

Evaluación del comportamiento y pronóstico de los tumores sólidos pseudopapilares del páncreas

Javier Targarona,^{1,2} Luis Barreda,¹ Elizabeth Pando,¹ Luis López,¹ Alejandro Yábar,³ Lissette Aliaga¹

¹ Servicio de Cirugía, 6B Unidad de Páncreas, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

² Clínica Anglo Americana.

³ Jefe de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:046-050

Resumen

Introducción. Los tumores sólidos pseudopapilares (TSP) son neoplasias pancreáticas de bajo potencial de malignidad que afectan generalmente a mujeres jóvenes y tienen un crecimiento lento, llegando a alcanzar grandes tamaños. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo de junio del 2003 a julio del 2013 en pacientes operados con diagnóstico de TSP del páncreas. **Resultados.** Durante dicho período se intervinieron 24 pacientes. Veintitrés (96%) fueron mujeres, con una edad media de $32,4 \pm 13,2$ años (rango 11 a 69 años). La media de tamaño tumoral fue de $91,3 \pm 49$ mm (rango 30 a 200 mm). Se realizaron 9 duodenopancreatectomías, 4 pancreatectomías medias, 8 pancreatectomías distales, 2 resecciones de cabeza de páncreas con preservación de duodeno y una laparoscopia diagnóstica. Diecisiete casos tuvieron anatomía patológica y comportamiento de bajo grado, mientras 3 se presentaron como carcinoma y 4 desarrollaron metástasis a distancia. La mediana de seguimiento fue de 58 meses (rango 5 a 128 meses). La recurrencia general se vio en 4 casos (16,6%), 2 como metástasis hepática y 2 como carcinomatosis. La supervivencia general a los 5 y 10 años fue de 94% y 63%, respectivamente. **Conclusión.** Los TSP son neoplasias pancreáticas poco frecuentes y en nuestra experiencia hasta un 20% puede tener un comportamiento maligno. Se requieren más estudios para investigar los factores predictivos que expliquen dicho potencial maligno. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo es alta, incluso tras la resección de las metástasis a distancia.

Palabras claves. Tumores quísticos del páncreas, tumor sólido pseudopapilar, duodenopancreatectomía

Correspondencia: Javier Targarona Modena
Hospital Edgardo Rebagliati Martins
Clínica Anglo Americana
Lima, Perú
E-mail: jtargaronam@gmail.com

Performance and prognosis assessment of the solid pseudopapillary tumors of the pancreas

Summary

Introduction. Solid pseudopapillary tumors (SPT) of the pancreas are rare neoplasms of low malignant potential that typically affect young women. These are slow-growing lesions and very often reach large size. **Results.** Between June 2003 and July 2013 24 patients were submitted to surgery. Twenty three (96%) were females with a median age of 32.4 ± 13.2 years old (range 11 to 69 years old). The mean tumor size was 91.3 ± 49 mm (range 30 to 200 mm). The type of procedure performed was duodenopancreatectomy in 9 cases, middle pancreatectomy in 4, distal pancreatectomy in 8, duodenum preserving pancreatectomy in 2 and diagnostic laparoscopy in 1. SPT had a benign anatomopathology and behaviour in 17 cases, while 3 had a carcinoma pattern and 4 developed distant metastases. Median follow up was 58 months (range 5 to 128 months). Recurrence occurred in 4 patients (16.6%) as liver metastases in 2 and carcinomatosis in 2. The overall survival rate at 5 and 10 years was 94% and 63%, respectively. **Conclusion.** SPT are uncommon neoplasms which are mostly benign. However, up to 20% may display a malignant behavior. More studies are needed to investigate predicting factors of malignant potential. The overall survival is high, even after resection of metastases.

Key words. Pancreatic cystic tumor, solid pseudopapillary tumor, duodenopancreatectomy.

Los tumores sólidos pseudopapilares (TSP) son la variedad menos frecuente dentro de los tumores quísticos del páncreas. El primer reporte de casos de TSP fue publicado por Frantz en 1959.¹ En el pasado estos tumores recibían

distintos nombres, como neoplasia sólido quística, neoplasia epitelial sólido papilar, neoplasia sólido papilar, tumor quístico papilar, carcinoma quístico papilar, tumor solitario quístico y neoplasia sólida y quística papilar, dependiendo de las proporciones de sus componentes tumorales.¹⁻⁴ En 1996 la OMS⁵⁻⁷ los denominó por consenso TSP.

En comparación con las otras variedades quísticas del páncreas, un SPT se presenta generalmente en pacientes jóvenes, predominantemente de sexo femenino (la relación es 10:1), con un pico de incidencia entre la segunda y tercera década de vida y un rango que va desde los 7 hasta los 78 años.^{8,9} Su principal característica es que se trata de un tumor de apariencia sólida con áreas quísticas, peculiaridad que lo diferencia de las otras tres variedades de tumores quísticos. Sin embargo, en algunos casos también puede presentarse solo con componente quístico o, en casos muy raros, puramente sólido.¹¹⁻¹³ La hemorragia intratumoral es frecuente y además se han descrito calcificaciones periféricas en el 30% de los casos.¹³⁻¹⁵ La supervivencia es alta, de hasta 95% a 5 años y de 93% a 10 años.^{2,7,16}

En la mayoría de los casos es una neoplasia no funcional, de crecimiento lento, bien encapsulada y de bajo grado de malignidad (10%). Kato describe que el tumor demora aproximadamente 765 días en duplicar su tamaño.^{2,10} Con el tiempo, puede alcanzar tamaños de hasta 8 cm antes de producir sintomatología, la que generalmente es provocada por la dimensión del tumor.

Los tumores que presentan criterios anatomopatológicos de malignidad generalmente son carcinomas sólidos pseudopapilares. Algunos casos de TSP con anatomía patológica compatible con tumoración "benigna" pueden exhibir un comportamiento agresivo, en forma de metástasis. Por lo tanto, existe un subgrupo de TSP "benignos" que presentaría un potencial incierto de malignidad.

La incidencia de los TSP es de 1% a 3% frente a todos los tumores de páncreas. Sin embargo, su detección se ha incrementado de forma progresiva en la última década, asociado a la mejoría de las técnicas de imágenes y al diagnóstico incidental.^{2,13,17}

El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento y la supervivencia a largo plazo de los TSP de páncreas en nuestra institución.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de TSP intervenidos en la Unidad de Cirugía Pancreática, durante el período comprendido entre junio de 2003 y julio de 2013. Los factores analizados fueron: edad, sexo, presentación clínico-patológica, radiológica, operatoria, estancia hos-

pitalaria, complicaciones, mortalidad y supervivencia a largo plazo. Se realizó un seguimiento postoperatorio según el protocolo de nuestra institución cada 3 o 4 meses o según la evolución clínica, con pruebas de imágenes (tomografía computarizada) y valoración clínica, para descartar la recidiva local o a distancia. En casos seleccionados, se realizaron resecciones tumorales tras la recidiva, previa valoración por un comité multidisciplinario.

El tumor fue catalogado como maligno según las características de la anatomía patológica, tales como atipia celular, invasión perineural, invasión vascular, invasión profunda en tejido circundante y figuras de mitosis.¹⁸ La mortalidad operatoria se definió como cualquier muerte ocurrida dentro de los 30 días postquirúrgicos o durante la hospitalización, independientemente del tiempo transcurrido luego de realizada la cirugía. La supervivencia a largo plazo fue evaluada consultando la historia clínica del paciente y la base de datos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

El procesamiento de los datos se llevó a cabo mediante el *software SPSS 19.0* licenciado para *EsSalud*. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas la prueba de *t-student* en los casos con distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis en el resto de los casos. Se consideró significativo un valor de *P* menor de 0,05. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia general.

Resultados

Durante el período de estudio se intervinieron 24 pacientes con diagnóstico de TSP de páncreas, lo cual representó el 18% del total de tumores quísticos intervenidos en nuestra unidad y el 3,6% de las intervenciones por patología pancreática y periampular.

Veintitrés pacientes (96%) fueron mujeres y la media de edad fue de $32,4 \pm 13,2$ años (rango 11 a 69 años). La sintomatología fue diversa, siendo la más frecuente el dolor en 7 casos, seguida de sensación de masa, malestar abdominal y náuseas, entre otros. Ningún paciente presentó ictericia u obstrucción intestinal. Cinco casos fueron diagnósticos incidentales durante una revisión rutinaria y 1 se diagnosticó durante una laparotomía exploradora por abdomen agudo (Tabla 1).

En el 87% de los casos el diagnóstico de TSP se conoció preoperatoriamente. En 3 pacientes el diagnóstico preoperatorio fue distinto (cistoadenoma mucinoso, tumor neuroendocrino y quiste hepático), confirmándose el TSP en el postoperatorio. En ningún caso se realizó una biopsia preoperatoria para confirmar el diagnóstico.

Todos los casos fueron confirmados con anatomía patológica, 1 por una biopsia intraoperatoria y 23 por análisis de la pieza en el postoperatorio.

Dentro de los hallazgos preoperatorios de las pruebas de imágenes (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear), en el 71% de los casos se presentó la típica imagen sólida quística, en el 25% se halló una lesión quística y únicamente en el 4% se identificó un tumor sólido puro. El 9% de los pacientes presentó calcificaciones periféricas de la pared del tumor. El tamaño tumoral promedio fue de $91,3 \pm 49$ mm (rango 30 a 200 mm). La localización tumoral más frecuente fue la cabeza pancreática en 12 pacientes (50%), seguida del cuerpo en 4 (17%) y la cola en 8 (33%).

Todos los pacientes fueron sometidos a una cirugía de resección. En el 95% de los casos se pudo efectuar una resección completa del tumor. Se practicaron 9 duodeno-pancreatectomías, 4 pancreatectomías medias, 8 pancreatectomías distales y 2 resecciones de la cabeza del páncreas con preservación duodenal. En un caso se realizó una laparoscopia con toma de biopsia por carcinomatosis.

La morbilidad postoperatoria fue del 29%: 4 fístulas pancreáticas (17%), 1 infección de la herida operatoria (4%), 1 evisceración contenida (4%) y 1 neumonía intrahospitalaria. No se registraron reintervenciones. La

mortalidad postoperatoria fue de 0%, con una mediana de estancia hospitalaria de 12 días (rango 4 a 30 días).

De los 24 pacientes, 7 (29%) presentaron características de malignidad: 3 fueron catalogados como malignos luego del análisis anatomopatológico postquirúrgico y 4 debido a su comportamiento en el seguimiento a largo plazo por presentar metástasis. Los estudios inmunohistoquímicos e histológicos comparativos de estas metástasis no mostraron factores pronósticos específicos que pudieran determinar una evolución diferente, salvo un índice mitótico más elevado y la presencia de necrosis tumoral.

En el análisis univariado comparando los grupos de comportamiento de bajo grado de malignidad y maligno, se encontraron diferencias significativas en el tamaño tumoral y la edad, siendo mayores en el grupo con comportamiento maligno (Tabla 1). La mediana de seguimiento fue de 58 meses (rango 5 a 128 meses). Cuatro pacientes presentaron recurrencia a distancia tras la resección quirúrgica. Ésta se presentó en promedio a los 45 meses luego de la resección y el sitio más frecuente de presentación fue el hígado. De estos 4 pacientes, 3 presentaron recidiva de la enfermedad a pesar de haber sido sometidos previamente a una pancreatectomía con márgenes libres y ganglios negativos. Se realizó citorreducción de las metás-

Tabla 1. Diferencias clínicas de los tumores sólidos pseudopapilares de acuerdo a su comportamiento.

Tipo histológico	Bajo potencial de malignidad (n = 17)	Maligno (n = 7)	P
Edad, años [media \pm DE (rango)]	29,69 \pm 14,5 (11-57)	38 \pm 8,0 (23-45)	0,045
Sexo femenino [n(%)]	16 (94,1)	7 (100)	0,708
IMC (kg/m ²) [media \pm DE (rango)]	24,5 \pm 2,9 (19-29,3)	22,9 \pm 1,2 (21,3-24)	0,069
Ca 19-9 (U/I) [mediana (rango)]	5 (2-39)	7 (2-741)	0,079
Tamaño (mm) [media \pm DE (rango)]	73,3 \pm 32,7 (30-150)	140 \pm 57,9 (50-200)	0,036
Localización			
Cabeza [n(%)]	10 (58,3)	2 (28,6)	0,185
Cuerpo-Cola [n(%)]	7 (41,2)	5 (71,4)	0,185

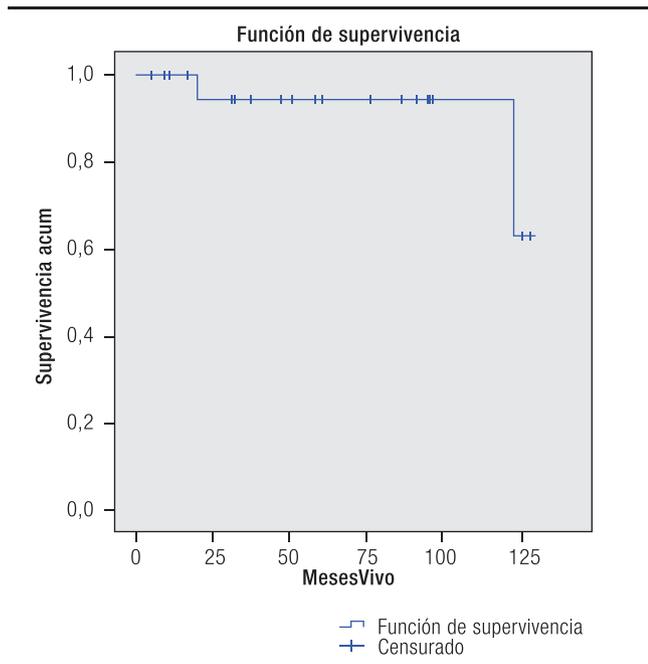
IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar.

Tabla 2. Pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad luego de la resección del tumor sólido pseudopapilar.

Edad (años)	Tiempo de recurrencia (meses)	Localización primaria	Sitio de recurrencia	Tiempo de seguimiento (meses)	Resección de recurrencia	Estado actual
39	23	Cola de páncreas	Peritoneo	58	Sí	Vive
42	36	Cola de páncreas	Hígado	36	Sí	Vive
37	38	Cola de páncreas	Hígado	125	Sí	Vive
59	84	Cabeza de páncreas	Peritoneo	120	No	Fallecida

tasis en 3 casos a los 23, 36 y 38 meses luego de la cirugía inicial. En un caso se decidió no volver a operar debido a la presencia de carcinomatosis (Tabla 2). La mediana de supervivencia general fue de 120 meses, siendo la supervivencia global del 100%, 94%, 94% y 63% al primer, tercer, quinto y décimo año, respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia a largo plazo en los tumores sólidos pseudopapilares (24 casos).



Discusión

El TSP es una neoplasia poco común y con bajo potencial de malignidad que usualmente afecta a pacientes jóvenes de sexo femenino. La patogénesis tumoral no es conocida, pero su tendencia a afectar a mujeres jóvenes sugiere que su origen puede tener influencia hormonal.¹⁹⁻²² La aceleración del crecimiento de los TSP durante la gestación llevaría a corroborar la teoría de que las hormonas sexuales tienen un papel en el crecimiento del tumor. Sin embargo, hasta ahora no se han encontrado diferencias en la inmunohistoquímica para receptores de hormonas sexuales ni en las características clínico-patológicas atribuibles al género.^{19, 23}

En este tipo de tumor quístico de páncreas la biopsia preoperatoria no es necesaria, aunque sí es conveniente

en los casos de metástasis múltiples o tumor localmente avanzado para poder decidir si la cirugía es o no beneficiosa. En nuestra serie ningún paciente fue sometido a una biopsia preoperatoria ya que en el 79% de los casos el diagnóstico fue hecho por medio de imágenes y el 17% restante se trataba de tumores que tenían indicación quirúrgica. La combinación de los factores edad, género y las particulares características de este tumor son suficientes para plantear la cirugía. Es importante resaltar que las biopsias guiadas pueden presentar complicaciones como sangrado, fístula pancreática, pancreatitis, etc.²⁴

En lo que respecta al tratamiento, los TSP son tumores casi siempre reseccables y limitados al páncreas en más del 95% de los casos.²⁵ El tratamiento de elección es la resección completa, preservando la mayor cantidad posible de tejido pancreático. Se debe tratar de realizar la resección de estos tumores incluso en presencia de metástasis o recurrencia local, siempre y cuando sea posible efectuar una resección de más del 80% (citorreducción).^{2, 7, 9} En nuestra serie se pudo efectuar la resección completa del tumor en 95% de los casos.

En su estudio de 64 pacientes, Estrella y col²⁶ concluyeron que el grupo al que se le realizó pancreatectomía parcial o enucleación y resección con márgenes microscópicos R1, tuvo la misma supervivencia que los pacientes del grupo a los que se les realizó una cirugía más extensa con márgenes libres. En muchos artículos se afirma que la disección radical de los ganglios linfáticos no está justificada porque las metástasis ganglionares son excepcionales en este tipo de tumor.^{2, 27} Peng-Fei refiere que solo el 0,61% de los pacientes de toda su serie presentó metástasis ganglionar. En nuestra serie se efectuaron 17 cirugías radicales, 6 resecciones locales del tumor y una laparoscopia con toma de biopsia. En total se reseccionaron 149 ganglios linfáticos, de los cuales ninguno presentó metástasis ganglionar.²⁷

En nuestra serie, el porcentaje de malignidad fue un poco más elevado que en la literatura. Esto se puede explicar por los 4 pacientes que fueron catalogados como malignos en el seguimiento a largo plazo por presentar metástasis a pesar de que cumplían criterios anatomopatológicos de bajo potencial de malignidad. Debido a ello, es mejor catalogar estos casos como de potencial maligno incierto, para evitar una falsa sensación de curación tras la resección. Por otro lado, la recurrencia fue de 16,6%, lo cual es similar a otras series.²⁶⁻²⁸ La supervivencia a largo plazo fue de 120 meses, con una supervivencia global de 94% y 63% a los 5 y 10 años, respectivamente.^{2, 4, 26-28}

Concluimos que los TSP son poco comunes y la mayoría de las veces se presentan en mujeres jóvenes. En nuestra serie el potencial de malignidad fue del 29% y la recurrencia global del 16,6%. A pesar de ello, es recomendable plantear una

resección de dichas recidivas, aún estando localmente avanzados o presentando metástasis, puesto que la sobrevida a largo plazo es sumamente alta, llegando a 94% a cinco años.

Referencias

- Frantz VK. Tumors of the pancreas. En: Blumberg CW ed., Atlas of tumors pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1959;32-33.
- Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005;200:965-972.
- Cubilla, AL, Fitzgerald PJ. Classification of pancreatic cancer (non endocrine). *Mayo Clin Proc* 1979;54:449-458.
- Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, Thompson GB. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2006;93:733-737.
- Klöpel G, Solcia E, Longnecker DS. Hystological typing of tumors of the exocrine pancreas. En: International Histological Classification of Tumors. Berlin: Springer-Verlag; 1996.
- Jung SE, Kim DY, Park KW, Lee SC, Jang JJ, Kim WK. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas in children. *World J Surg* 1999;23:233-236.
- Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas* 2006;32:276-280.
- Pasquiou C, Scoazec JY, Gentil-Perret A, Tanieri P, Ranchere-Vincent D, Partensky C, Barth X, Valette PJ, Bailly C, Mosnier JF, Berger F. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Pathology of 13 cases. *Gastroenterol Clin Biol J* 1999;23:207-214.
- Peng CH, Chen DF, Zhou GW, Yang WP, Tao ZY, Lei RQ, Zhange SD, Li, HW. The solid-pseudopapillary tumor of pancreas: the clinical characteristics and surgical treatment. *J Surg Res* 2006;131:276-282.
- Kato T, Egawa N, Kamisura T, Tu Y, Sanaka M, Sakaki N, Okamoto A, Bando N, Funata N, Isoyama T. A case of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas and tumor doubling time. *Pancreatol* 2002;2:495-498.
- Coleman KM, Doherty MC, Bigler SA. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Radiographics* 2003;23:1644-1648.
- Buetow PC, Buck JL, Pantograg-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correlation in 56 cases. *Radiology* 1996;199:707-711.
- Targarona J, Poggi L, Garatea R, Romero C, Rosamedina J, Lora A, Beltrán J, Rotta C, Montoya E. Tumores sólidos pseudopapilares de páncreas. Reporte de 7 casos y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru* 2007;27:185-190.
- Dong PR, Lu DS, Degregario F, Fell SC, Au A, Kadell BM. Solid and papillary neoplasm of the pancreas: radiological-pathological study of five cases and review of the literature. *Clin Radiol J* 1996;51:702-705.
- Yamaguchi K, Hirakata R, Kitamura K. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: radiological and pathological characteristics in 11 cases. *Br J Surg* 1990;77:1000-1003.
- Kauffman SL, Reddick RL, Stiegel M, Wild R, Thomas CG. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a curable pancreatic tumor. *World J Surg* 1986;10:851-859.
- Fernández del Castillo C, Targarona J, Thayer S, Ratner D, Brugge W, Warshaw A. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003;138:427-434.
- World Health Organization - International Agency for Research on Cancer (IARC). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. En: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000.
- Tien YW, Ser KH, Hu RH, Lee CY, Jeng YM, Lee PH. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: is there a pathologic basis for the observed gender differences in incidence? *Surgery* 2005;137: 591-596.
- Groules V, Rakow L. Papillary and cystic neoplasm of the pancreas: exclusively a tumor of young women? *Histopathology* 1985;9:1245-1246.
- Moore K, Ito H, Clancy T, Burgess A, Zinner M, Whang E. Impact of menopausal status on the behavior of pancreatic cystic neoplasm in women. *Curr Surg* 2005;62:258-260.
- Morales A, Ruiz Molina JM, Orozco Esteves H, Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V. Papillary cystic neoplasm of the pancreas. A sex steroid dependent tumor. *Int J Pancreatol* 1998;24:219-225.
- Carbone A, Ranelletti F, Rinelli A, Vecchio F, Lauriola L, Piantelli M, Capelli A. Type II estrogen receptors in the papillary cystic tumor of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1989;92:572-576.
- Pettinato G, Di Vizio D, Manivel JC, Pambuccian SE, Somma P, Insabato L. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a neoplasm with distinct and highly characteristic cytological features. *Diagn Cytopathol* 2002;27:325-334.
- Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: clinic pathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999;23:1045-1050.
- Estrella JS, Li L, Rashid A, Wang H, Katz MH, Fleming JB, Abbruzzese JL, Wang H. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: clinic pathologic and survival analyses of 64 cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2014;38:147-157.
- Yu PF, Hu ZH, Wang XB, Guo JM, Cheng XD, Zhang YL, Xu Q. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *World J Gastroenterol* 2010;16:1209-1214.
- El Nakeeb A, Abdel Wahab M, Elkashef WF, Azer M, Kandil T. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas: incidence, prognosis and outcome of surgery (single center experience). *Int J Surg* 2013;11:447-457.