

# Abordaje terapéutico en neoplasia mucinosa papilar intraductal de conducto principal de páncreas. Reporte de casos

Alejandro Cruz-Camarillo<sup>1,2\*</sup>, Adrián D. Pliego-Ochoa<sup>1</sup>, Rafael Medrano- Guzmán<sup>2</sup>, Domingo González-Rodríguez<sup>2</sup>, Marisol Luna-Castillo<sup>2</sup>, Luis E. García-Ríos<sup>2</sup> y Jazmín G. De Anda-González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cirugía Oncológica; <sup>2</sup>Departamento de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo; <sup>3</sup>Servicio de Patología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

## Resumen

La neoplasia mucinosa papilar intraductal del páncreas (NMPI) es una de las neoplasias pancreáticas que representa una proliferación intraductal de células neoplásicas productoras de mucina distribuidas en proyecciones papilares. Su clasificación y potencial de malignidad dependen del conducto involucrado, siendo este cercano al 80% en las dependientes del conducto principal (MD-NMPI). Las directrices del consenso internacional indican que las MD-NMPI deben ser resecadas por pancreaticoduodenectomía, pancreatectomía total o parcial con disección linfática en pacientes aptos, ya que la recurrencia oscila entre el 65 y el 70% en el páncreas residual.

**Palabras clave:** Neoplasia mucinosa papilar intraductal pancreática. Neoplasia intraductal, pancreática. NMPI pancreática. NMPI pancreáticas. Neoplasias mucinosas papilares intraductales del páncreas. Neoplasia pancreática.

## Therapeutic approach in main duct intraductal papillary mucinous neoplasia of pancreas. Case reports

## Abstract

Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) is one of the pancreatic neoplasms that represents an intraductal proliferation of mucin-producing neoplastic cells distributed in papillary projections. Its classification and potential for malignancy depend on the duct involved, being this close to 80% in those dependent on the main duct (MD-IPMN). The international consensus guidelines indicate that MD-IPMN should be resected by pancreaticoduodenectomy, total or partial pancreatectomy with lymphatic dissection in eligible patients, since the recurrence ranges from 65 to 70% in the residual pancreas.

**Key words:** Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. Intraductal neoplasm, pancreatic. Pancreatic IPMN. Pancreatic IPMNs. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Pancreatic neoplasm.

## Introducción

La neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI), al igual que las neoplasias quísticas mucinosas, el cistoadenoma seroso y el tumor sólido pseudopapilar

representan el 90% de las entidades con potencial maligno, denominadas neoplasias quísticas pancreáticas<sup>1</sup>. Estas lesiones quísticas se informaron por primera vez en la década de 1970; Ohhashi, et al.<sup>2</sup> fueron

## Correspondencia:

\*Alejandro Cruz-Camarillo

E-mail: alec\_oyiramak@hotmail.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 18-07-2020

Fecha de aceptación: 27-08-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000161

Disponible en internet: 09-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):1-5

www.gamo-smeo.com

los primeros en describir la NMPI y en 1996 fue reconocida como una entidad separada<sup>3</sup>.

La NMPI, se origina en el epitelial de los conductos pancreáticos, ya sea el conducto principal, alguna de sus ramas o ambos, condicionando una dilatación quística de los mismos. Presenta una proliferación intraductal de células neoplásicas productoras de mucina distribuidas en proyecciones papilares<sup>4</sup>. Dependiendo del conducto involucrado se clasifican en: tipo I, dependiente del conducto principal (MD-NMPI); tipo II, dependiente de una ramificación del conducto (BD-NMPI), y tipo III o de tipo mixto<sup>5</sup>. Las BD-NMPI son las más frecuentes, un 40-65% de los casos<sup>6</sup>.

Alrededor del 60% de los pacientes cursa con ictericia obstructiva, dolor epigástrico náuseas y vómito durante la ingesta alimentaria. Hasta el 12% de los pacientes presenta diabetes *mellitus*, lo cual se asocia con una transformación maligna de la neoplasia<sup>7</sup>. De forma clásica se describe la tríada de Ohhashi, caracterizada por: a) dilatación quística del conducto de Wirsung; b) mucina intraductal o intraquística, y c) protrusión de la papila en la luz del duodeno por donde excreta abundante mucina<sup>8</sup>.

Para el diagnóstico, además de la sospecha clínica, se requiere estudio de imagen. Los hallazgos por tomografía trifásica computarizada (TC), con aproximación diagnóstica del 40-81%, relacionados con NMPI incluyen: quistes  $\geq 3$  cm con pared engrosada, nódulo mural, componente sólido reforzado  $> 5$  mm y dilatación del conducto pancreático principal entre 5-9 mm. Los hallazgos por TC relacionados con NMPI de alto riesgo son: lesiones quísticas en la cabeza del páncreas asociadas a ictericia obstructiva, nódulo mural  $> 5$  mm y diámetro del conducto pancreático principal  $\geq 10$  mm<sup>9</sup>. Las características por imagen se pueden complementar con ultrasonido endoscópico (USE), con sensibilidad de 74% y especificidad de 49% en lesiones  $> 3$  cm y que permite la toma de muestras del componente mucinoso mediante aspiración con aguja fina (BAAF) para evaluación citológica, (sensibilidad de hasta 50%) determinación de amilasa y de antígeno carcinoembrionario (ACE) en la muestra<sup>10</sup>.

Con un potencial de malignidad que oscila del 20 al 70%, la ubicación de la lesión es un factor importante para determinarlo, siendo incluso cercano al 80% en las MD-NMPI<sup>11</sup>. Durante largo tiempo se consideró que el tamaño  $> 30$  mm estaba entre los principales predictores de transformación maligna, sin embargo, ahora se entiende que el tamaño por sí solo no es un predictor significativo, por lo que lesiones  $< 10$  mm, pueden conferir un riesgo de transformación



**Figura 1.** Plano axial de la tomografía computarizada contrastada con lesión quística hipodensa de 26 x 36 mm dependiente del proceso uncinado del páncreas.

maligna<sup>12,13</sup>. La supervivencia a cinco años de los pacientes depende del componente invasivo de las NMPI, siendo de un 40 a un 60% en las NMPI invasivas<sup>14</sup>.

## Reporte de casos

### Caso 1

Paciente masculino de 41 años de edad. Niega antecedentes de importancia, tabaquismo durante dos años. Refiere padecimiento de 4 años de evolución con dolor abdominal en epigastrio y plenitud postprandial, recibiendo manejo médico con mejoría parcial de los síntomas; 48 meses posteriores al inicio de los síntomas presenta ictericia con incremento de la sintomatología digestiva. Se inicia protocolo de estudio documentándose por TC: páncreas con disminución de volumen, contornos lobulados por infiltración grasa, tumor quístico en el proceso uncinado con dimensiones de 26 x 36 mm, con septos, vascularizado y con calcificaciones puntiformes con comportamiento expansivo y márgenes definidos, conducto pancreático principal de 7 mm. La aorta, tronco celiaco y arteria mesentérica superior sin alteraciones (Figs. 1 y 2).

Laboratorios: Albumina 2.8, Bilirrubina Total 30 mg/dl (Bilirrubina Directa 24 mg/dl; Bilirrubina Indirecta 6 mg/dl), marcadores tumorales: ACE: 1.08 ng/ml, Ca 19-9: 14.48 U/ml y AFP: 0.99 ng/ml. Resto del análisis bioquímico dentro de parámetros normales.

Se establece el diagnóstico de probable neoplasia mucinosa papilar intraductal de cabeza de páncreas efectuando manejo quirúrgico mediante duodenopancreatectomía total + gastroyeyuno anastomosis en Y



**Figura 2.** Plano coronal de la tomografía computarizada contrastada con lesión quística hipodensa dependiente de proceso uncinado de páncreas y conducto pancreático de 7 mm.



**Figura 3.** Fotografía de corte de la pieza quirúrgica con tumor de 6 x 6 cm en cabeza de páncreas, conducto pancreático principal dilatado.

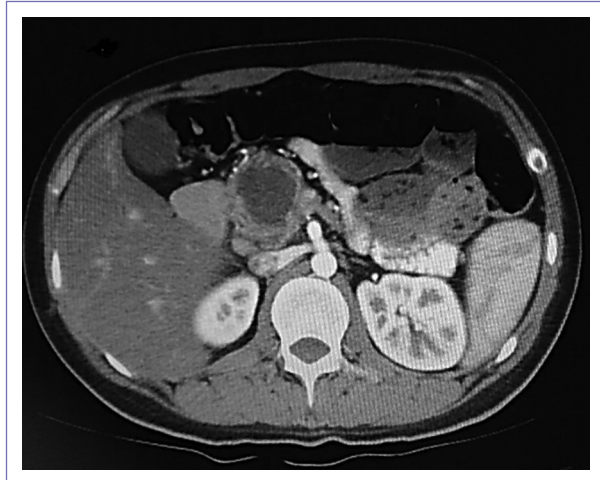
de Roux. Se reportan los siguientes hallazgos: tumor de cabeza de páncreas de 6 x 6 cm con contenido mixoide, intensa reacción desmoplásica peripancreática y retroperitoneal, parénquima pancreático indurado con evidencia de conducto principal dilatado en todo su trayecto, requiriendo estudio transoperatorio que documento actividad tumoral en el margen de corte del conducto de Wirsung, por lo cual se decide realizar pancreatectomía total. Presencia de ganglios de característica inflamatoria a nivel del colédoco, conducto cístico y sobre la arteria hepática; sin evidencia de actividad tumoral a otro nivel (Fig. 3).

El reporte histopatológico mostró una NMPI dependiente de cabeza de páncreas, ulcerada, abscedada, asociada a adenocarcinoma invasor, sin invasión linfática y vascular, 19 ganglios sin neoplasia. Neoplasia intraepitelial pancreática PanIN 1A externa y PanIN 3 multifocal.

El paciente curso adecuada evolución postquirúrgica, ameritando 5 días en la Unidad de Cuidados Intensivos. Actualmente paciente asintomático y sin evidencia de recurrencia.

## Caso 2

Paciente de sexo masculino de 25 años que presenta ictericia súbita progresiva, sin dolor agregado y con pérdida ponderal de 14 kg. Se inicia protocolo de estudio, documentándose por TC: lesión hipodensa,



**Figura 4.** Plano axial de la tomografía computarizada contrastada con lesión quística hipodensa de 35 x 48 mm dependiente de cabeza de páncreas.

quística, de bordes irregulares, de 35 x 48 mm, dependiente de cabeza de páncreas que desplaza vena porta. La aorta, tronco celiaco y arteria mesentérica superior sin alteraciones (Figs. 4 y 5).

Cuenta con laboratorios: Albumina 2.5, Bilirrubina Total 26 mg/dl (Bilirrubina Directa 22 mg/dl; Bilirrubina Indirecta 4 mg/dl), marcadores tumorales: ACE: 1.32 ng/ml, Ca 19-9: 220 U/ml y AFP: 1.25 ng/ml. Resto del análisis bioquímico dentro de parámetros de normalidad.

Se realiza colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, reportando estenosis maligna de colédoco





**Figura 5.** Plano coronal de la tomografía computarizada contrastada con lesión quística hipodensa dependiente de cabeza de páncreas que desplaza vena porta, tronco celiaco y arteria mesentérica superior sin alteraciones.



**Figura 6.** Fotografía de corte de la pieza quirúrgica con tumor de 8 x 6 cm en cabeza de páncreas, conducto pancreático principal dilatado y extensa reacción desmoplásica.

tercio medio y distal por compresión extrínseca, colangitis, y se realiza esfinterotomía mas colocación de endoprótesis de 10 fr. Posteriormente es manejado quirúrgicamente mediante procedimiento de Longmire - Traverso III, reportando como hallazgos: tumor dependiente de cabeza de páncreas de 8 x 6 cm, cavitado, contenido mixoide, conducto pancreático dilatado, intensa reacción desmoplásica peripancreática, colédoco dilatado, hígado sin datos de actividad tumoral (Fig. 6).

El reporte histopatológico establece: NMPI en cabeza de páncreas, sin invasión perineural, sin invasión linfática y vascular, proceso uncinado negativo a neoplasia, duodeno negativo a neoplasia, 19 ganglios sin neoplasia. Adecuada evolución postquirúrgica, actualmente asintomático y sin evidencia de recurrencia.

## Discusión

Una característica de las NMPI es su capacidad para segregar una enorme cantidad de material mucinoso, crecimiento relativamente lento y progresión natural a cáncer en aproximadamente cinco años. Según estudios, el 50% de las lesiones quísticas en el páncreas son NMPI.

Tanto los consensos internacionales como las guías de la *American Gastroenterological Association* y los criterios de Fukuoka recomiendan la resección quirúrgica en pacientes con NMPI y características de alto riesgo de malignidad, así como seguimiento mediante USE-BAAF. Mukewar, et al. reportaron un mayor riesgo de cáncer de páncreas a cinco años en pacientes con lesiones con características de alto riesgo de acuerdo con los criterios de Fukuoka en comparación con los que no las presentaban (49.7 vs. 4.1%;  $p < 0.001$ )<sup>15</sup>.

Sin embargo, la ausencia de criterios de malignidad no disminuye totalmente el riesgo de displasia de alto grado o carcinoma invasor; las NMPI sin criterios de malignidad pueden presentar riesgo de cáncer invasor a cinco años del 2-3% ameritando la evaluación cautelosa e individualizada de cada caso, por ejemplo: un crecimiento  $> 5$  mm en dos años de seguimiento se ha incluido como signo de alarma<sup>9</sup>. Otra de las técnicas de estudio que puede considerarse es el análisis molecular del componente mucinoso de la lesión para determinación de KRAS/GNAS, PTEN, P53 y PIK3CA con una sensibilidad y especificidad del 89 y el 100% respectivamente<sup>3</sup>.

Las directrices del consenso internacional indican que las NMPI tipo 1 deben ser resecadas por pancreatoduodenectomía, pancreatectomía total o parcial con disección linfática en pacientes aptos. Mientras que las NMPI tipo 2 deben someterse a resección si poseen datos de alto riesgo (tamaño  $> 3$  cm, síntomas clínicos, hallazgos radiológicos sospechosos como nódulos, dilatación de la vía biliar pancreática, tamaño del quiste que aumenta rápidamente y linfadenopatías).

Los criterios para identificar progresión de la enfermedad no son uniformes en los diferentes estudios. En

el caso de nuestros pacientes, ambos presentaban una lesión con evidente potencial maligno por la localización del tumor y la afectación del conducto principal, lo que llevó a normar la conducta terapéutica radical, ya que el mantener en vigilancia el cuerpo y cola del páncreas residual está asociado al 65-70% de recurrencia<sup>16</sup>.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Jorba R, Fabregat J, Borobia F, Busquets J, Ramos E, Torras J, et al. Neoplasias quísticas del páncreas. Manejo diagnóstico y terapéutico. *Cir Esp*. 2008;84(6):296-306.
2. Ohhashi K. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog Dis Endosc*. 1982;20:348-51.
3. Levink IJM, Bruno MJ, Cahen DL. Management of intraductal papillary mucinous neoplasms: Controversies in guidelines and future perspectives. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(3):316-32.
4. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Mallo G, Marchegiani G, Rebours V, et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut*. 2017;66:495-506.
5. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789-804.
6. Weissman S, Thaker RK, Zeffren N, Sarfaraz R, Dedousis J. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Understanding the basics and beyond. *Cureus*. 2019;11(1):3867.
7. Lim J, Allen P. The diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: has progress been made? *Updates Surg*. 2019;71(2):209-16.
8. Vanella G, Crippa S, Archibugi L, Arcidiacono PG, Delle Fave G, Falconi M, et al. Meta-analysis of mortality in patients with high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms under observation. *Br J Surg*. 2018;105:328-38.
9. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2017;17(5):738-53.
10. Hong SK, Loren DE, Rogart JN, Siddiqui AA, Sendecki JA, Bibbo M, et al. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(4):775-82.
11. Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*. 2014;239:685-7.
12. Fritz S, Klaus M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, Strobel O, et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg*. 2012;256:313-20.
13. Hackert T, Fritz S, Klaus M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg*. 2015;262:875-81.
14. Grutzmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Klöppel G, Saeger DH. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2010;15:1294-309.
15. Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017;66:1811-7.
16. Del Chiaro M, Atee Z, Hansson MR, Rangelova E, Segersvård R, Kartalis N, et al. Survival analysis and risk for progression of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas (IPMN) under surveillance: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1120-6.