

NEOPLASIAS QUÍSTICAS PANCREÁTICAS: MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO.

A. Ortega, R. Camargo, I. Lavín, G. Alcaín

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Resumen

Las Neoplasias quísticas de páncreas suponen actualmente un reto para el gastroenterólogo. El incremento de su diagnóstico, probablemente relacionado con el uso extensivo de técnicas de imagen, y los problemas relacionados con su manejo hacen que debamos conocer en profundidad las características de cada una de las entidades que conforman este apartado de la patología pancreática. En el proceso diagnóstico cobra especial importancia la ultrasonografía endoscópica y el estudio del líquido aspirado. Algunas de estas lesiones requieren un abordaje eminentemente quirúrgico, mientras que en otros casos puede plantearse un seguimiento estrecho o incluso, una ablación mediante alcohol o alcohol/paclitaxel.

Palabras clave: lesiones quísticas pancreáticas, neoplasias mucinosas, neoplasias serosas, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Cystic neoplasms of the pancreas are nowadays a challenge for the gastroenterologist. The increase in the rate of

diagnosed cases, probably related to the extensive use of imaging techniques, and the problems associated with its management force us to know in depth the characteristics related to each of the entities that form part of this pancreatic pathology. Endoscopic ultrasonographies and the study of the aspirated fluid have become particularly important in the diagnostic process. Some of these lesions require an eminently surgical approach, whereas in other cases a close follow-up or even an alcohol or an alcohol/paclitaxel ablation can be considered as alternatives.

Keywords: Pancreatic cystic lesions, mucinous neoplasms, serous neoplasms, diagnosis, treatment.

Introducción

Las lesiones quísticas pancreáticas (LQP) han generado un interés creciente por el aumento en su detección en individuos asintomáticos, que es atribuido, al menos en parte, al incremento del uso de pruebas de imagen para la evaluación de síntomas abdominales u otras condiciones. La prevalencia de LQP incidentales detectadas en pruebas de imagen abdominales alcanza el 2,6%, aumentando hasta el 8% en individuos de edad avanzada. Hasta en un 1% de los pacientes hospitalizados se detecta este tipo de lesión mediante Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Nuclear Magnética (RNM). En series de autopsias las LQP están presentes en el 25% de los sujetos¹⁻³.

Dentro de estas lesiones, un 60% son de origen neoplásico, y el 40% restante, de origen inflamatorio o traumático; entre las

CORRESPONDENCIA

Aida Ortega Alonso
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Campus Universitario de Teatinos, s/n. CP 29010. Málaga.
Teléfono fijo: 951032345

aida_ortega_alonso@hotmail.com

que destacan los pseudoquistes, y las colecciones infectadas denominadas recientemente como “walled-off pancreatic necrosis” (WOPN)². Los pseudoquistes son colecciones de líquido inflamatorias que se presentan en asociación con pancreatitis aguda o crónica. Los pseudoquistes maduros a menudo se caracterizan por una pared gruesa que rodea la colección líquida. El fluido aspirado es oscuro, poco espeso y contiene células inflamatorias⁴.

En la presente revisión nos centraremos en las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP). Su clasificación se basa en el tipo de epitelio, mucinoso o no mucinoso. Contienen epitelio mucinoso la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) y la neoplasia quística mucinosa (NQM). Contienen epitelio no mucinoso la neoplasia quística serosa (NQS), la neoplasia pseudopapilar sólida (NPS), el adenocarcinoma ductal con degeneración quística y la neoplasia quística de células acinares¹⁻³.

Las cuatro primeras son las más frecuentes, siendo muy importante distinguir entre ellas por su diferente manejo². En la [tabla 1](#) se recogen sus principales características diferenciales³.

Neoplasia mucinosa papilar intraductal

Las NMPI se definen como una neoplasia epitelial (típicamente mayor a 1 cm) de células productoras de mucina, que se originan en el conducto pancreático principal o en conductos secundarios².

El diagnóstico se suele realizar a una edad avanzada, a menudo en la séptima década de la vida; con discreta predominancia masculina. Aunque la incidencia verdadera es desconocida, las NMPI constituyen probablemente la NQP más frecuente, representando un 1-3% de las neoplasias exocrinas pancreáticas y del 20-50% de todas las NQP^{2, 3}.

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2010, las NMPI fueron clasificadas en NMPI con displasia de bajo grado/intermedio, NMPI con displasia de alto grado y NMPI asociado a carcinoma invasivo².

Se localizan con mayor frecuencia en la cabeza pancreática y se pueden clasificar en tres tipos: de conducto principal (NMPI-CP), de conductos secundarios (NMPI-CS) y mixto; basado en estudios de imagen y/o histología^{3, 5}.

El NMPI-CP se caracteriza por una dilatación segmentaria o difusa, mayor a 5 mm, del conducto pancreático principal, sin existir otras causas de obstrucción. La NMPI-CS suele presentarse como lesión quística en parénquima mayor de 5 mm que comunica con el conducto principal y se localiza habitualmente en cabeza o proceso uncinado. Puede ser multifocal. El tipo mixto integra criterios de ambos^{2, 5}.

La proliferación intraductal de células columnares productoras de mucina es la principal característica histológica de las NMPI. El epitelio neoplásico puede presentar diversa arquitectura y citología. Se han caracterizado cuatro subtipos: gástrico, intestinal, pancreato-biliar y oncocítico. El gástrico presenta un mejor pronóstico, y el pancreato-biliar, el peor².

El riesgo de malignidad de forma global es mayor en la NMPI-CP que en la NMPI-CS. Se encuentra aumentado en caso de: edad avanzada, presencia de síntomas, dilatación del conducto principal mayor de 10 mm en la NMPI-CP y presencia de nódulos murales y un tamaño mayor a 30 mm en la NMPI-CS³.

Clínica y diagnóstico

La mayor parte de las NMPI se diagnostican de forma incidental. En ocasiones, los pacientes sintomáticos se presentan con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, malestar general y pérdida de peso. Pueden presentar pancreatitis de repetición. En pacientes con carcinoma invasivo asociado se observa pérdida de peso, diabetes mellitus y/o ictericia indolora².

Las analíticas sanguíneas básicas no suelen presentar alteraciones. Los niveles séricos de CA 19.9 y el antígeno carcinoembrionario (CEA) no tienen valor diagnóstico².

Tabla 1. Características de las principales neoplasias quísticas pancreáticas.
(Modificado de Khalid et al. Am J Gastroenterol 2007).

	NMPI	NQM	NQS	NPS
Sexo y edad	M=F 7ª década	F>M 5ª-7ª década	F>M 7ª década	F>M 2ª y 3ª década
Presentación clínica	Incidental Dolor, pancreatitis	Incidental Dolor	Incidental Dolor, masa	Incidental Dolor, masa
Imagen	Pequeños quistes. Conductos dilatados	Unilocular, septos. Calcificación de la pared	Microquistes. Cicatriz central	Masa sólido-quística
Aspirado	Espeso	Viscoso	Fluido	Hemático
Citología	Mucina Células columnares	Mucina Células columnares	Células cuboidales (glucógeno)	Pseudopapilas
CEA	↑	↑	↓	↑
Potencial maligno	Sí	Sí	No	Moderado
Tratamiento quirúrgico	NMPI-CP: Sí NMPI-CS: dudoso	Sí	Si es sintomático	Sí

La colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido la técnica diagnóstica de elección hasta el desarrollo de la RNM o la ultrasonografía endoscópica (USE). El NMPI-CP se caracteriza por una dilatación difusa del conducto pancreático, con defectos de repleción que pueden correlacionarse con relleno mucinoso o nódulos murales. En la NMPI-CS, los conductos secundarios afectados están dilatados quísticamente y se comunican con el conducto principal². La visualización endoscópica de salida de moco a través de una papila abierta apoya el diagnóstico³.

Se está incrementado el uso de la USE para el diagnóstico y diferenciación de los tipos de NMPI. Puede identificar dilatación focal o difusa del conducto pancreático en ausencia de pancreatitis crónica o masa obstructiva, o múltiples conductos secundarios dilatados (en "racimo de uvas")³. Los hallazgos en USE asociados con malignidad incluyen dilatación marcada del conducto principal (>10 mm) en NMPI-CP; y tumores grandes (>40 mm) con septos irregulares en NMPI-CS; nódulos murales mayores de 10 mm se asocian con malignidad en ambos tipos².

Mediante esta técnica se puede realizar un análisis morfológico detallado, punción-aspiración con aguja fina (PAAF), y aspirado de fluido para análisis (citología, CEA y DNA). La obtención de suficientes células para el diagnóstico citológico está a menudo dificultado por la relativa baja celularidad del fluido aspirado del quiste^{2, 6}.

La aspiración de fluido del quiste es un procedimiento relativamente seguro. Las complicaciones descritas son pancreatitis leve e infección del quiste; que no se presenta en pacientes que han recibido profilaxis. Se recomienda vaciar el quiste tanto como sea posible para prevenir infección y fuga del fluido tras la aspiración⁷.

El análisis del fluido del quiste a menudo demuestra una alta concentración de CEA, que refleja la presencia de un epitelio mucinoso. Un punto de corte de 192 ng/ml presenta una sensibilidad del 73% con una especificidad del 84% para diferenciar quistes mucinosos de no mucinosos. Sin embargo, los niveles de CEA no sirven para determinar malignidad^{2, 5, 8}.

El TC, la RNM y la colangiopancreatografía por resonancia (CRM) se emplean para describir la localización anatómica de las NMPI, la relación con las estructuras adyacentes y la presencia de metástasis a distancia².

Tratamiento

En el caso de NMPI-CP, se recomienda la resección quirúrgica para todos los pacientes con aceptable riesgo quirúrgico. Sin embargo, en el caso de dilatación de conducto principal entre 5 y 9 mm se recomienda evaluar y no reseccionar de forma inmediata. El objetivo de la cirugía es conseguir una resección completa con márgenes negativos⁵.

En el caso de NMPI-CS, los pacientes jóvenes (< 65 años) con un tamaño mayor a 2 cm son candidatos a resección por el riesgo acumulado de malignización. La decisión debe ser individualizada, y depende del riesgo de malignidad, de las condiciones del paciente y de la localización del quiste. Los NMPI-CS menores de 30 mm pero sin nódulos murales y con citología negativa pueden ser observados

sin realizar resección inmediata, sobre todo en pacientes de edad avanzada^{2, 5, 9}.

La posibilidad de ablación guiada por USE con alcohol o alcohol/paclitaxel se reserva para determinados casos: pacientes con quistes mayores a 2 cm (unilocular u oligolocular), que no presenten comunicación con el conducto principal; y quistes en pacientes que rehúsen cirugía o con alto riesgo quirúrgico. El mecanismo de acción del etanol incluye la muerte celular causando lisis de la membrana celular, desnaturalización proteica y oclusión vascular. Paclitaxel es un agente quimioterápico usado en el tratamiento del cáncer de ovario, de mama y de pulmón no microcítico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la separación de los microtúbulos durante la mitosis^{5, 10, 11}.

Las complicaciones de la técnica incluyen pancreatitis aguda (por la posible exposición del conducto pancreático al etanol), dolor abdominal y obliteración de la vena esplénica^{5, 10}.

Aún se requiere la realización de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado, con un largo periodo de seguimiento para determinar la eficacia clínica de la técnica comparada con la intervención quirúrgica¹¹.

Neoplasia quística mucinosa

Las NQM se definen como una neoplasia epitelial quística que usualmente no se comunica con el conducto pancreático y se compone de un epitelio columnar productor de mucina con un estroma de tipo ovárico subyacente, que es un hallazgo distintivo y se considera un requisito para el diagnóstico. Macroscópicamente, se presentan como una masa única esférica, pudiendo ser unilocular o multilocular. Los quistes contienen mucina espesa o una mezcla de mucina y material necro-hemorrágico^{2, 3}.

Similar a las NMPI, las NQM se clasifican de acuerdo al grado de displasia: bajo/intermedio, alto y asociado a carcinoma invasivo (<15%)^{2, 5}.

Se presenta casi exclusivamente en mujeres, con un pico de incidencia en la 5ª década de la vida. El cuerpo y la cola de páncreas se afectan predominantemente. Los factores de riesgo de malignidad incluyen un tamaño tumoral (mayor a 2 cm), irregularidad y adelgazamiento de la pared quística, regiones sólidas intraquísticas, masa sólida adyacente y la edad avanzada^{2, 3}.

Clínica y diagnóstico

Cursa de forma asintomática en un 30% de los pacientes. En el caso de presentar síntomas, predomina el dolor abdominal, masa palpable, pérdida de peso, anorexia, astenia o ictericia. Algunos pacientes pueden debutar con una pancreatitis².

En la TC, las NQM aparecen como grandes quistes con finos septos, pudiendo observarse calcificaciones en la periferia de la lesión (15% de los pacientes); en contra de la disposición central que se observa en las NQS^{2, 3}.

En la USE, se evidencian cavidades con finos septos llenos de fluido con un diámetro superior a 1-2 cm. Los niveles de CEA intraquísticos se encuentran aumentados por la secreción por el epitelio mucinoso, alcanzado valores superiores a 200 en aproximadamente el 80% de los pacientes^{2,3}.

Tratamiento

Se recomienda su resección, salvo en caso de contraindicación quirúrgica. La resección es curativa en casi todos los pacientes con NQM no invasivos. Por su usual localización en cuerpo y cola de páncreas, se requiere la realización de una pancreatometomía distal^{2,3,5}.

Neoplasia quística serosa

Las NQS se componen de un epitelio simple de células cuboideas ricas en colágeno. Las lesiones se encuentran llenas de fluido seroso. De acuerdo con el grado de displasia se clasifican en cistoadenoma seroso y cistoadenocarcinoma seroso. Los primeros se subdividen, a su vez, en: cistoadenoma seroso macroquístico, cistoadenoma seroso sólido, asociado a Von Hippel-Lindau y neoplasia neuroendocrina serosa quística².

Se presentan de forma más frecuente en mujeres, diagnosticándose a final de la 5ª década de la vida o comienzo de la 6ª; en el cuerpo o cola de páncreas. Se describen en el 90% de los pacientes con Von Hippel-Lindau. Raramente malignizan².

Usualmente son lesiones redondeadas y únicas, cuyo diámetro puede superar los 20 cm; y se componen de numerosos microquistes rellenos de fluido seroso. No se comunican con el conducto pancreático. En el centro de la lesión se localiza a menudo una cicatriz densa fibronodular, compuesta por tejido hialino acelular².

Clínica y diagnóstico

La mayoría de los pacientes no presenta síntomas; siendo estos cuando aparecen: dolor abdominal, masa palpable, anorexia, ictericia, astenia o pérdida de peso².

En la TC, presentan una apariencia clásica microquística, u oligoquística de forma menos frecuente. Una cicatriz fibrosa central calcificada que aparece en un 30% de los casos se considera patognomónica. El patrón oliguístico es difícil de diferenciar de las NQM. La NQS debe ser sospechada en lesiones quísticas uniloculares con contorno lobulado sin realce de la pared y localizadas en cabeza de páncreas².

En la USE, se presenta típicamente como múltiples áreas quísticas pequeñas anecóicas con finos septos (aspecto en "panal de abeja"). Por su naturaleza vascular, el aspirado mediante PAAF puede ser sanguinolento o contener macrófagos cargados de hemosiderina; y con una baja concentración de CEA al no ser productor de mucina^{2,3}.

Tratamiento

Las indicaciones de resección quirúrgica comprenden la presencia de síntomas, tamaño superior a 4 cm, y las dudas sobre la naturaleza de la neoplasia quística. El pronóstico es excelente^{2,3}.

Neoplasia pseudopapilar sólida

Las NPS son neoplasias raras, de bajo grado de malignidad compuestas por células epiteliales monomórficas que forman estructuras sólidas y pseudopapilares. Con frecuencia presentan una hemorragia intraquística^{2,3}.

Predomina en mujeres jóvenes, situándose la edad media al diagnóstico en la 2ª-3ª década².

Se presentan como masas únicas con un tamaño medio de 8 a 10 cm, redondeado, bien delimitado y a menudo fluctuante. Al corte, se observan áreas sólidas lobuladas y zonas con mezcla de hemorragia, necrosis y degeneración quística².

Clínica y diagnóstico

Se puede presentar como dolor, masa, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia y pérdida de peso. Aún no teniendo criterios histológicos de comportamiento agresivo, como invasión perineural o vascular, o infiltración del parénquima circundante, pueden metastatizar².

En la TC aparecen como masas encapsuladas, bien circunscritas con áreas de tejido blando y focos necróticos; cuya cápsula es delgada y con realce. En un 30% de los pacientes se describe una calcificación periférica².

En la USE se observan masas hipocóicas bien definidas, que pueden ser sólidas, sólido-quísticas o quísticas. En algunos pacientes pueden observarse calcificaciones internas. Los niveles de CEA son bajos².

Tratamiento

Cuando se identifica, independientemente del estadio, debe considerarse la resección quirúrgica. Las NPS malignas pueden curarse cuando son completamente resecadas, y la supervivencia se prolonga incluso en presencia de enfermedad metastásica^{2,3}.

Importancia del análisis del líquido aspirado

En no pocas ocasiones las técnicas de imagen no son diagnósticas respecto a la lesión quística en estudio. El análisis del líquido quístico obtenido mediante punción puede contribuir de forma importante a la filiación de la lesión.

En primer lugar el análisis citológico puede determinar la naturaleza maligna de la lesión; si bien la sensibilidad para este hecho no sobrepasa el 50%.

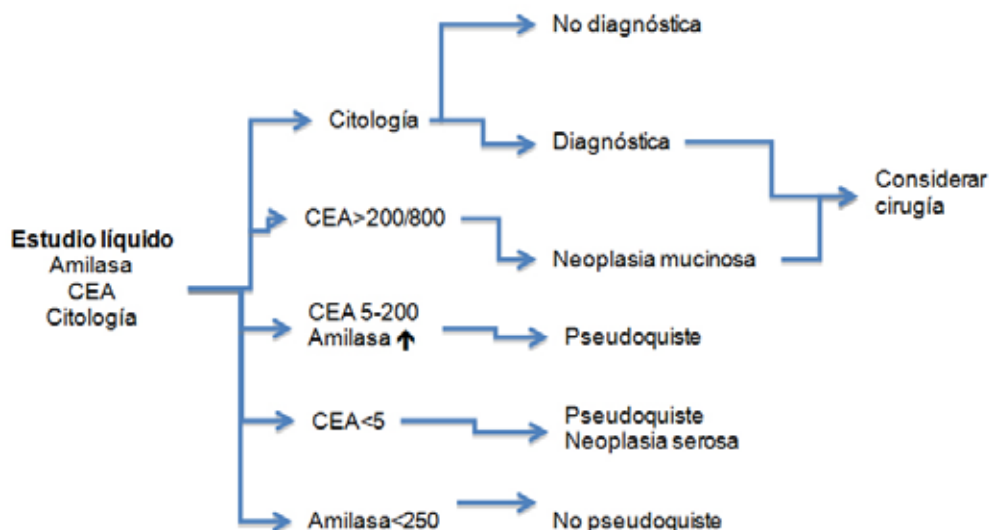


Figura 1 Algoritmo diagnóstico basado en el estudio del líquido aspirado. (Adaptado de Brugge. *Gastrointest Endosc* 2005 y Van der Waij. *Gastrointest Endosc* 2005).

La determinación de niveles de amilasa (U/L), CEA (ng/ml) y CA19.9 (U/ml) en el fluido del quiste ayuda a distinguir entre las diferentes LQP. El uso de puntos de corte proporciona una gran ayuda diagnóstica. En una revisión de Van der Waij⁷ que incluye 12 estudios y 450 pacientes se establece que niveles de CEA superiores a 800 sugieren una NQM con un 98% de especificidad. Asimismo niveles de CEA inferiores a 5 o de CA19.9 inferiores a 37 sugieren una NQS o un pseudoquiste con un 95% de especificidad. Niveles de amilasa inferiores a 250 excluyen virtualmente la presencia de pseudoquiste.

En otro estudio de Brugge⁶, usan el punto de corte de 192 ng/ml de CEA para diferenciar entre lesiones mucinosas y no mucinosas, con una especificidad del 83,6% para detectar las mucinosas. La combinación de la morfología, la citología y el nivel de CEA, presenta mayor sensibilidad que el valor aislado de CEA (91% de sensibilidad respecto al 75%) para la distinción entre lesiones mucinosas y no mucinosas.

Debe insistirse en que el nivel de CEA no es predictivo de malignidad, sino que su presencia nos indica la naturaleza mucinosa de la lesión quística^{3,7,8}.

En la **figura 1** se muestra un algoritmo diagnóstico basado en los niveles de CEA⁸.

Algoritmo diagnóstico y seguimiento ante una neoplasia quística pancreática

El incremento de la prevalencia de las LQP ha aumentado la necesidad de un diagnóstico preoperatorio preciso. La TC y la RNM son técnicas diagnósticas que proporcionan información importante sobre la pared, el conducto pancreático y la presencia de lesiones asociadas. Sin embargo, ambas carecen de adecuada precisión en la caracterización última de las LQP¹.

La USE es considerada por numerosos autores una técnica de imagen superior por su contribución a la caracterización de los quistes, por la capacidad de detectar comunicación con el conducto pancreático y la presencia de nódulos murales y por la posibilidad de aspirar fluido del quiste para citología y análisis bioquímico. Presenta una sensibilidad y especificidad del 75,6 y 73,7%, respectivamente, frente a la TC (48,3 y 78,9%) y la RNM (34 y 100%); haciéndose estas diferencias más patentes en el análisis de quistes menores de 3 cm¹.

Pese a lo comentado, incluso entre ultrasonografistas expertos, existe una baja concordancia para distinguir entre lesiones neoplásicas o no neoplásicas, salvo en el caso de los NQS, y en concreto del cistoadenoma seroso¹².

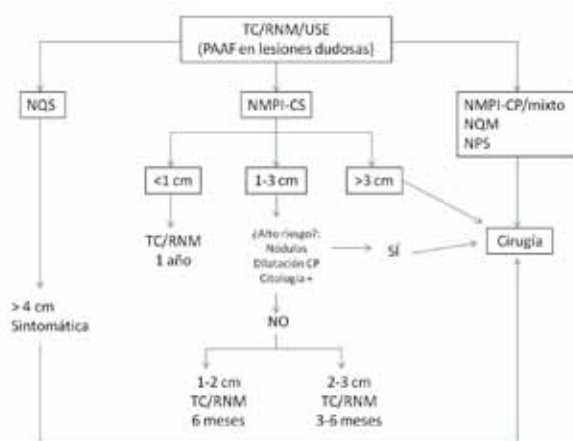


Figura 2 Algoritmo de manejo y seguimiento en NQP. (CP: conducto pancreático). (Adaptado de Tanaka et al. *Pancreatology* 2006).

Si bien en la mayoría de lesiones está indicado el tratamiento quirúrgico, puede optarse por seguimiento con técnicas de imagen en casos de NMPI-CS menores de 3 cm sin citología de malignidad y que no presenten nódulos ni dilatación del conducto pancreático. Dichas revisiones se realizarán en intervalos comprendidos entre 3 y 12 meses según el esquema de Tanaka et al¹³.

En la [figura 2](#) se presenta un algoritmo de manejo y de seguimiento de estas lesiones⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khashab MA, Kim K, Lennon AM, et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. *Pancreas* 2013; 42(4): 717-21.
2. Yoon WJ, Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(1): 103-18.
3. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(10): 2339-49.
4. Brugge WR. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(6): 698-707.
5. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12(3): 183-97.
6. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126(5): 1330-6.
7. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3): 383-9.
8. Brugge WR. Should all pancreatic cystic lesions be resected? Cyst-fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc. United States*; 2005: 390-1.
9. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6(1-2): 17-32.
10. DiMaio CJ, DeWitt JM, Brugge WR. Ablation of pancreatic cystic lesions: the use of multiple endoscopic ultrasound-guided ethanol lavage sessions. *Pancreas* 2011; 40(5): 664-8.
11. hang WY, Li ZS, Jin ZD. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation therapy for tumors. *World J Gastroenterol* 2013; 19(22): 3397-403.
12. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(1): 59-64.
13. Maimone S, Agrawal D, Pollack MJ, et al. Variability in measurements of pancreatic cyst size among EUS, CT, and magnetic resonance imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(6): 945-50.