

## Neoplasia mucinosa intraductal papilar del páncreas: Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Analía Pasqua,<sup>3</sup> Ricardo Oddi,<sup>1</sup> Tomás Lancelotti,<sup>1</sup> Roberto Salgado (padre),<sup>1</sup>  
Roberto Salgado (hijo),<sup>1</sup> Luis Soifer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General,

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología,

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología del CEMIC y del Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2015;45:085-089

### Resumen

Las neoplasias mucinosas papilares intraductales pancreáticas o intraductal papillary mucinous neoplasias (IPMN) son detectadas con una frecuencia creciente en la práctica diaria debido tanto a una mayor conciencia de su existencia como al uso masivo de estudios complementarios por imágenes. Los IPMN se diagnostican de manera incidental en la mayoría de los casos y se clasifican en IPMN de las ramas laterales, IPMN del conducto pancreático principal e IPMN mixtos. Los últimos dos tipos presentan un comportamiento biológico más agresivo y se recomienda su tratamiento quirúrgico. Además, existen cuatro subtipos de epitelio neoplásico en estos tumores (intestinal, pancreatobiliar, gástrico y oncocítico), los cuales determinan diferencias en la historia natural de estas neoplasias y esto también parece tener un valor pronóstico. Comunicamos el caso de un paciente con una IPMN de tipo mixto, a quien se le realizó una duodeno-pancreatectomía y cuyo estudio anatomopatológico reveló una IPMN de subtipo intestinal con displasia de alto grado y carcinoma colode. Asimismo, revisamos la literatura y describimos los aspectos más relevantes de este tipo particular de tumores quísticos del páncreas.

**Palabras claves.** Páncreas, lesiones quísticas, neoplasias mucinosas.

### Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm: Case report and review of the literature

#### Summary

Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasias (IPMN) are increasingly detected in medical diary practice because of increased awareness of their existence and because of increased use of cross-sectional imaging studies. IPMN are diagnosed incidentally in most cases and are classified as branch-duct IPMN, main-duct IPMN and combined-type IPMN. The last two types show a more aggressive biological behavior and surgery is recommended. Moreover, there are four subtypes of neoplastic epithelium in these tumours (intestinal, pancreatobiliary, gastric and oncocytic), which determine differences in the natural history of these neoplasms and this also seems to have prognostic relevance. We report a case of a patient who underwent a pancreatoduodenectomy due to a combined-type IPMN and whose anatomopathological study revealed an intestinal subtype IPMN with high grade dysplasia and colloid carcinoma. We also review the literature and describe the main aspects of this particular type of cystic pancreatic tumours.

**Key words.** Pancreas, cystic lesions, mucinous neoplasms.

**Correspondencia:** Analía Verónica Pasqua  
E-mail: avpasqua@intramed.net

Las neoplasias mucinosas papilares intraductales pancreáticas o intraductal papillary mucinous neoplasias (IPMN) son detectadas con una frecuencia creciente en la práctica diaria debido tanto a una mayor conciencia de su existencia como al uso masivo de estudios complementarios por imágenes.

### Presentación del caso

Se presenta un paciente de sexo masculino de 68 años, exfumador, con antecedentes de coronariopatía, diabetes diagnosticada 4 años antes de la consulta, hipertiroidismo y litiasis renal con requerimiento de colocación de catéter "doble J". Como medicación habitual recibía aspirina, clopidogrel, enalapril, propranolol, espironolactona, atorvastatina y metformina.

En el contexto del seguimiento por su patología renal se realizó una tomografía computada y se advirtió la presencia de numerosas imágenes de aspecto quístico que reemplazaban el parénquima pancreático. El paciente presentaba episodios ocasionales de *discomfort* epigástrico posprandial de reciente comienzo, sin diarrea, pérdida de peso u otros síntomas o signos clínicos. Se realizaron endoscopías digestivas alta y baja, y se detectó una hernia hiatal de 2 cm, una antropatía congestiva, hemorroides congestivas en el canal y divertículos sigmoideos aislados. Se realizó una resonancia magnética de abdomen con gadolinio y una colangio-pancreatografía por resonancia, y se observaron múltiples imágenes hiperintensas en T2, sin cambios luego de la administración del contraste endovenoso en toda la glándula pancreática, asociadas a una marcada dilatación del conducto de Wirsung de hasta 8 mm (Figuras 1, 2 y 3).

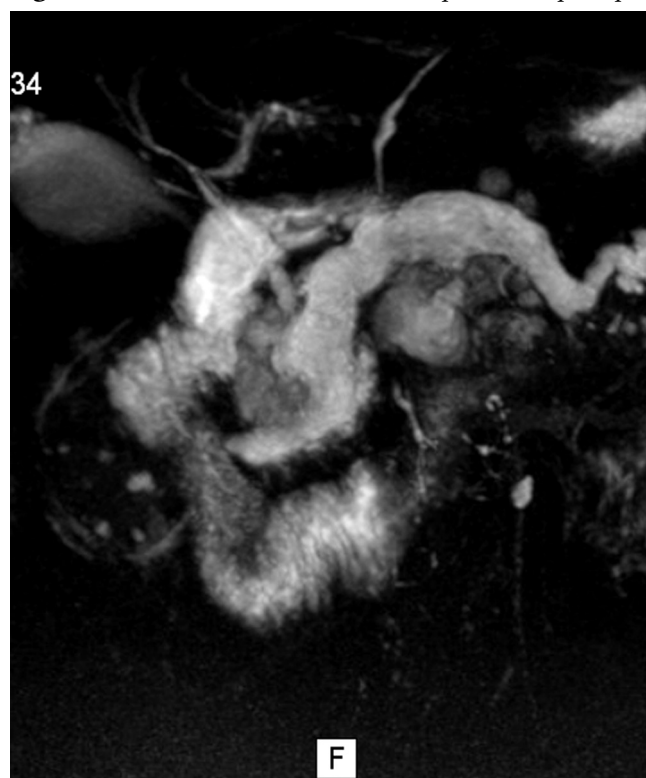
Con el diagnóstico presuntivo de una neoplasia mucinosa papilar intraductal de tipo mixto, se decidió realizar

una duodeno-pancreatectomía total con esplenectomía y colecistectomía (Figuras 4 y 5). El estudio anatómico-patológico confirmó una IPMN de tipo intestinal con

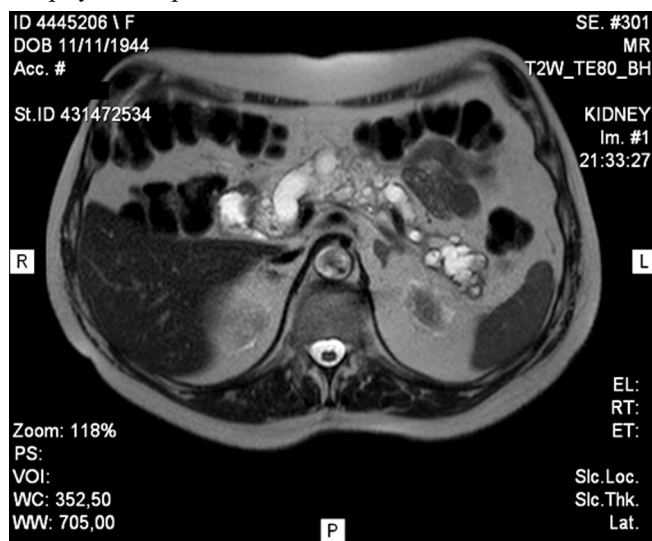
**Figura 2.** Múltiples imágenes hiperintensas en T2 en cabeza, cuerpo y cola de páncreas.

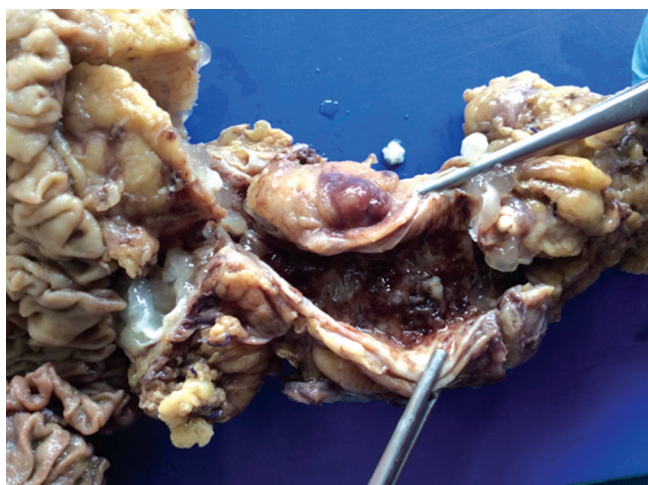


**Figura 3.** Marcada dilatación del conducto pancreático principal.



**Figura 1.** Múltiples imágenes hiperintensas en T2 en cabeza, cuerpo y cola de páncreas.



**Figura 4.** *Pieza de duodeno-pancreatectomía total.***Figura 5.** *Pieza abierta: marcada dilatación quística del conducto de Wirsung principalmente a nivel de cuerpo y una de las lesiones quísticas en la cabeza adyacente al duodeno.*

displasia de alto grado y componente de adenocarcinoma invasor mucinoso (coloide). El resto del parénquima pancreático mostró signos de pancreatitis crónica atrófica con hiperplasia de los islotes de Langerhans y ausencia de metástasis en ganglios coledocianos, peripancreáticos y peri-arteria esplénica.

Actualmente el paciente se encuentra en plan de quimioterapia adyuvante con capecitabina, en buen estado general y en tratamiento con insulina, enzimas pancreáticas e inhibidores de la bomba de protones.

## Discusión

Las IPMN son diagnosticadas usualmente en individuos añosos (séptima década de la vida) y son discretamente más frecuentes en hombres. Si bien el diagnóstico es incidental en la mayoría de los casos, los pacientes pueden presentar cuadros de pancreatitis, dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea crónica, hiperglucemia o ictericia. La sintomatología suele ser inespecífica y puede estar relacionada con la presencia de un carcinoma invasor asociado.

La resonancia magnética de abdomen con gadolinio y la colangio-pancreatografía por resonancia son, en conjunto, el estudio de elección para caracterizar las lesiones quísticas de acuerdo con su localización, tamaño, relación con el sistema ductal pancreático y presencia de septos y nódulos murales. La tomografía computada de abdomen dinámica y con protocolo para páncreas también es de gran utilidad para determinar la anatomía vascular y planificar resecciones. Por otra parte, muchas veces es necesaria una ecoendoscopia pancreática, la cual, además de ser útil para la caracterización de la lesión, permite realizar punciones para el estudio bioquímico (amilasa, mucina y antígeno carcinoembrionario) y citológico de su contenido.

La característica histopatológica principal es la proliferación intraductal de células columnares productoras de mucina. Desde el punto de vista macroscópico, se han descrito tres tipos de IPMN: 1) *Main-duct* IPMN (MD-IPMN): caracterizado por un conducto pancreático principal dilatado con presencia de papilas y moco, el cual puede drenar por la ampolla de Vater. 2) *Branch-duct* IPMN (BD-IPMN): distinguido por la dilatación quística de ramas; se observa como un quiste o un conjunto de quistes en la cabeza o proceso uncinado del páncreas y puede ser multifocal. 3) *Combined-type* IPMN: con un comportamiento clínico-patológico similar al MD-IPMN. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2010 propuso la siguiente clasificación: IPMN con displasia de grado bajo o intermedio, IPMN con displasia de grado alto e IPMN con carcinoma invasor asociado.<sup>1</sup> Por otra parte, se han descrito cuatro subtipos de epitelio neoplásico cuyas implicancias pronósticas continúan siendo motivo de estudio: gástrico, intestinal, pancreatobiliar y oncocítico. Cada subtipo presenta características morfológicas e inmunohistoquímicas particulares de manera tal que el gástrico simula foveolas gástricas y es MUC5AC positivo mientras que el intestinal tiene el aspecto de las neoplasias vellosas intestinales y es MUC5AC y MUC2 positivo. Los subtipos pancreatobiliar y oncocítico son MUC5AC y MUC1 positivos, pero se diferencian por su morfología ya que el primero

simula una neoplasia colangio-papilar y el último tiene el aspecto de las neoplasias oncocíticas. Ha sido descrito que usualmente el subtipo gástrico compromete las ramas periféricas, mientras que los otros tres involucran al conducto principal y a las ramas comunicantes.<sup>2</sup>

De acuerdo con los datos de un estudio retrospectivo en 283 pacientes con IPMN operados publicado en 2011,<sup>3</sup> los pacientes con el subtipo gástrico tuvieron un pronóstico aceptable con tasas de supervivencia a 5 y 10 años de 0,937, mientras que los pacientes con el subtipo pancreatobiliar tuvieron el peor pronóstico con una tasa de supervivencia a 5 años de solo 0,520. Los autores observaron que el subtipo pancreato-biliar se asociaba a grados histológicos altos y a fenotipos invasivos. Sin embargo, otros autores consideran que, si bien los subtipos histológicos se asocian con el grado de displasia, su valor pronóstico es limitado.<sup>4</sup> La frecuencia de malignidad (*in situ* + invasiva) de las IPMN de conducto principal es de 60% a 92% con una media de 70% y aproximadamente dos tercios de estas neoplasias malignas resultan invasivas.

Las Guías de Consenso Internacional de 2005 recomiendan la resección de todos las IPMN de conducto principal así como las variantes mixtas siempre que las condiciones clínicas del paciente sean las adecuadas y que su expectativa de vida sea razonable.<sup>5</sup> Las guías mencionan, además, la importancia de realizar estas resecciones en centros con experiencia en este tipo de tumores pancreáticos. Con respecto a las IPMN de rama, se ha reportado una frecuencia de malignidad de 6% a 46% (media 25%) y los predictores de malignidad más importantes parecen ser el tamaño de la lesión (mayor de 30 mm) y la presencia de nódulos murales. Por lo tanto, la decisión de operar al paciente o controlarlo periódicamente debe ser individualizada.

En las Guías de Consenso Internacional del año 2012 se menciona la importancia del tamaño del conducto principal y se considera que un diámetro mayor de 10 mm es un estigma "de alto riesgo", así como la presencia de un componente sólido dentro del quiste y la ictericia en un paciente con una lesión quística cefálica.<sup>6</sup> Las características que los autores consideran "preocupantes" son: diámetro del Wirsung de 5 a 9 mm, tamaño de la lesión quística mayor de 3 cm, presencia de nódulos murales, paredes engrosadas y cambio abrupto de calibre del conducto de Wirsung con atrofia pancreática distal. En pacientes sintomáticos, se recomienda su resección no solamente para aliviar los síntomas sino también porque tienen mayor probabilidad de desarrollar malignidad.

Con respecto a las variantes mixtas o IPMN combinados, probablemente representan una extensión de las IPMN de conducto principal hacia las ramas ya que exis-

ten estudios que sugieren que las IPMN de conducto principal y los combinados comparten características morfológicas y presentan un comportamiento biológico agresivo caracterizado por la progresión al cáncer invasor.<sup>7</sup>

Las IPMN pueden originar carcinomas de dos tipos: coloides o tubulares; los coloides usualmente se originan en las IPMN intestinales y presentan mayor sobrevida a 5 años, mientras que los tubulares usualmente se originan en las IPMN pancreato-biliares cuyo pronóstico es comparable al del adenocarcinoma ductal. Se observó que las IPMN pancreatobiliares presentan un carcinoma invasivo en el 90,2% de los casos y tienen una tasa de recurrencia mayor del 70%, por lo cual algunos autores plantean considerar terapia adyuvante en estos casos.<sup>8</sup>

El rol de la adyuvancia en el tratamiento de los carcinomas originados en las IPMN fue evaluado retrospectivamente. Mientras algunos autores no observaron mejoría en la sobrevida, otros estudios sugieren un beneficio en los enfermos con ganglios y márgenes de resección positivos y estadios T avanzados, por lo cual es un tema que continúa en estudio<sup>9-12</sup> y su indicación debe ser cuidadosamente evaluada por el equipo tratante en cada caso.

Es muy importante tener en cuenta que los pacientes con IPMN pueden desarrollar carcinomas pancreáticos en localizaciones distantes a la IPMN, por lo cual está recomendado considerar esta situación en el momento del diagnóstico, durante la cirugía (si estuviese indicada) y en la vigilancia de estos pacientes.<sup>13</sup> Por otra parte, ha sido sugerido que los pacientes con IPMN tienen un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias malignas extra-pancreáticas cuando se los compara con la población general y que la mayoría de estas neoplasias son diagnosticadas antes que la IPMN o al mismo tiempo, aunque también pueden detectarse tiempo después.

El cáncer colorrectal resultó la neoplasia asociada con IPMN más frecuente en estudios realizados en poblaciones occidentales (3% a 12%), mientras que el cáncer gástrico fue el tumor más frecuente en pacientes asiáticos (6% a 15%).<sup>14</sup> Un estudio realizado en la Clínica Mayo demostró que los pacientes con IPMN presentaban mayor incidencia de tumores hepatobiliares, esofágicos y tumores del estroma gastrointestinal comparados con la población general y un mayor riesgo de presentar adenomas de colon, metaplasia de Barrett y neoplasias malignas del tracto urinario comparados con sus poblaciones de control (población general y pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático).<sup>15</sup> Estos mismos autores han reportado que el cáncer de piel, colon, mama, próstata y pulmón, neoplasias con alta incidencia en la población general, no eran más frecuentes en los pacientes con IPMN que en

sus poblaciones de control. Algunos autores consideran que la detección de estas neoplasias extra-pancreáticas se debe a la gran cantidad de estudios por imágenes que suelen realizarse a los pacientes con una IPMN y no a un real aumento de su incidencia. Además, ha sido comunicado que la edad de los pacientes con una IPMN y una o varias neoplasias extra-pancreáticas es mayor a la de aquellos con una IPMN sin neoplasia extrapancreática.

Finalmente, ha sido publicado un estudio cuyos resultados sugieren que las IPMN no se asocian con carcinogénesis sistémica, excepto con el cáncer pancreático.<sup>16</sup> Si bien la asociación entre los IPMN y otras neoplasias continúa siendo controversial, es importante considerarla tanto en la evaluación preoperatoria como en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

## Referencias

1. Yoon WJ, Brugge R. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41:103-118.
2. Furukawa T, Klöppel G, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJA, Shimizu M, Sunamura M, Suriawinata A, Takaori K, Yonezawa S. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794-799.
3. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, Morohoshi T, Egawa S, Unno M, Takao S, Osako M, Yonezawa S, Mino-Kenudson M, Lauwers G, Yamaguchi H, Ban S, Shimizu M. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:509-516.
4. Kang MJ, Lee KB, Jang JY, Han IW, Kim SW. Evaluation of clinical meaning of histological subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas* 2013;42:959-966.
5. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006;6:17-32.
6. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J-Y, Kimura W, Levy P, Bishop Pitman M, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197.
7. Crippa S, Fernandez-del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Dominguez I, Muzikansky A, Thayer SP, Falconi M, Mino-Kenudson M, Capelli P, Lauwers GY, Partelli S, Pederzoli P, Warshaw AL. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:213-219.
8. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, Aust DE, Franz M, Rückert F, Ehehalt F, Pilarsky C, Post S, Saeger H-D, Grützmann R. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg* 2013;258:324-330.
9. Turrini O, Waters JA, Schnellrdorfer T, Lillemoe KD, Yiannoutsos CT, Farnell MB, Sarr MG, Schmidt CM. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm: predictors of survival and role of adjuvant therapy. *HPB* 2010;12:447-455.
10. Alexander BM, Fernandez-Del Castillo C, Ryan DP, Kachnic LA, Hezel AF, Niemierko A, Willett CG, Kozak KR, Blaszkowsky LS, Clark JW, Warshaw AL, Hong TS. Intraductal papillary mucinous adenocarcinoma of the pancreas: clinical outcomes, prognostic factors, and the role of adjuvant therapy. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4:116-121.
11. Worni M, Akushevich I, Gloor B, Scarborough J, Chino JP, Jacobs DO, Hahn SM, Clary BM, Pietrobon R, Shah A. Adjuvant radiotherapy in the treatment of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1316-1323.
12. Chin JY, Pitman MB, Hong TS. Intraductal papillary mucinous neoplasm: clinical surveillance and management decisions. *Semin Radiat Oncol* 2014;24:77-84.
13. LaFemina J, Katabi N, Klimstra D, Correa-Gallego C, Gaujoux S, Kingham TP, Dematteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, Jarnagin WR, Do RK, Brennan MF, Allen PJ. Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol* 2013;20:440-447.
14. Benarroch-Gampel J, Riall TS. Extrapaneatic malignancies and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:363-367.
15. Reid-Lombardo KM, Mathis KL, Wood CM, Harmsen WS, Sarr MG. Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management. *Ann Surg* 2010; 251:64-69.
16. Kawakubo K, Tada M, Isayama H, Sasahira N, Nakai Y, Yamamoto K, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Yoshida H, Koike K. Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:1249-1253.