

# Neoplasia mucinosa papilar intraductal

UNA PATOLOGÍA EN ALZA: EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA Y EVOLUCIÓN pág. 53 ABORDAJE DIAGNÓSTICO pág. 58  
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS pág. 64

## Puntos clave

● El tratamiento de los TMPI de rama principal o mixtos y de los TMPI de rama secundaria que cumplan criterios de mal pronóstico (síntomas, > 3 cm, con dilatación del Wirsung o con nódulos murales) es la resección quirúrgica.

● El tratamiento de los TMPI de rama secundaria asintomáticos, < 3 cm y sin nódulos murales es la vigilancia. Se ha propuesto realizar un control anual en lesiones < 10 mm, un control cada 6-12 meses en lesiones de 10-20 mm y controles cada 3-6 meses en lesiones > 20 mm.

● La pancreatomectomía con resección ganglionar es la técnica habitual en los casos de TMPI de conducto principal o en los TMPI de rama secundaria con sospecha o confirmación de carcinoma.

● En lesiones de TMPI de rama principal de pequeño tamaño sin sospecha de malignidad o en los TMPI de rama secundaria tributarios de cirugía, pueden llevarse a cabo resecciones quirúrgicas más conservadoras.

● Llevar a cabo un estudio intraoperatorio de los márgenes de resección en muestra congelada es fundamental para descartar la existencia de tumor residual, dada la naturaleza multifocal de estas lesiones.

## Tratamiento y seguimiento

ORIO L SENDINO GARCÍA

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

El manejo de la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) ha ido cambiando en los últimos años. Por su naturaleza premaligna, inicialmente estas lesiones fueron consideradas tributarias de cirugía en todos los casos. Sin embargo, el mejor conocimiento de la historia natural de estas lesiones adquirido en la última década, al que han contribuido los diagnósticos precoces en pacientes asintomáticos, ha conllevado un cambio en las estrategias de tratamiento y seguimiento.

## Indicaciones para cirugía

De acuerdo con las Guías de Consenso Internacional para el manejo de la NMPI y de la neoplasia mucinosa quística publicadas en 2006<sup>1</sup>, todas las NMPI de la rama principal y mixtas (con afectación del conducto principal y conductos secundarios) deben ser reseccionadas quirúrgicamente, dado que presentan una alta tasa de carcinoma invasivo o *in situ* sobre la lesión<sup>2-5</sup>. Por otro lado, aunque no existen estudios prospectivos, la revisión de los datos publicados en la literatura indica que la prevalencia de cáncer invasivo en las NMPI de rama secundaria es superior en las sintomáticas (hasta el 30%) que en las asintomáticas (0-5%)<sup>6</sup> y, por lo tanto, los pacientes sintomáticos con estas lesiones deberían ser considerados para cirugía. Las NMPI de rama secundaria con dilatación del Wirsung (> 6 mm), con nódulos murales o componente sólido y/o > 3 cm tienen mayor riesgo de malignizar a medio plazo (12-36 meses), por lo que también serían tributarias de tratamiento quirúrgico<sup>7-9</sup>. En las NMPI de rama secundaria < 3 cm sin nódulos murales y sin componente sólido, las guías clínicas aconsejan realizar seguimiento clínico y radiológico<sup>10</sup>.

## Tipo de cirugía

La pancreatomectomía con resección ganglionar es la técnica habitual en los casos de NMPI de conducto principal o en las NMPI de rama secundaria con sospecha o confirmación de carcinoma invasivo. Según la localización y la extensión de la enfermedad, la duodenopancreatomectomía cefálica con o sin preservación pilórica para tumores de la cabeza pancreática, la pancreatomectomía corporodistal para tumores del páncreas izquierdo y la pancreatomectomía total en tumores multifocales son las cirugías propuestas<sup>11-13</sup>, junto a la realización de linfadenectomía regional.

En NMPI de rama principal de pequeño tamaño sin sospecha de malignidad o en las NMPI de rama secundaria tributarias de cirugía, pueden llevarse a cabo resecciones más conservadoras. Se han descrito diferentes técnicas: resección parcial de la cabeza pancreática con preservación duodenal (técnica de Beger)<sup>14</sup>, resección total de la cabeza pancreática con duodenectomía de la segunda porción (técnica de Nakao)<sup>15</sup>, resección parcial de la cabeza pancreática con preservación duodenal y extirpación del páncreas ventral (técnica de Pedrazzoli)<sup>16</sup>, resección del proceso uncinado, resección segmentaria mínima del páncreas en la zona de la lesión, pancreatomectomía dorsal o segmentectomía media en lesiones localizadas en el cuerpo de páncreas<sup>17,18</sup>, pancreatomectomía distal con preservación del bazo en lesiones localizadas en la cola de páncreas y pancreatomectomía dorsal en lesiones confinadas al ducto dorsal.

El objetivo de estas resecciones conservadoras es intentar preservar las funciones exocrinas y endocrinas pancreáticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las resecciones parciales del páncreas son técnicamente difíciles, presentan una tasa no despreciable de complicaciones, entre las que destacan por frecuencia y gravedad

las fistulas pancreáticas y la isquemia duodenal o de la vía biliar, y además existe un riesgo mayor de recidiva tumoral al realizar una resección parcial del páncreas<sup>13</sup>.

En caso de sospecha de NMPI de rama secundaria multifocal, la decisión entre realizar una pancreatectomía total o una resección parcial debe ser individualizada. Aunque algunos estudios señalan un tiempo de 5-7 años para el paso de adenomas a carcinomas en NMPI de rama secundaria<sup>18,19</sup>, la realidad es que hay muy poca información al respecto y, por lo tanto, puede ser igual de razonable realizar una resección total del páncreas o proponer seguimiento clínico y radiológico, y la decisión deberá tomarse individualizadamente.

## Estudio de los márgenes de resección

Un aspecto fundamental en la cirugía de estas lesiones es el estudio intraoperatorio de los márgenes de resección. Dado que estas lesiones pueden ser multifocales, no es infrecuente la extensión de células neoplásicas más allá de lo que puede observarse macroscópica y radiológicamente, por lo que hay que investigarlas mediante una sección congelada con estudio intraoperatorio de los márgenes de resección.

Las Guías de Consenso Internacional<sup>1</sup> proponen la siguiente actitud en función del resultado de los márgenes: si el margen es positivo para adenoma o lesiones tipo PanIN 1 y 2, no es necesario ampliar la cirugía, dado que se sabe que el adenoma sin atipias muy raramente degenerará y, por otro lado, las lesiones PanIN 1 y 2 son hallazgos habituales en la población general. Si el margen es positivo para atipia (*borderline*), deberá ampliarse la resección quirúrgica en caso de nódulos papilares floridos. Si el margen es positivo para carcinoma *in situ* o invasivo PanIN 3, deberá ampliarse la resección o realizar una pancreatectomía total.

Se debe tener en cuenta que los tejidos congelados pueden presentar artefactos que dificulten la interpretación de los hallazgos histológicos<sup>20</sup>. Un problema común es la denudación epitelial, que hace imposible la evaluación del margen de resección, y en este caso la mayoría de los autores proponen ampliar la resección. Por otro lado, hay que recordar que un margen negativo no asegura la ausencia de células neoplásicas en el páncreas restante. Además, es conocido que una NMPI puede ser una lesión marcador de adenocarcinoma en otras zonas del páncreas<sup>21,22</sup>. Por lo tanto, deben realizarse todos los esfuerzos preoperatorios e intraoperatorios para determinar lo mejor posible la extensión de la en-

fermedad y la decisión de ampliar la resección pancreática debe ser tomada de forma conjunta entre el patólogo y el cirujano tras la evaluación de los márgenes de resección.

## Seguimiento

En las NMPI sin indicación quirúrgica, no queda bien establecido la periodicidad del seguimiento. Se ha propuesto<sup>1</sup> realizar un control anual en lesiones < 10 mm, un control cada 6-12 meses en lesiones de 10-20 mm y controles cada 3-6 meses en lesiones > 20 mm (fig. 1). La técnica de imagen para el seguimiento debe dar información acerca del tamaño de la lesión, el tamaño del Wirsung y la presencia de nódulos murales. La tomografía computarizada (TC) y la colangiografía magnética (CRM) dan información acerca de los primeros dos aspectos y la ecoendoscopia (USE) añade información acerca de la presencia de nódulos murales y permite obtener material citológico.

La frecuencia de recurrencia de la NMPI tras la resección quirúrgica y su relación con el resultado de los márgenes quirúrgicos (positivo, negativo o indeterminado) no está clara, dado que muchas series tienen un seguimiento corto, pero parece ser de al menos un 7% en las NMPI no invasivas<sup>10</sup>. Por este motivo, diferentes autores concluyen que en pacientes intervenidos con NMPI no invasivas, parece razonable realizar un seguimiento con pruebas de imagen anualmente y luego aumentar el intervalo en caso de que el primer control sea normal. Un aumento del tamaño de la lesión de más de 1 cm en 1 año se relaciona en muchos casos con degeneración maligna<sup>23</sup>. Los pacientes con NMPI invasivas tienen alto riesgo de recurrencia y deberían ser evaluados cada 6 meses. Los niveles de CEA y CA 19.9 no se han demostrado útiles en el seguimiento de estas lesiones<sup>1</sup>.

Por otro lado, está bien establecida la relación entre las NMPI y otras neoplasias no pancreáticas<sup>23</sup>. Algunos estudios recogen que hasta un 30% de los pacientes con NMPI presentaron una neoplasia maligna sincrónica o metacrónica en otros órganos, como estómago, colon, recto, pulmón, mama o hígado. Por lo tanto, hay que tener esto en cuenta si el paciente presenta otros síntomas para descartar otras neoplasias.

## Otros tratamientos

Algunos estudios han evaluado el uso de la inyección intraquística de etanol como tratamiento ablativo en NMPI de rama secundaria<sup>24</sup>. En algunos casos que finalmente fueron intervenidos quirúrgicamente tras la alcoholización, se

### Lectura rápida



Todos los NMPI de rama principal y mixtos, dado que presentan una alta tasa de carcinoma invasivo o *in situ*, deben ser resecados quirúrgicamente.

Los NMPI de rama secundaria con factores de mal pronóstico, es decir sintomáticos, con dilatación del Wirsung (> 6 mm), con nódulos murales o componente sólido y/o > 3 cm son tributarios de tratamiento quirúrgico. Los demás NMPI de rama secundaria son tributarios de seguimiento clínico y radiológico.

La pancreatectomía con disección ganglionar es la técnica habitual en los casos de NMPI de conducto principal o en los NMPI de rama secundaria con sospecha o confirmación de carcinoma.

En lesiones NMPI de rama principal de pequeño tamaño sin sospecha de malignidad o en los NMPI de rama secundaria tributarios de cirugía, pueden llevarse a cabo resecciones más conservadoras.

El objetivo de estas resecciones conservadoras es intentar preservar la función exocrina y endocrina pancreáticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que presentan una tasa no despreciable de complicaciones y, además, hay mayor riesgo de recidiva tumoral al realizar una resección parcial del páncreas.



## Lectura rápida

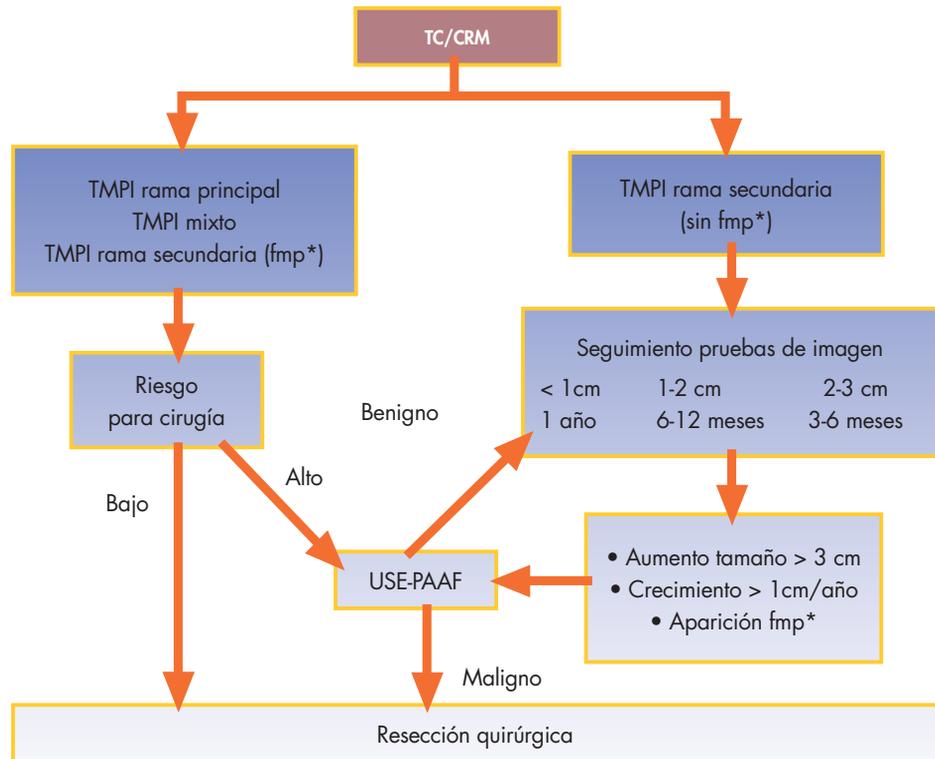


Es obligatorio realizar un estudio de los márgenes de resección de la pieza quirúrgica: si el margen es positivo para adenoma o lesiones tipo PanIN 1 y 2, no es necesario ampliar la cirugía; si es positivo para atipia (*borderline*) y hay nódulos papilares floridos, debería ampliarse la resección quirúrgica; si es positivo para carcinoma *in situ* o invasivo, PanIN 3, deberá ampliarse la resección o realizar una pancreatometomía total. En caso de que no se pueda evaluar correctamente el margen, se propone ampliar la resección.

Por otro lado, hay que recordar que un margen negativo no asegura la ausencia de células neoplásicas en el páncreas restante. Además, es sabido que una NMPI puede ser una lesión marcador de adenocarcinoma en otras zonas del páncreas.

En las lesiones en que se decide dar seguimiento, se ha propuesto realizar un control anual en lesiones < 10 mm, un control cada 6-12 meses en lesiones de 10-20 mm y controles cada 3-6 meses en lesiones > 20 mm. La técnica de imagen debe dar información acerca del tamaño de la lesión, el tamaño del Wirsung y la presencia de nódulos murales.

En NMPI no invasivas, parece razonable realizar seguimiento con pruebas de imagen anualmente y luego aumentar el intervalo en caso de que el primer control sea normal. En NMPI invasivas los controles deberían realizarse cada 6 meses.



**Figura 1.** Algoritmo propuesto en el tratamiento y seguimiento de los TMPI. CRM: colangiografía resonancia magnética; fmp: factores mal pronóstico (presencia de síntomas, nódulos murales, tamaño > 3 cm, dilatación del Wirsung); USE-PAAF: punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia.

evidenció que el epitelio de la pared del quiste había sido destruido y en otros pacientes en los que se realizó seguimiento, los quistes desaparecieron sin presentar recurrencia. Sin embargo, el seguimiento de estos pacientes es muy corto y es dudoso que haya beneficio con este tratamiento, dado que fue utilizado en pacientes con lesiones de pequeño tamaño sin signos de degeneración. Las limitaciones de la ablación con etanol incluyen la naturaleza multifocal de estas lesiones y el paso potencial de etanol al conducto de Wirsung. Otro estudio<sup>25</sup> describió el uso de Sulindac en 10 pacientes con NMPI de rama secundaria que cumplían criterio quirúrgico pero rechazaron la cirugía, y se consiguió disminución del tamaño del quiste y los nódulos intraquísticos, con un seguimiento de 18 meses. Con los datos de que disponemos en la actualidad, estas modalidades terapéuticas sólo pueden usarse en el marco de ensayos clínicos.

## Bibliografía

**GH** [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
 Encontrará enlaces a los  
 resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Tanaka M, Chari S, Adasay V, Fernández-del Castillo C, Falconi M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006;6:17-32.
- Kobari M, Egawa S, Shibuya K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg*. 1999;134:1131-6.
- Terris B, Ponsot P, Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors 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.
- Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery*. 2002;132:80-5.

5. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, et al. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:261-5.
6. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg.* 2003;90:1244-9.
7. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1759-64.
8. Rodríguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology.* 2007;133:72-9.
9. Tang RS, Weinberg B, Dawson DW, et al. Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:815-9.
10. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow up results. *Gut.* 2008;57:339-43.
11. Lai ECH, Lau WY. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surgeon.* 2005;5:317-24.
12. Falconi M, Salvia R, Bassi C, et al. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg.* 2001;88:376-81.
13. Fernández-Cruz L, Olvera C, López-Boado MA, Bollo J, Romero J, Comas J. Resección conservadora de la región duodenopancreática en el tratamiento del tumor papilar mucinoso intraductal. *Cir Esp.* 2006;80:295-300.
14. Beger H, Witte C, Krass E, Bittner R. Erfahrung mit einer das Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis. *Chirurg.* 1980;51:303-9.
15. Nakao A. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepato-gastroenterology.* 1998;45:533-5.
16. Pedrazzoli S, Sperti C, Pasquali C. Pancreatic head resection for noninflammatory benign lesions of the head of the pancreas. *Pancreas.* 2001;23:309-15.
17. Müller MW, Friess H, Kleef J, et al. Middle segmental pancreatic resection: An option to treat benign pancreatic body lesions. *Ann Surg.* 2006;244:909-18.
18. Warshaw AL, Rattner DW, Fernández-del Castillo C, Zgraggen K. Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg.* 1998;133:327-31.
19. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239:788-99.
20. Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, et al. Main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg.* 2004;239:678-87.
20. ● **Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Role of frozen section assessment for intraductal papillary and mucinous tumor of the pancreas. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2:352-8.**
21. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut.* 2008;57:1561-5.
22. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg.* 2010;251:70-5.
23. Yamaguchi T, Baba T, Ishihara T, et al. Long-term follow-up of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with ultrasonography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1136-43.
24. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, Brugge WR. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:710-23.
25. Hayashi T, Ishiwatari H, Ihara H, Kawano Y, Takada K, Miyayishi K, et al. Suppressive effect of sulindac on branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Gastroenterol.* 2009;44:964-75.

## Bibliografía recomendada

**Tanaka M, Chari S, Adasay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2005;6:17-32.**

*Guía de consenso internacional en el manejo de los TMPI. Se define y se clasifica estas lesiones, las indicaciones para resección quirúrgica y seguimiento, tipo de resección quirúrgica y estudio de los márgenes de resección.*

**Sahani DV, Lin DJ, Venkatesan AM, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:259-69.**

*Revisión actualizada y completa del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los TMPI llevada a cabo por un grupo con amplia experiencia mundial en este campo.*

**Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Role of frozen section assessment for intraductal papillary and mucinous tumor of the pancreas. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2:352-8.**

*Revisión exhaustiva del papel del estudio intraoperatorio de los márgenes de resección de estas lesiones, cómo debe tratar el cirujano las muestras, cómo debe procesarlas el patólogo y manejo del paciente en función del resultado de dichos márgenes.*

**Kimura W. IHPBA in Tokyo, 2002: surgical treatment of IPMT vs MCT: a Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:156-62.**

*Revisión de diferentes técnicas quirúrgicas, su dificultad técnica y complicaciones en el tratamiento de los TMPI.*