

Neoplasia papilar intraductal mucinosa de páncreas: actitud diagnóstica y terapéutica

L. Fernández de Bobadilla Olazábal, J. Díe, E. Martínez Molina, A. Sanjuambenito, J. Fernández Merino, N. Losa, A. Mena, A. Aguilera y V. Fresneda

Departamento de Cirugía General y Digestivo del Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

RESUMEN

OBJETIVO. Revisión bibliográfica de la actitud diagnóstica y terapéutica en los tumores papilares intraductales mucinosos de páncreas y aportación de un nuevo caso.

OBSERVACIÓN CLÍNICA. Se presenta el caso clínico de un varón de 85 años estudiado en nuestro centro por presentar esteatorrea y pérdida de peso. La TC abdominal reveló una masa pancreática heterogénea que afectaba al hilio, rodeando la arteria mesentérica superior y produciendo dilatación de la vía biliar. En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se observó una neoformación polipoide en la segunda porción duodenal y salida de moco por la papila. La biopsia tomada fue informada como adenoma pancreático.

CONCLUSIÓN. La neoplasia papilar intraductal mucinosa de páncreas es una tumoración potencialmente curable y con pronóstico incierto. Se requiere un correcto diagnóstico para su óptimo tratamiento. Uno de los mayores problemas en esta entidad sigue siendo la dificultad para predecir la presencia de componente infiltrante, hecho que empeora significativamente el pronóstico. Los distintos métodos diagnósticos empleados son la TC abdominal, la ecoendoscopia, la CPRE, la endoscopia de Wirsung, la ecografía intraoperatoria y el estudio del borde de resección pancreático intraoperatorio. El tratamiento exige la resección de toda la lesión, aunque si esto conlleva insuficiencia pancreática se recomienda extirpar únicamente las neoplasias papilares intraductales mucinosas con componente invasivo.

INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS TUMORS OF THE PANCREAS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

OBJECTIVES. Literature review of the diagnostic and therapeutic approach to intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas and report of a new case.

Correspondencia: Dra. L. Fernández de Bobadilla.
Orense, 18 6.º E. 28020 Madrid. España.

Recibido el 31-5-2002; aceptado para su publicación el 17-7-2002.

CASE REPORT. We present the case of an 85-year-old man treated in our center for steatorrhea and weight loss. Abdominal computerized tomography (CT) showed a heterogeneous pancreatic mass, affecting the hilus, surrounding the superior mesenteric artery and producing dilatation of the biliary tract. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) revealed a polypoid neoformation in the lower part of the duodenum and leakage of mucus through the papilla. Biopsy revealed pancreatic adenoma.

CONCLUSION. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas is potentially curable with an uncertain prognosis. Correct diagnosis is required for optimal treatment. One of the greatest problems in this entity continues to be the difficulty of predicting the presence of an infiltrating component, which significantly worsens prognosis. The various diagnostic methods used are abdominal CT, echoendoscopy, ERCP, endoscopy of the Wirsung duct, intraoperative ultrasonography and study of the intraoperative pancreatic resection margin. Treatment requires complete resection of the lesion, although if this provokes pancreatic failure, only tumors with invasive components should be extirpated.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias quísticas del páncreas representan menos del 5% de las neoplasias pancreáticas primarias. Aunque hay diversas clasificaciones, las neoplasias quísticas no endocrinas primarias del páncreas se pueden dividir en: neoplasias quísticas mucinosas, neoplasias quísticas serosas, neoplasias papilares sólidas y quísticas y neoplasias papilares intraductales mucinosas (IPMN)¹. Los primeros casos de tumores intraductales productores de mucina fueron descritos por Ohhashi et al, en Tokio, en 1980 y 1982²⁻⁵. Itai et al describieron, ya en 1986, cinco tumores pancreáticos con dilataciones, tanto en el ducto principal como en los secundarios. En el año 1996, the World Health Organization, acepta la nomenclatura IPMN para referirse a este tipo de tumores^{2,6}. Hasta entonces, otras de las denominaciones utilizadas eran carcinoma papilar,

Fig. 1. TC abdominal en la que se aprecia una tumoración pancreática heterogénea que afecta al hilio y rodea la arteria mesentérica superior.

Fig 2. EGD en el que se aprecia compresión extrínseca de la segunda porción duodenal.

adenoma vellosa, neoplasia intraductal hipersecretora de mucina, tumor hipersecretor de mucina, ectasia ductal mucinosa, etc.^{6,7}.

Se ha observado un incremento de frecuencia de las IPMN en los últimos años explicado, en parte, por una mejor identificación y clasificación de este tipo de tumores⁶.

Esta neoplasia se caracteriza por un crecimiento papilar intraductal pancreático secretor de moco y se acompaña habitualmente de una dilatación del ducto principal o secundario^{3,6,7}. Se disemina en sentido longitudinal por los ductos pancreáticos; como una lesión polipoidea con nódulos murales (> 3 mm; excrecencias papilares o protuberancias dentro del conducto principal o secundario pancreático) o como lesiones lisas con excrecencias mi-

cropapilares en el epitelio ductal³. Con frecuencia maligniza, pudiendo encontrar distintas formas histológicas de la IPMN, algunas claramente benignas, como la hiperplasia y el adenoma; otras claramente malignas, ya sean *in situ* (carcinoma *in situ*) o invasivas (carcinoma infiltrante), y otras de valoración equívoca, como la *borderline*, la metaplasia o la atipia^{2,3,6}.

Las IPMN con componente infiltrante presentan un peor pronóstico que las benignas, por lo que el diagnóstico entre adenomas y adenocarcinomas es fundamental.

La dificultad para establecer el diagnóstico diferencial entre tumores con componente invasivo, o sin él, y la potencial transformación maligna de toda IPMN condiciona que el tratamiento quirúrgico sea de elección^{2,3,6-9}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 85 años estudiado por esteatorrea severa (grasa en heces de 24 h > 47 g) acompañada de pérdida de peso de 10 kg. Entre los antecedentes personales destaca una hiperplasia prostática benigna. La exploración no reveló ningún hallazgo destacable. Analíticamente presenta una bilirrubina de 1,3 mg/dl, unas GOT y GPT ligeramente elevadas y una FA de 1.188 U/l.

La TC abdominal puso de manifiesto una masa pancreática heterogénea que rodeaba la arteria mesentérica superior y producía dilatación de la vía biliar (fig. 1).

En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se apreció una neoformación polipoide en la segunda porción duodenal y salida de moco por la papila. La biopsia tomada con la CPRE fue informada como adenoma.

En el EGD se visualiza una tumoración submucosa que abarcaba todo el marco duodenal, sugerente de un proceso proliferativo (fig. 2).

Durante su ingreso, el paciente fue tratado con enzimas pancreáticas, recuperando peso y desapareciendo la esteatorrea. Se planteó la posibilidad de tratamiento quirúrgico, que se desestimó por diversos motivos. Uno de ellos fue la invasión de la arteria mesentérica superior por el tumor, lo que supone una contraindicación para la cirugía. Otro motivo fue la edad avanzada del paciente y su buena respuesta clínica al tratamiento con enzimas pancreáticas.

DISCUSIÓN

La IPMN es una tumoración pancreática infrecuente, potencialmente curable y con un pronóstico incierto, aunque de mejor pronóstico que el adenocarcinoma ductal o los cistoadenocarcinomas mucinosos^{2,6,7,10,11}.

Se presenta con más frecuencia en varones de edad avanzada y su localización predominante es en la cabeza pancreática, especialmente en el proceso uncinado, aunque se han descrito formas difusas o multifocales con una frecuencia variable, según la serie, de 7-29 y 21-32%, respectivamente^{3,6,7}. El mayor tamaño tumoral y la presencia de nódulos murales se asocia a una mayor frecuencia en la aparición de componente infiltrante⁷.

Las IPMN presentan un potencial componente maligno, siguiendo cambios secuenciales desde hiperplasia hasta IPMN con componente invasivo^{3,6}.

Se han descrito tres tipos de tumores: el tumor de ducto principal, el tumor de ducto secundario y un tipo mixto^{2,7,12,13}. Los tumores del ducto principal y tipo mixto se asocian a una tasa mayor de componente invasivo que los de ducto secundario⁷. Asimismo, un diámetro ductal mayor de 15 mm en tumores tipo ducto principal o tipo mixto, o una lesión quística mayor de 30 mm en tumores

TABLA I. Tumoraciones quísticas del páncreas

	Seudoquiste	Tumoración serosa	Tumoración mucinosa	IPMN
Antecedentes personales	Pancreatitis aguda Traumatismo Alcohol Patología biliar	1/3 pancreatitis aguda	1/3 pancreatitis aguda Mujeres Mediana edad Inespecífica	1/3 pancreatitis aguda Varones Edad avanzada Epigastralgia 82% Pancreatitis 56% Pérdida peso 36% Diabetes 27% Ictericia 9%
Clínica	Dolor Insuficiencia pancreática	Inespecífica		
TC	No loculaciones	Microquistes Multiloculado	Macroquistes (>2 cm) Nº < 6 quistes + Frecuente cuerpo cola 5% comunican con ducto pancreático	Masa Heterogénea + Frecuente cabeza Característica la salida de moco por papila
CPRE	70% comunican con ducto pancreático	—		
Citología	—	No mucina + glucógeno < 5.000	+ mucina Posible malignidad 50% > 2.000	37-45% infiltración
Amilasa	> 5.000	Valores bajos típicamente serosos	Variable	
CEA	> 50% elevado Normalmente < 400	< 5 Si elevado lo excluye	Normalmente > 500 Variable	
HIS	Células inflamatorias	Células cuboidales	Células epiteliales con mucina	

TC: tomografía computarizada; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CEA: antígeno carcinoembrionario; HIS: histología.

de ducto secundario, se asocia con una mayor frecuencia de adenocarcinoma^{7,10}.

La presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal sin elevación de la amilasa, seguido por la pancreatitis, la pérdida de peso, la diabetes, la esteatorrea y la ictericia², aunque los porcentajes en la presentación de los distintos síntomas varían según los autores. Algunos síntomas, como la pancreatitis aguda, la diabetes y la ictericia, se asocian con una mayor frecuencia de componente infiltrante^{2,7,10}.

Es necesario establecer un diagnóstico diferencial adecuado entre la IPMN y otras tumoraciones quísticas del páncreas¹². La orientación para este diagnóstico diferencial la podemos observar en la tabla I.

Uno de los mayores problemas en el manejo de la IPMN sigue siendo la dificultad para predecir la presencia de componente infiltrante. Su existencia se ha demostrado en el estudio histológico con una frecuencia variable, según las distintas series, de un 37 a un 54%, y es lo que condicionará tanto el tratamiento como el pronóstico a largo plazo de estos pacientes^{3,6,7,9}. Condicionará el tratamiento pues, según algunos autores, la resección completa del tumor será posible en un 100% de los tumores benignos y tan sólo en un 88% de los tumores con componente infiltrante⁷. El pronóstico, así mismo, variará entre un 100% de supervivencia a los 5 años en los adenomas y un 28-82% de supervivencia a los 5 años (según series) en los adenocarcinomas^{2,3,7}.

Todo esto condiciona los constantes esfuerzos realizados para determinar un diagnóstico preoperatorio preciso, utilizando numerosas técnicas de imagen como la TC, la ecoendoscopia, la ecografía abdominal, la resonancia nuclear magnética y la CPRE^{2,7-9,12,14}. Algunos criterios predictores de malignidad en la TC son los siguientes: interrupción del ducto principal, estenosis coledociana, invasión del parénquima pancreático por masa sólida al

rededor de zonas quísticas, invasión de grasa peripaneática o de órganos vecinos, nódulos hipoecóicos peripaneáticos, invasión de vasos vecinos (estenosis o trombosis), ascitis y metástasis hepáticas⁸.

Algunos autores han observado que, con la combinación de la TC abdominal, la ecoendoscopia y la CPRE se puede detectar malignidad en un 89% de los casos, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 95%⁸.

Para una mayor precisión de la estadificación de la tumoración se puede realizar de forma intraoperatoria una ecografía, un examen endoscópico del Wirsung con toma de biopsias y un estudio histológico del borde de resección³.

La ecografía intraoperatoria, aunque es una técnica muy precisa para determinar transformación polipoidea del epitelio y para observar la existencia de una tumoración sólida o invasión de la estroma pancreática, no es adecuada para la valoración del estudio longitudinal del ducto o del crecimiento micropapilar³.

Este problema lo podemos solventar realizando un examen endoscópico de Wirsung con toma de biopsias, para determinar la extensión de la IPMN en el ducto pancreático o su posible multicentricidad³.

A pesar de todo, la dificultad para establecer la extensión de la enfermedad determina la importancia, para muchos autores, del examen intraoperatorio del borde de resección pancreático^{3,8,9}.

En definitiva, aunque diversas técnicas nos orientan al diagnóstico, la única forma de establecer un diagnóstico exacto de infiltración es el estudio histológico, conociendo la importancia que en este tipo de tumores tiene en cuanto al pronóstico.

El tipo de técnica quirúrgica a emplear no está claramente definido. El objetivo en toda intervención es la resección del IPMN manteniendo, si es posible, el suficiente tejido pancreático para conservar una función endocrina y exocrina adecuadas.

La opinión sobre la extensión de la resección pancreática no es uniforme en la bibliografía. La resección parcial con estudio histológico intraoperatorio del borde de sección es, para algunos autores, el tratamiento de elección^{8,9}. Algunas series han observado que la fiabilidad para realizar un diagnóstico de IPMN en el análisis histológico intraoperatorio de la pieza alcanza un 92%, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 85%⁸. Este análisis ha condicionado, en estas series, una modificación de la actitud intraoperatoria en un 40% de los casos.

Sin embargo, la ampliación de la resección puede conllevar en ocasiones a una insuficiencia pancreática endocrina y exocrina y, en estos casos, se debe valorar si el riesgo de las secuelas funcionales por una pancreatectomía total excede al riesgo de transformación maligna. Por todo ello, en los casos de IPMN sin componente maligno, ya sea *in situ* o invasivo, en la pieza histológica, se puede admitir un tratamiento conservador con vigilancia postoperatoria, mientras que en aquellos casos en los que en el borde de resección se encuentre un componente invasivo puede estar justificada una pancreatectomía total, basándose en intentar mejorar en este grupo el pronóstico^{6,8}, aunque el papel de la pancreatectomía total en esta entidad no está claro.

En cuanto a la disección ganglionar, estudios recientes han observado que, en las IPMN con componente infiltrante, la afección ganglionar empeora el pronóstico de una forma significativa^{6,7}. La imposibilidad de determinar pre o intraoperatoriamente la presencia de malignidad determina que se recomiende la realización de la disección ganglionar del grupo 1 (peripancreática) en todos los IPMN⁷.

Una excepción a esto son los tumores tipo ducto secundario, menores de 30 mm y sin nódulos murales en los que, por su alta frecuencia de benignidad, puede estar justificado emplear técnicas más conservadoras, como la enucleación o la pancreatectomía con preservación duodenal, siendo innecesaria la disección ganglionar⁷.

En tumores de cabeza pancreática se puede realizar una pancreatectomía cefálica con técnica de preservación pilórica, pues la baja frecuencia de infiltración de los ganglios perigástricos en los IPMN hace innecesaria la disección de dicha zona⁷. Algunos autores sugieren la realización de una anastomosis pancreatogástrica tras una duodenopancreatectomía cefálica para facilitar el seguimiento postoperatorio del remanente pancreático¹⁵.

Hoy día no está establecida la utilidad de la quimioterapia o la radioterapia postoperatorias en este tipo de tumores⁶. El seguimiento en estas neoplasias tampoco está estandarizado, pero aspectos como la aparición de malignidad en pacientes con IPMN no invasivo previo, la observación del aumento del riesgo de recurrencia en pacientes con una aparente buena resección, y la detección de segundas neoplasias no pancreáticas condicionan la necesidad de un adecuado seguimiento^{2,3,6}. No se conoce la técnica más

eficaz para ello. Podrían ser eficaces la utilización de la CPRE y técnicas de imagen. Como hemos mencionado, en pacientes a los que se realizó una duodenopancreatectomía cefálica con pancreatogastrostomía se podría efectuar el seguimiento mediante endoscopia y examen citológico del jugo pancreático, aunque la sensibilidad de la citología es un tema controvertido^{3,8}.

En resumen, en la IPMN, la orientación diagnóstica se realiza fundamentalmente mediante TC abdominal, ecoendoscopia, CPRE, endoscopia de Wirsung, ecografía intraoperatoria y estudio del borde de resección pancreático. El tratamiento exige la resección de toda la lesión, aunque si esto conlleva insuficiencia pancreática se aconseja extirpar únicamente la IPMN con componente invasivo. No se conoce la respuesta de este tipo de tumores a la radioterapia o a la quimioterapia. En el seguimiento pueden ser de utilidad la CPRE y técnicas de imagen, así como endoscopias y examen citológico del jugo pancreático en casos en los que se realice una gastropancreatoanastomosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charles J. Yeo, John L. Cameron. Pancreatic Cancer. *Curr Prob Surg* 1999;36:57-152.
2. William Traverso L, et al. Intraductal neoplasm of the pancreas. *Am J Surg* 1998;175:426-32.
3. Gigot JF, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Arch Surg* 2001;136:1256-62.
4. Ohhashi K, Takagi K. ERCP and imaging diagnosis of pancreatic cancer. *Gastroenterol Endosc* 1980;77:1493-5.
5. Ohhashi K, et al. Four cases of «mucin-producing» cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc* 1982;20:348-51.
6. Sohn TA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 2001;234:313-22.
7. Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1998;228:685-91.
8. Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. *Surgery* 2000;127:536-44.
9. Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: diagnosis, treatment et pronostic. *Ann Chir* 1999;53:598-604.
10. Yamaguchi K, et al. Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignance preoperatively. *Am J Surg* 1996;223:141-6.
11. Rivera JA, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasm. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997;225:637-44.
12. Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Current management of the cystic neoplasms of the pancreas. *Adv Surg* 2000;34:237-48.
13. Kobari M, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Arch Surg* 1999;134:1131-6.
14. De Ronde t, et al. Role of ERCP in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59:208-10.
15. Navarro F, et al. Management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Eur J Surg* 1999;165:43-8.