

Neoplasia papilar intraductal mucinosa del páncreas

Antonio Moral, Christian Muñoz-Guijosa, Jose Antonio González, José Magarzo, Ángela Hernández, Vicente Artigas y Manuel Trias

Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen

Introducción. Los tumores productores de mucina suponen el 1% de los tumores malignos pancreáticos. Entre éstos destacan las neoplasias papilares intraductales mucinosas (NPIM) debido a su comportamiento clínico variable, a su mayor frecuencia y a la controversia sobre el tratamiento idóneo y los métodos diagnósticos. El objetivo de este estudio es analizar las características epidemiológicas, clínicas y patológicas, los métodos diagnósticos, el tratamiento y la supervivencia de una serie de pacientes con NPIM del páncreas.

Pacientes y método. Se revisaron las NPIM del páncreas diagnosticadas entre 1996-2001. Se recogieron las características epidemiológicas, la forma de presentación, la localización pancreática, los métodos diagnósticos, el tratamiento y la supervivencia.

Resultados. Se estudió a 8 pacientes con una edad media de 65 años. La forma de presentación más frecuente fue el dolor abdominal y la localización más habitual, la cabeza pancreática. Los métodos diagnósticos más empleados fueron la tomografía computarizada (TC) abdominal, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la determinación del CA-19.9. Se practicaron 7 resecciones y 1 caso no fue intervenido. Tras un seguimiento medio de 38 meses, la supervivencia es del 75% y la recidiva del 25%.

Conclusión. La NPIM suele aparecer después de los 60 años y se manifiesta como un dolor en el hemiabdomen superior. En la mayoría de las ocasiones se encuentra localizado en la cabeza del páncreas; la TC es la prueba diagnóstica más empleada y la escisión quirúrgica realizada de forma precoz es el tratamiento más utilizado. El pronóstico es bueno tras la resección completa, con supervivencias del 60-70% a los 5 años.

Palabras clave: Páncreas. Tumor pancreático. Neoplasia papilar intraductal mucinosa.

Correspondencia: Dr. A. Moral.
Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: amoral@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 3-5-2004 y aceptado el 12-1-2005.

INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASMS OF THE PANCREAS

Introduction. Mucin-producing pancreatic tumors account for 1% of all malignant tumors of the pancreas. Notable among these are intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, due to their variable clinical behavior, increased frequency, and the controversy surrounding the most suitable treatment and diagnostic methods. The aim of this study was to analyze the clinical presentation, epidemiological and pathological features, diagnostic methods, treatment and survival rates of these tumors.

Patients and method. We performed a prospective review of patients with a diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas between 1996 and 2001. Demographic and clinical characteristics, diagnostic tests, surgical treatment, tumor characteristics and survival rates were studied.

Results. There were 8 patients. The mean age was 65 years. The most common clinical presentation was abdominal pain. The most frequent localization was the pancreatic head. The most common diagnostic methods used were abdominal computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography, and serum CA 19.9 levels. Seven patients underwent pancreatic resection and only one patient was not surgically treated. The mean follow-up period was 38 months with a survival rate of 75% and a recurrence rate of 25%.

Conclusion. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas generally appear in the sixth decade of life. The most common presenting symptom is abdominal pain. These neoplasms typically occur in the head of the pancreas. The most commonly used diagnostic test is computed tomography and the main treatment is early surgical resection. The prognosis is good after complete resection, with a 5-year survival rate of 60-70%.

Key words: Pancreas. Pancreatic neoplasm. Intraductal papillary mucinous neoplasm.

Introducción

La neoplasia papilar intraductal mucinosa del páncreas (NPIMP) es una entidad clinicopatológica de reciente definición y en progresivo aumento, pese a que supone sólo un 2% de los tumores pancreáticos^{1,2}. Fue descrita por primera vez en 1982 por Ohhashi et al³ y ha sido denominada de múltiples formas, dependiendo fundamentalmente de si la descripción se realizaba a partir de su aspecto macroscópico (ectasia ductal mucinosa, tumores intraductales productores de mucina, etc.) o sus características anatomopatológicas (cistadenoma intraductal, adenoma vellosos ductal pancreático, etc.)³⁻⁵. El término NPIMP fue aceptado por la Organización Mundial de la Salud en 1996. El aumento en la frecuencia de su diagnóstico puede deberse a lo apropiado de su nomenclatura y definición, así como al mejor desarrollo de las técnicas de imagen del páncreas; sin embargo, no puede explicarse exclusivamente por estos motivos, ya que otros tumores, como los carcinomas ductales, han mantenido constante su frecuencia, por lo que diferentes autores proponen un aumento real de su incidencia debido, quizá, a la influencia de factores por ahora desconocidos⁶. Clasificada dentro del grupo de los tumores pancreáticos exocrinos, la NPIMP deriva del epitelio ductal pancreático, que causa la proliferación de células mucinosas en forma de papilas que producen la secreción de una abundante cantidad de mucina, lo cual provoca la dilatación del conducto de Wirsung o de las ramas colaterales pancreáticas.

Pacientes y método

Se revisaron los casos diagnosticados de NPIMP en nuestro centro entre los años 1996 y 2001. Se recogieron las características epidemiológicas, la forma de presentación, la localización pancreática, los métodos diagnósticos empleados, los tratamientos realizados y la supervivencia obtenida.

Resultados

Se estudió a 8 pacientes, 4 varones y 4 mujeres. La edad media de presentación fue 65 años (rango, 20-82). Las formas de presentación fueron: dolor abdominal (n = 4), ictericia (n = 2), hipoproteïnemia con esteatorrea (n = 2), pancreatitis aguda (n = 1), pancreatitis crónica (n = 1) y un último caso que fue diagnosticado de forma casual al realizar una técnica de imagen. La localización más frecuente fue la cabeza del páncreas (n = 6); además, en 1 caso se situaba en el cuerpo y en 1 en la cola del páncreas (tabla 1). Para el diagnóstico se realizaron las siguientes pruebas: tomografía computarizada (TC) (n = 8), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (n = 5), la determinación de las concentraciones de CA-19.9 (n = 5), la punción-aspiración con aguja fina (PAFF) guiada por ecografía (n = 4) y la resonancia magnética (RM) (n = 2). Entre los 5 pacientes en los que se realizó la CPRE se observó: en 2 de ellos (40%) una wirsungografía negativa, en 1 caso (20%) la salida de abundante cantidad de mucina por la papila, en 1 caso una zona estenótica en el conducto de Wirsung y en 1 caso

no se pudo realizar la pancreatografía por la presencia de un pólipo oclusivo en la papila. La determinación de las concentraciones de CA-19.9 resultó negativa en todos los casos en los que fue empleada. De los 4 pacientes en los que se empleó la PAFF guiada por ecografía, solamente en 1 (25%) resultó positiva. El tratamiento empleado en 7 casos (87,5%) fue la resección pancreática, procediéndose a realizar una duodenopancreatectomía cefálica en 6 casos y una pancreatectomía distal en el restante. Sólo en 1 paciente no se realizó la intervención debido al alto riesgo quirúrgico derivado de una cardiopatía severa. La mortalidad operatoria fue nula. La anatomía patológica puso de manifiesto una neoplasia papilar intraductal mucinosa tipo *borderline* en 4 casos, una neoplasia papilar intraductal mucinosa tipo adenoma en 2 y una neoplasia intraductal mucinosa con focos de carcinoma *in situ* en 1 paciente. Sólo en los casos con NPIMP con focos de carcinoma *in situ* se observó la invasión de los márgenes invadidos y la afección del colédoco y la mucosa duodenal. Las neoplasias tipo adenoma suelen afectar de manera predominante a los conductos secundarios. En ninguno de los casos se encontraron ganglios invadidos por el proceso. El tiempo medio de seguimiento tras la intervención ha sido de 38 meses (rango, 9-76). La supervivencia ha sido del 75% (n = 6). Se produjo una muerte a los 72 meses de seguimiento en 1 paciente que presentó una recidiva pero que murió a consecuencia de un carcinoma pulmonar, y otra muerte a los 3 meses de la intervención como consecuencia de la descompensación de una enfermedad previa tras el postoperatorio. La paciente que no recibió tratamiento continúa con vida en la actualidad. La tasa de recidiva observada fue del 25% (n = 2), produciéndose una a los 24 meses de la intervención (paciente que posteriormente falleció) y otra a los 32 meses que en la actualidad sobrevive (tabla 1).

Discusión

La NPIMP presenta unas características clínicas propias que la hace diferente de los carcinomas pancreáticos, entre las que cabe destacar la secreción masiva de mucina y su retención en el sistema ductal, una evolución natural más favorable que el carcinoma ductal pancreático y la extensión longitudinal del proceso dentro del sistema ductal^{1,4,5}. La NPIMP aparece fundamentalmente en varones a partir de la sexta década de vida. No se conoce con exactitud la etiología de este proceso, pero sí parece demostrado que el hábito tabáquico supone un factor de riesgo para su desarrollo⁷.

El síntoma más frecuente es el dolor en el hemiabdomen superior, tal como ocurrió en la serie presentada, y en general cursa con una ligera elevación de las enzimas pancreáticas (sobre todo la amilasa)⁵. El desarrollo de un cuadro de pancreatitis aguda o crónica relacionado con la obstrucción ductal producida por la mucina también se ha descrito como una de las formas de presentación de este proceso, sin que se haya consensuado entre los diferentes autores la frecuencia con la que se producen (según las series, varía del 29 al 80%)^{7,8}. En nuestra serie, el 25% de los pacientes presentó un cuadro sugestivo de pancreatitis como manifestación inicial. En la pan-

TABLA 1. Datos de los pacientes estudiados

Caso	Sexo y edad (años)	Localización	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento	Histología	Recidiva	Seguimiento
1	Varón 71	Cabeza	Ictericia obstructiva Pancreatitis crónica	TC CPRE ECO-PAAF CA-19,9	DPC	Carcinoma <i>in situ</i>	Sí 24 meses	Muerto 72 meses (carcinoma pulmonar)
2	Mujer 72	Cola	Pancreatitis aguda	TC CPRE CA-19,9	Pancreatectomía distal	<i>Borderline</i>	No	Vivo 88 meses
3	Mujer 20	Cabeza	Hallazgo casual	TC CPRE CRNM	DPC	Tipo adenoma	No	Vivo 28 meses
4	Mujer 65	Cabeza	Dolor abdominal	TC ECO-PAAF CA-19,9	DPC	Tipo adenoma	No	Vivo 40 meses
5	Varón 61	Cabeza	Esteatorrea e hipopotasemia Ictericia	TC ECO-PAAF CRNM	DPC	<i>Borderline</i>	No	Vivo 16 meses
6	Varón 74	Cabeza	Dolor abdominal Esteatorrea e hipoproteinemia	TC CA-19,9	DPC	<i>Borderline</i>	Sí 32 meses	Vivo 40 meses
7	Mujer 68	Cuerpo-cola	Dolor abdominal	TC ECO-PAAF CPRE	Sin tratamiento	<i>Borderline</i>		Vivo 16 meses
8	Varón 77	Cabeza	Dolor abdominal	TC CPRE CA-19,9	DPC	<i>Borderline</i>	No	Muerto 3 meses

TC: tomografía computarizada; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CRNM: colangiorresonancia magnética; ECO-PAAF: punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía; DPC: duodenopancreatectomía cefálica.

creatografía de 1 paciente que presentó un cuadro de pancreatitis aguda se observó una zona estenótica en el conducto de Wirsung que provocaba la acumulación de mucina y su dilatación retrógrada. También se han descrito con menor frecuencia otros síntomas, como ictericia, pérdida de peso, esteatorrea, dolor lumbar y diabetes^{1,4}. Dado que la clínica más frecuente es el dolor abdominal y que éste puede pasar inadvertido o no dársele importancia, el retraso en el diagnóstico de estos procesos es habitual⁵. También se ha descrito la circunstancia, cada vez más frecuente (10-20% de los casos), de que el diagnóstico se realice de forma casual al afectar una prueba de imagen por otro motivo y se observe una lesión pancreática que sea diagnosticada de NPIMP, como ocurrió con 1 de nuestros pacientes⁹.

La NPIMP deriva del epitelio de los conductos pancreáticos y se extiende a lo largo del sistema ductal. En función del grado de diferenciación de las células epiteliales tumorales, las NPIMP se clasifican en varios tipos: adenoma, tipo *borderline*, con focos de carcinoma *in situ* (estos 3 tipos se clasifican en conjunto como formas no invasivas) y asociada a carcinoma infiltrante^{1,5}. Según la zona donde se origine la neoplasia se pueden distinguir 2 tipos fundamentales: las desarrolladas a partir del epitelio del conducto pancreático principal, caracterizadas por su mayor frecuencia (aproximadamente el 75%), su mayor riesgo de malignidad (estimado en cercano al 67-100%), su menor tamaño en el momento del diagnóstico y su asociación con el dolor en el hemiabdomen superior

y los antecedentes de diabetes. Las neoplasias desarrolladas a partir del epitelio de las ramas colaterales del conducto de Wirsung son menos frecuentes, se localizan generalmente en la cabeza pancreática y suelen ser de mayor tamaño en el momento de su diagnóstico, causan una menor dilatación del sistema ductal y presentan un comportamiento menos agresivo¹⁰.

El diagnóstico de la NPIMP se lleva a cabo fundamentalmente con técnicas de imagen; la principal complicación que se plantea es la distinción entre neoplasias benignas o malignas. La TC, la RM y la ecografía abdominal suelen mostrar una imagen quística, bien definida, uniloculada o multiloculada, generalmente en comunicación con el conducto pancreático principal, que puede aparecer dilatado en su totalidad o de forma segmentaria (fig. 1). Un diámetro > 15 mm del conducto pancreático principal, un tumor > 30 mm o un nódulo en la pared del conducto pancreático > 5 mm suelen ser indicativos de malignidad^{1,11}. El parénquima pancreático restante suele aparecer atrófico. La CPRE es una prueba de gran importancia para mejorar el diagnóstico. En general muestra una gran dilatación de todo el conducto pancreático principal, con zonas ectásicas en las ramas ductales secundarias. Las zonas de dilatación del conducto de Wirsung aparecen rellenas de gran cantidad de mucina, que en un porcentaje muy elevado de los casos también puede observarse saliendo hacia el duodeno a través de la papila¹². Las tomas de biopsia o la citología por medio de la endoscopia tienen una alta tasa de falsos negativos,

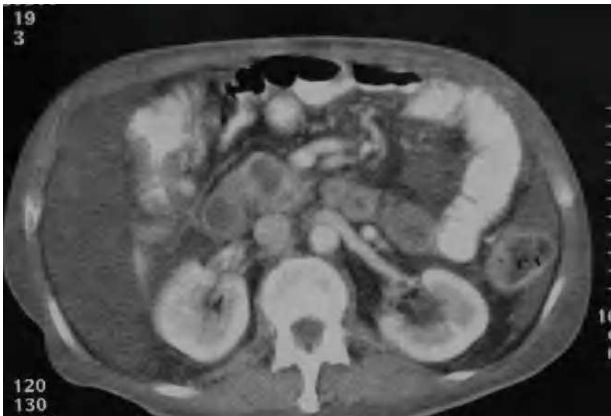


Fig 1. Tomografía computarizada abdominal que muestra imágenes quísticas de la cabeza pancreática.

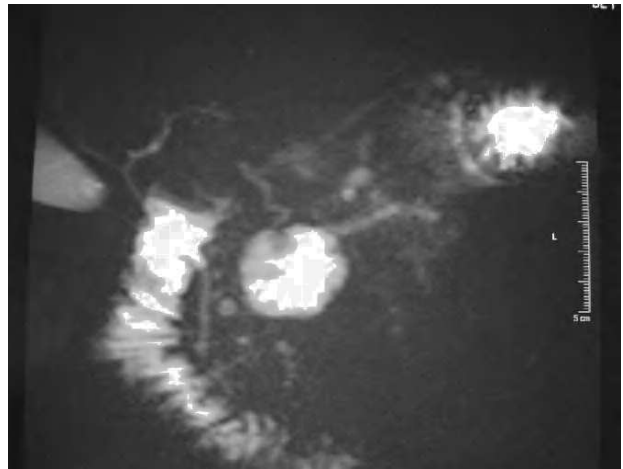


Fig 2. Colangiorrisonancia magnética que muestra la dilatación quística de la vía pancreática.

pero su positividad ayuda a la realización del diagnóstico. La colangiorrisonancia magnética (CRMN) puede solaparse con la CPRE en cuanto a efectividad diagnóstica, aunque es más adecuada para la determinación del grado de dilatación de las ramas pancreáticas colaterales (fig. 2). Además, dado que algunos de estos tumores no requieren cirugía, la CRMN supone una técnica no invasiva para el control evolutivo alternativa a la CPRE^{13,14}. La ecografía endoscópica ha demostrado una buena eficacia en la detección de la invasión tumoral^{15,16}. Las concentraciones séricas de CA-19.9 sólo se han demostrado útiles para determinar la irreseccabilidad del tumor cuando superan las 2.000 U/ml, ya que no se elevan en la mayoría de los pacientes con NPIMP no invasivas¹. Asimismo, las concentraciones de CEA > 110 ng/ml en el jugo pancreático obtenido mediante canulación por CPRE y estimulación con secretina se correlacionan con la malignidad de la tumoración¹⁷. Otros métodos de diagnóstico se basan en el estudio de la composición de la mucina, ya que ésta varía en función del grado de atipia del epitelio ductal^{15,18}.

El tratamiento indicado para la NPIMP es su resección quirúrgica^{1,19}. La extensión no está claramente definida. Algunos autores proponen la realización de pancreatectomías totales, de forma que se evite el posible desarrollo de recidivas tumorales. En la actualidad, gracias a los avances alcanzados en las técnicas de imagen, el papel de la pancreatectomía total es discutido, por lo que se propone la realización de cirugías menos agresivas y con menor morbilidad mediante resecciones parciales, sobre todo la duodenopancreatectomía cefálica en los tumores localizados en la cabeza pancreática, y la pancreatectomía distal para los localizados en el cuerpo y la cola^{2,20}. Éste ha sido el criterio que hemos seguido, salvo en los casos que el paciente presente un elevado riesgo quirúrgico que desaconseje una cirugía mayor. La realización de biopsias peroperatorias permitirá determinar con mayor exactitud la extensión de la resección, procediendo a la pancreatectomía total cuando no se consigue una escisión con márgenes libres⁵. La realización intraoperatoria de una wirsungografía o una pancreatoscopia permite

detectar zonas anormales más allá del margen de resección y ayudar a conseguir un margen de resección libre. La ampliación de un margen afectado por displasia o carcinoma no invasivo, que conlleva poco beneficio en términos de supervivencia, nos debe hacer pensar en las consecuencias en la calidad de vida y la morbilidad en el paciente, habitualmente de edades avanzadas. Algunos autores proponen la reconstrucción del tracto digestivo mediante una pancreatogastrostomía para permitir la realización de wirsungografía y la ecografía endoscópica como seguimiento postoperatorio¹⁷. El papel de tratamientos coadyuvantes, como la quimioterapia y la radioterapia, aunque empleados, no está claramente establecido^{1,2}.

La supervivencia de los pacientes con NPIMP es mayor que la presentada por los pacientes con carcinomas pancreáticos, debido sobre todo a que la tasa de invasión vascular y ganglionar es menor. Aun así, en el caso de que se produzca afección de márgenes o ganglios, el pronóstico se iguala al del adenocarcinoma ductal de páncreas. Por este motivo es importante realizar una intervención quirúrgica lo más precoz posible. Las tasas de supervivencia observadas a los 5 años de seguimiento varían en función a las series presentadas, aunque en general se sitúan en torno al 60-70%^{2,5}.

Bibliografía

1. Fernández J. Tumores quísticos del páncreas: revisión de la literatura. *Cir Esp*. 2003;73:297-308.
2. Shon T, Yeo C, Cameron J, Lacobuzio-Donahue C, Hruban R, Lillmoie K. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 2001;234:313-22.
3. Ohhashi K, Murakami Y, Maruyama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohhashi I. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog Dig Endosc*. 1982;20:348-51.
4. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas: new concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology*. 1996;43:692-709.
5. Eloubeidi M, Hawes R. Mucinous tumours of the exocrine pancreas. *Cancer Control*. 2000;7:445-51.

6. Longnecker DS. Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Hepato-gastroenterol.* 1998;45:1973-80.
7. Rivera JA, Fernández del Castillo C, Pins M, Compton C, Lewandroski K, Rattner D, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms: a single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg.* 1997;225:637-46.
8. Itai Y, Kokubo T, Atomi Y, Kuroda A, Haraguchi Y, Terano A. Mucin-hypersecreting carcinoma of the pancreas. *Radiology.* 1987;165:51-5.
9. Edward V, Loftus J, Betty A, Olivares P, Kenneth P, Marc C, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: clinico-pathologic features, outcome and nomenclature. *Gastroenterology.* 1996;110:1909-18.
10. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Take-da K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical managment. *Arch Surg.* 1999;134:1131-6.
11. Kawai M, Uchiyama K, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Ueno M, et al. Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Arch Surg.* 2004;139:188-92.
12. Cunningham JT, Hawes RH, Payne KM. Clinical presentation and ERCP findings in patients with suspected intraductal papillary mucinous tumors. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2627.
13. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, et al. Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholan-giopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancrea-tography. *Radiology.* 1998;208:231-7.
14. Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas: assesing the grade of malignancy pre-operatively. *Am J Surg.* 1996;171:427-31.
15. Felices M, Salvi M, Vara C. Neoplasia papilar intraductal mucinosa de páncreas: a propósito de un caso. *Cir Esp.* 2001;69:79.
16. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickhaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:42-9.
17. Navarro F, Michel J, Bauret P, Ramos J, Blanc P, Fabre JM, et al. Management of intraductal papillary mucinous tumors of the pan-creas. *Eur J Surg.* 1999;165:43-8.
18. Nagai E, Ueki T, Chijiwa K, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas associated with so called «mucinous ductal ectasia». *Histochemical and immunohisto-chemical analysis of 29 cases.* *Am J Surg Pathol.* 1995;19:576-89.
19. Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous tu-mors of the pancreas. *Arch Surg.* 2001;136:1256-62.
20. Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg.* 1998;228:685-91.