPI tanto de conducto principal como de ramas laterales son 3 y 1,8 respectivamente, mientras que en Estados Unidos las razones son 1,1 y 0,76, y en Europa, 1,5 y 0,66. La media de edad en el momento de la resección es similar en las diferentes áreas geográficas, entre 62 y 67 años.

En un estudio realizado por Adet et al³ en Barcelona, en una serie de 88 pacientes con confirmación histológica de NMPI, la media de edad fue 64 ± 14 años y el 53% eran varones. En ese estudio, el 50% de las NMPI eran de conducto principal, el 37,5% de rama lateral y el 12,5% mixtos.

La NMPI se localiza preferentemente en cabeza y proceso uncinado, aunque puede afec-

tar difusamente a toda la glándula (tabla 1). Histológicamente, la NMPI puede exhibir todo un espectro de displasias, incluso dentro de un mismo tumor: adenoma (displasia leve),

Tabla 1. Localización de la NMPI

Cabeza	42-56%
Cola	9-16%
Cuerpo	9-18%
Difuso	13-14%
Uncinado	4,5-15%

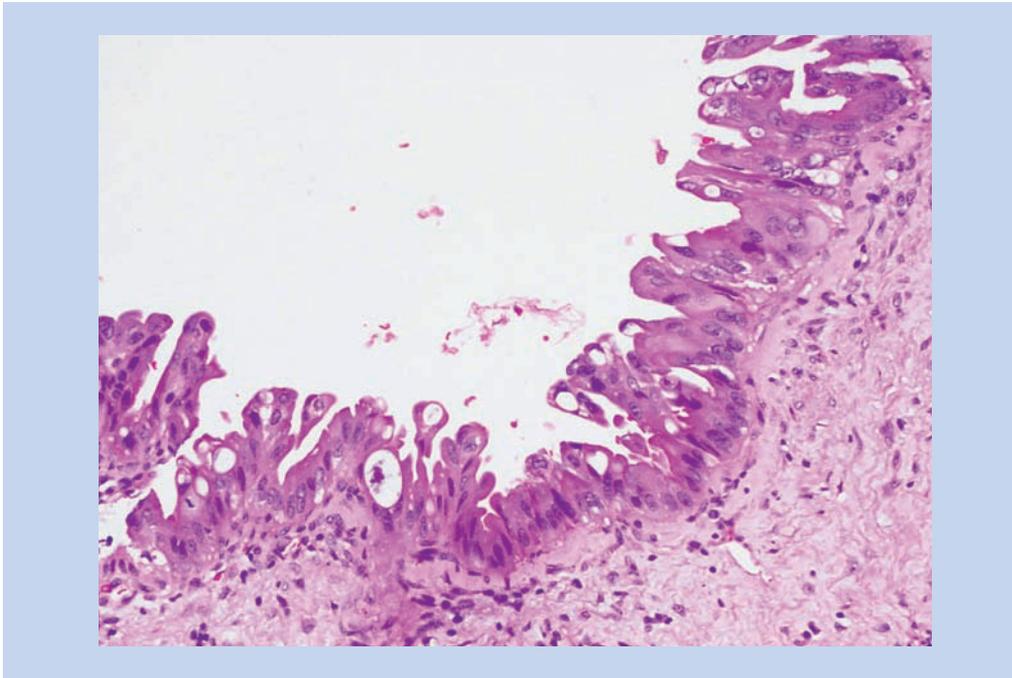


Figura 3. Tinción de hematoxilina-eosina de una resección pancreática de una NMPI de conducto principal, que muestra una estructura quística revestida por un epitelio de tipo biliar, con marcada atipia y tendencia a la formación de micropapilas.

borderline (displasia moderada) o maligno (carcinoma, invasivo o no) (fig. 3). Este hecho respalda la hipótesis de la posible progresión de la NMPI desde adenoma a carcinoma invasivo. La asociación de NMPI con el precursor del adenocarcinoma ductal de páncreas conocido como neoplasia intraepitelial pancreática (PanINs) puede proporcionar en el futuro respuestas en cuanto a la progresión de ambas neoplasias¹¹.

Múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas se asocian a la NMPI¹². Al igual que en el adenocarcinoma ductal de páncreas, se han detectado mutaciones en el oncogén *K-ras* en un 80% de los casos.

También se han descrito asociaciones de la NMPI con algunos síndromes hereditarios y familiares, como el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis adenomatosa familiar¹³, así como otras neoplasias malignas extrapancreáticas (NME) como el carcinoma colorrectal o gástrico^{14,15}. La incidencia de NME asociada a NMPI oscila entre el 10,1 y el 38%, y su localización preferente es el tubo digestivo. Baumgaertner¹⁶ publicó el primer estudio de casos y controles con 178 pacientes con NMPI histológicamente demostrada comparados con 356 pacientes de iguales edad y sexo, y observó mayor prevalencia de NME en los pacientes con NMPI (el 16,8 frente al 8,4%), si bien el tipo de tumor no era diferente y se situaba preferentemente en mama, próstata y colon/recto. Aunque

actualmente no se puede establecer una conclusión precisa sobre el riesgo de NME, habría que establecer un seguimiento, ya que la aparición de una NME podría afectar a la supervivencia a largo plazo de los pacientes con NMPI.

Clínica

Habitualmente, la mayoría de los pacientes que se diagnostican de NMPI están asintomáticos¹⁷. El diagnóstico incidental de la NMPI, sobre todo de la variante de rama lateral, se realiza por TC o resonancia magnética (RM) indicadas por otras afecciones. Cuando se asocian con síntomas, la NMPI puede presentarse con dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia, esteatorrea, diabetes y pancreatitis aguda o crónica^{3,18}, incluso con presencia de calcificaciones¹⁹ (fig. 4). La pancreatitis aguda se presenta como síntoma centinela en el 15% de los casos, sin factores predisponentes ni etiología filiada (alcohol, litiasis biliar, hiperlipemia, etc.) y ocurre con igual frecuencia tanto en las NMPI de conducto principal como en las de ramas laterales. En algunos casos la copiosa producción de moco puede incluso salir por la papila de Vater, en cuyo caso la endoscopia es diagnóstica⁸.

Tampoco es infrecuente que los pacientes con síntomas ya los presenten años antes del diagnóstico².

Lectura rápida



Alrededor del 50% de las NMPI son de conducto principal, el 37,5% de rama lateral y el 12,5% mixtas. Se localizan preferentemente en cabeza y proceso uncinado, aunque un 20-30% son multifocales y un 5-10% puede afectar difusamente a toda la glándula.

Histológicamente, la NMPI puede exhibir todo un espectro de displasias, incluso dentro de un mismo tumor: adenoma, displasia de alto grado o maligno (carcinoma, invasivo o no).

Al igual que en el adenocarcinoma ductal de páncreas, en la NMPI se han detectado mutaciones en el oncogén *K-ras* en un 80% de los casos.

Se han descrito asociaciones de la NMPI con algunos síndromes hereditarios y familiares como el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis adenomatosa familiar, así como otras neoplasias malignas extrapancreáticas como el carcinoma colorrectal o gástrico.

La mayoría de los pacientes a los que se diagnostica NMPI están asintomáticos. El diagnóstico incidental de la NMPI, sobre todo de la variante de rama lateral, se realiza por TC o RM indicadas por otras enfermedades.



Lectura rápida



Cuando se asocian síntomas, la NMPI puede presentarse con dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia, esteatorrea, diabetes y pancreatitis aguda o crónica incluso con presencia de calcificaciones.

No está bien establecido el tiempo de progresión a cáncer, aunque se ha observado un periodo de unos 5 años desde la fase de adenoma a la transformación a carcinoma invasivo.

Numerosos estudios han intentado conocer preoperatoriamente los criterios predictivos de malignidad en la NMPI. Parece ser que el riesgo de malignidad aumenta con la edad avanzada, la presencia de síntomas, la afección del ducto principal, la dilatación ductal > 10 mm, la presencia de nódulos murales y, para subtipo de ramas laterales, un tamaño > 3 cm.

El pronóstico después de la resección con displasia de bajo o alto grado es excelente, con supervivencias superiores al 95% a los 10 años tanto para la NMPI de conducto principal como la de rama lateral.

En los pacientes con NMPI invasiva, la supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 40%.

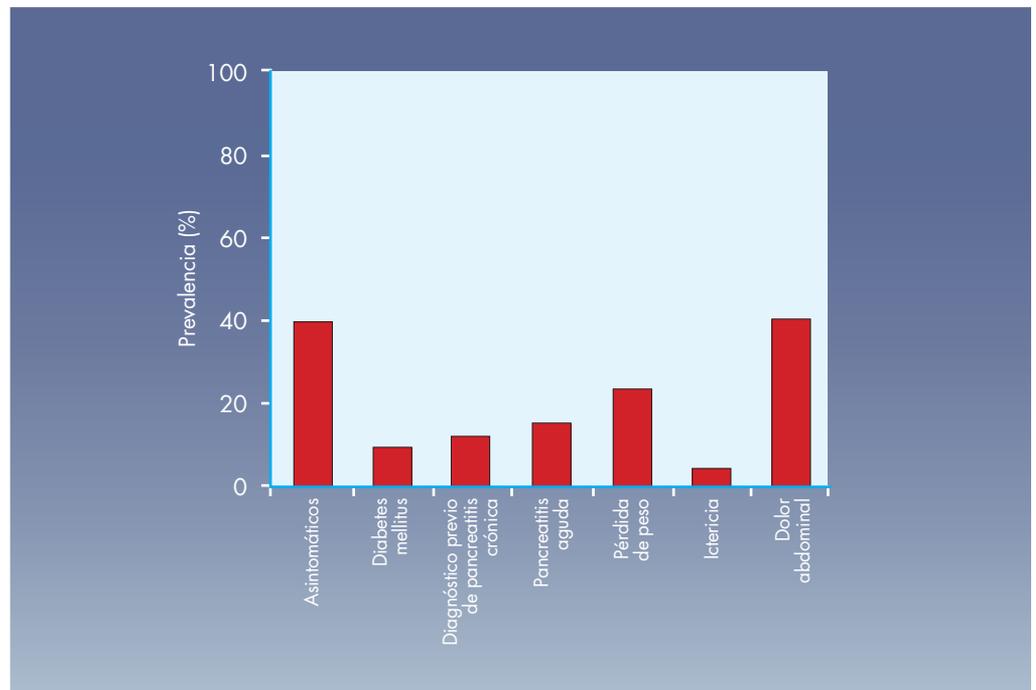


Figura 4. Manifestaciones clínicas de la NMPI.

Evolución

En 2006 se publicaron las «International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas»¹. En esa guía se estableció por consenso cuál debería ser el tratamiento en función del pronóstico de los diferentes tipos de NMPI, que posteriormente han sido validados por largas series prospectivas y retrospectivas²⁰.

Los tres subtipos de NMPI condicionan un pronóstico distinto. Así, el subtipo con afección de ducto o de rama principal, ya sea difusa o segmentaria, tiene una prevalencia de cáncer del 57 al 92%²¹⁻²³, mientras en el subtipo de rama lateral es del 6 al 46%^{24,25}. El de subtipo mixto estaría entre los otros dos. No está bien establecido el tiempo de progresión a cáncer, aunque se ha observado un periodo de unos 5 años entre la fase de adenoma a la transformación a carcinoma invasivo²⁶.

Numerosos estudios han intentado conocer preoperatoriamente los criterios predictivos de malignidad en la NMPI. Parece ser que el riesgo de malignidad aumenta con la edad avanzada, la presencia de síntomas, la afección del ducto principal, la dilatación ductal > 10 mm, la presencia de nódulos murales y, para subtipo de ramas laterales, un tamaño > 3 cm²⁷. A pesar de ello, se ha de considerar

que también hay riesgo de malignidad en ausencia de síntomas¹⁸.

Un 20-30% de las NMPI son multifocales y un 5-10% puede afectar a toda la glándula. Por esta razón, alrededor del 15% de los pacientes que son sometidos a resección requieren una pancreatectomía total, y el seguimiento es importante para el resto, pues se han descrito recidivas incluso con márgenes de resección negativos, debido a que se trata de una enfermedad multifocal²⁸.

Por ello, dada la frecuencia de malignidad en los tipos de rama principal, se aconseja la cirugía en pacientes con buena expectativa de vida y sin comorbilidad limitante. En cambio, en vista de la menor frecuencia de malignidad de los tipos de rama secundaria, la indicación quirúrgica es controvertida²⁹, y se aconseja en casos sintomáticos, de tamaño > 3 cm, presencia de nódulos intramurales y atipias en la citología^{30,31}.

Por otro lado, el pronóstico después de la resección, con displasia de bajo o alto grado es excelente, con supervivencias superiores al 95% a los 10 años tanto para la NMPI de conducto principal como la de rama lateral³².

En los pacientes con NMPI invasiva, la supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 40%³³. No está claro si la mejor supervivencia respecto al adenocarcinoma pancreático está en relación con la detección precoz de un estadio inicial en el momento de la detección o con un comportamiento biológico distinto^{2,20}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Tanaka M, Chari S, Aday V, Fernández-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International Consensus Guidelines for Management of Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology*. 2006;6:17-32.
- Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology*. 2010;139:708-13.
- Adet R, Miquel R, Bombi JA, Ginés A, Fernández-Esparrach G, De Juan C, et al. Incidencia y características de las neoplasias quísticas pancreáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:563-8.
- Bastid C, Bernard JP, Sarles H, Payan MJ, Sahel J. Mucinous duct ectasia of the pancreas: A premalignant disease as a cause of obstructive pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6:15-22.
- Loftus EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. *Gastroenterology*. 1996;110:1909-18.
- Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvet A, Molas G, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1372-7.
- Matsumoto T, Aramaki M, Yada, Hurano S, Himeno Y, Shibata K, et al. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:261-5.
- Jorba R, Fabregat J, Borobia FG, Busquets J, Ramos E, Torras J, et al. Neoplasias quísticas del páncreas. Manejo diagnóstico y terapéutico. *Cir Esp*. 2008;84:296-306.
- Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:802-7.
- Ingakul T, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: gender differences between 3 geographic regions. *J Japan Pancreas Soc*. 2010;25:436.
- Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:977-87.
- Ghaneh PNJ. A new approach to managing intraductal papillary mucinous pancreatic neoplasms. *Gut*. 2007;56:1041-4.
- Canto MIGM, Hruban RH. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:766-81.
- Choi MG, Kim SW, Han SS, Jang JY, Park YH. High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg*. 2006;141:51-6.
- Eguchi HIO, Ohigashi H. Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery*. 2006;37:212-7.
- Baumgaertner I, Corcos O, Couvelard A, Sauvanet A, Rebours V, Vullierme M-P, et al. Prevalence of extrapancreatic cancers in patients with histologically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2878-82.
- Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, Brugge WR, Forcione DG, Thayer SP, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg*. 2009;144:448-54.
- Rodríguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007;133:72-9.
- Kalaitzakis E, Bramen B, Trivedi P, Sharifi Y, Chapman R. Intraductal papillary mucinous neoplasm in chronic calcifying pancreatitis: Egg or hen? *World J Gastroenterol*. 2009;15:1273-5.
- Nakajima Y, Yamada T, Sho M. Malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surg Today*. 2010;40:816-24.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydio T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126:1330-6.
- Song MH, Lee SK, Kim MH, et al. EUS in the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:891-6.
- Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main pancreatic duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*. 2004;239:678-87.
- Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathological classification, differential diagnosis and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:423-38.
- Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. *J Clin Pathol*. 2008;61:1303-13.
- Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Current management of cystic neoplasms of the pancreas. *Adv Surg*. 2000;34:237-48.
- Kloppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatology*. 2001;1:648-55.
- Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology*. 2008;8:236-51.
- Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, Van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg*. 2000;231:205-12.
- Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, Levi S, Lopez-Boado MA, Navarro S. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1607-21.
- Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am*. 2001;81:497-509.
- Crippa S, Fernández-del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:213-9.
- Poultides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TN, Ahuja N, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. 2010;251:470-6.

Bibliografía recomendada

Tanaka M, Chari S, Aday V, Fernández-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International Consensus Guidelines for Management of Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology*. 2006;6:17-32.

Guía de consenso de la Internacional Association of Pancreatology sobre el manejo de la NMPI. En ella se da respuesta a cuestiones de definición, clasificación, evaluación preoperatoria, indicaciones y tipo de resección, histología y seguimiento.

Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology*. 2010;139:708-13.

Artículo de revisión actualizado sobre los conocimientos de NMPI y que apunta adónde deben dirigirse las futuras investigaciones.

Rodríguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007;133:72-9.

Estudio de cohortes observacional de la serie más extensa publicada de pacientes con NMPI de rama lateral reseçados.

Nakajima Y, Yamada T, Sho M. Malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surg Today*. 2010;40:816-24.

Artículo de revisión centrado en el potencial maligno de la NMPI, incluyendo la recidiva postoperatoria, la coincidencia con el adenocarcinoma pancreático y neoplasias malignas extrapancreáticas.