

Neoplasias quísticas del páncreas: Análisis descriptivo y factores predictivos de malignidad

Ana C. Adet Caldelari

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesis Doctoral
Facultad de Medicina



**NEOPLASIAS QUÍSTICAS DEL
PÁNCREAS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO
Y FACTORES PREDICTIVOS DE
MALIGNIDAD**

Tesis presentada por Ana C. Adet Caldelari
para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores: Salvador Navarro Colas
Antoni Castells i Garangou

Tutor: Faust Feu Caballé

Barcelona 2010

AGRADECIMIENTOS

A Salvador Navarro, por haber hecho posible esta tesis doctoral. Por transmitirme su entusiasmo por el páncreas, además de brindarme su amistad y consejos profesionales y personales; que me ayudaron a crecer como médico y persona.

A Toni Castells, por su sentido común, practicidad y por estar siempre dispuesto a ayudarme.

A Faust Feu, que desde el primer día ha estado dispuesto a enseñarme, ayudarme y brindarme su apoyo incondicional. Nunca podré agradecerle todo lo que ha hecho por mi.

A Ignasi Elizalde, con el que compartí almuerzos, charlas y quién me ayudó en muchas ocasiones.

Al resto del Servicio de Gastroenterología, Josep María Piqué, Julià Panés, Micky Sans, Eva Vaquero y Elena Ricart, es un placer haberlos conocido y trabajar con ustedes.

A mis amigos y compañeros de trabajo, Alex Blasco, Francisco Rodríguez, Alfredo Mata, Francesc Balaguer, Antonio Soriano, Mireia Peñalva, María Pellisé, Juan Gonzáles-Abraldes, Victoria Gonzalo, Oriol Sendino, Montserrat Aceituno, Teresa Ocaña, Marta Martín, Alex Forner y Juan Turnes. Con ellos he compartido grandes momentos dentro y fuera del hospital y son los responsables de que mi estancia se prolongara.

A todo el personal del Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, especialmente a las enfermeras y auxiliares de la sala de Gastro (G074) que desde el primer día estuvieron dispuestos a enseñarme y ayudarme.

A Josep María Bordas, a quien admiro, y es un ejemplo a seguir. Siempre me acogió y enseñó con paciencia y cariño.

A Josep Llach, quien siempre me ha brindado su amistad, ayuda y apoyo.

A resto del personal de endoscopia, enfermeras (turno mañana y tarde), auxiliares, secretarias y médicos, con los que he compartido horas de trabajo y mucho más.

A Maite Güeto, mi primer contacto con el Clinic, desde el primer mail desde Argentina y hasta la actualidad, siempre ha estado dispuesta a ayudarme.

A Diana, por su simpatía, buena predisposición y hacer que todo sea más fácil y agradable.

A Mercé de Pablo, alguien muy especial, me brindó su amistad, su casa y su familia. Y junto a Joaquim, Xavi y Albert me ofrecieron calor familiar.

A Miquel Sanz y José Manuel Flores, con quienes he compartido charlas y buenos momentos, y me han ayudado mucho a lo largo de estos años.

A mis nuevos compañeros de trabajo del Hospital Municipal de Badalona. Especialmente a Carmen Larios, María Dolores Vitoria, Helena Masnou y a todo el servicio de anestesia, gracias a ellos fue más fácil el día a día.

A mis amigos de "Barcelona", Oliva Hernández, Carlos de la Garza, Marlene Domínguez, Eugenia Baccaro, Pablo Rubinstein, Feli Bullo, Andrea Di Biasio y Polo Conde. Por ellos el tiempo que pase aquí valió la pena.

A mis compañeros del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires, quienes fueron los primeros en enseñarme y guiarme en el mundo de la Gastroenterología.

A todos mis amigos de Argentina que a pesar de la distancia siempre me han ayudado y se han esforzado por mantener nuestra amistad.

A Roque Córdoba, que siempre fue un referente como médico y persona.

A mi abuela (la mejor de la familia), a todos mis Tíos y primos que siempre se han alegrado de mis logros y me han apoyado en los malos momentos.

A Norma por cuidar de mis hermanos y de mi, y que a pesar del tiempo seguimos siendo sus “chiquitos”.

A Marta, Mario, Diego y Javier, mi segunda familia.

A mis hermanos Fernando y César, y a Alejandra y mi sobrina Catalina, sin ellos no hubiera podido llegar hasta aquí. Siempre me han ayudado y sustituido en mi rol de hija, cuidando y controlando a los “viejos”.

A mis Padres, por su apoyo incondicional y por darme algo para toda la vida, las herramientas para llegar hasta aquí y para continuar.

A los pacientes, por quienes todo esfuerzo merece la pena.

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

1. Adet A, Miquel R, Bombi JA, Gines A, Fernández-Esparrach G, De Juan C, Ayuso JR, Maurel J, Castells A, Fernández-Cruz L, Navarro S. Incidencia y características de las neoplasias quísticas pancreáticas. Gastroenterol Hepatol 2010 (en prensa).
2. Ana C. Adet Caldelari, Rosa Miquel, Josep Antoni Bombi, Àngels Ginés, Gloria Fernández-Esparrach, Juan Ramón Ayuso, Joan Maurel, Faust Feu, Antoni Castells, Laureano Fernández-Cruz, Salvador Navarro. Factores predictivos de malignidad en la neoplasia mucinosa papilar intraductal de páncreas. Medicina Clínica (Barc) (en proceso de evaluación).

COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Adet Caldelari A, Miquel R, Bombi JA, Ginés A, Fernandez- Esparrach G, de Juan C, Ayuso JR, Maurel J, Fernández- Cruz L, Navarro S. Incidencia y Características de los tumores quísticos del páncreas. XII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid. 12-13 de marzo de 2009. (Gastroenterol Hepatol 2009;32:238). Doi: 10.1016/j. gastrohep.2009.01.129.
2. Adet Caldelari AC, Miquel R, Bombi JA, Ginés A, Fernández-Esparrach G, De Juan C, Ayuso JR, Maurel J, Fernández-Cruz L, Navarro S. Incidencia y características de los tumores quísticos del páncreas. XI Reunión del Club Español Biliopancreático. Vitoria 22 al 24 de Octubre de 2009.

3. Adet Caldelari AC, Miquel R, Bombi JA, Ginés A, Fernández- Esparrach G, De Juan C, Ayuso JR, Maurel J, Fernández-Cruz L, Navarro S. Análisis descriptivo y de factores predictivos de malignidad de la neoplasia papilar mucinosa intraductal. XI Reunión del Club Español Biliopancreático. Vitoria. 22-24 de octubre de 2009.

ÍNDICE

Agradecimientos	2
Publicaciones relacionadas con la tesis	5
Índice	7
Abreviaciones	9
1. Introducción	10
1.1. Anatomía	12
1.2. Técnicas diagnósticas	15
1.2.1. Ultrasonografía abdominal	15
1.2.2. Tomografía computadorizada abdominal	16
1.2.3. Resonancia magnética abdominal	16
1.2.4. Tomografía por emisión de positrones	17
1.2.5. Ultrasonografía endoscópica	18
1.2.6. Ultrasonografía endoscópica + punción aspiración con aguja fina	19
1.2.7. Ultrasonografía intraductal	20
1.2.8. Colangio-pancreatografía retrograda endoscópica	21
1.2.9. Citología	21
1.2.10. Estudio bioquímico del material obtenido por PAAF	22
1.3. Patologías pancreáticas	23
1.3.1. Pancreatitis aguda y crónica	23
1.3.2. Neoplasias pancreáticas	26
1.3.2.1. Carcinogénesis pancreática	29
1.3.3. Tumores sólidos pancreáticos	32
1.3.3.1. Cáncer de páncreas	32
1.3.3.2. Carcinoma de células acinares	37
1.3.3.3. Neoplasia sólidaseudopapilar	38
1.3.4. Lesiones quísticas	38
1.3.4.1. Seudoquiste	39
1.3.4.2. Neoplasias quísticas	42
1.3.4.2.1. Características diferenciales de las neoplasias quísticas	44
1.3.4.2.1.1. Cistoadenoma serosos	44
1.3.4.2.1.2. Neoplasia mucinosa quística	47

1.3.4.2.1.3. Neoplasia mucinosa papilar intraductal	51
1.3.4.3. Otras lesiones quísticas	68
1.3.4.3.1 Quiste congénito	68
1.3.4.3.2 Quiste linfoepitelial	68
2. Justificación y Objetivos	69
3. Pacientes y método	73
3.1. Pacientes	74
3.2. Cirugía	74
3.3. Seguimiento	74
3.4. Análisis estadístico	75
4. Resultados	76
4.1. Características globales de los pacientes	77
4.1.1. Características de los pacientes con cistoadenoma seroso	79
4.1.2. Características de los pacientes con neoplasia mucinosa quística	79
4.1.3. Características de los pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal	80
4.2. Identificación de los factores predictivos de malignidad en la neoplasia mucinosa papilar intraductal	82
4.3. Supervivencia de los pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal	85
5. Discusión	88
6. Resumen de los resultados	96
7. Conclusiones	99
8. Bibliografía	102

ABREVIACIONES

CA 19.9: antígeno carbohidrato 19.9

CEA: antígeno carcinoembrionario

CIS: carcinoma "in situ"

CPRM: colangio-pancreatografía por resonancia magnética

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CS: cistoadenoma seroso

FDG: fluorodesoxiglucosa

NQ: neoplasia quística

NMQ: neoplasia mucinosa quística

NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal

OMS: Organización mundial de la salud

PAAF: punción aspiración con aguja fina

PET: tomografía por emisión de positrones

RM: resonancia magnética

TC: tomografía computarizada

US: ultrasonografía

USE: ultrasonografía endoscópica

USID: ultrasonografía intraductal

1. INTRODUCCIÓN

El páncreas fue uno de los últimos órganos abdominales que recibió la atención por parte de anatomistas, fisiólogos, médicos y cirujanos^{1,2}. En principio, en el Talmud, escrito entre el año 200 a. de C. y el 200 de nuestra era, se le llamó “dedo del hígado”. Galeno le dio su actual nombre (aunque posiblemente el término se debería atribuir a Ruphos², hacia el año 100 de nuestra era) y pensaba que el páncreas servía para soportar y proteger a los vasos sanguíneos. Vesalio consideró que este órgano era una almohadilla para el estómago. Se dispuso de poca información más hasta la descripción realizada por Charles Estienne en 1545. Wirsung observó los conductos pancreáticos en el hombre en 1642 y De Graaf descubrió la secreción pancreática gracias a una fístula pancreática en perros en 1664. La acción digestiva de las secreciones pancreáticas fue descubierta casi 200 años después. Eberle en 1834, Purkinje y Pappenheim en 1836, y Valentin en 1844 observaron la emulsificación de las grasas, la actividad proteolítica y la digestión del almidón, respectivamente, por parte del jugo y los extractos pancreáticos. Posteriormente, Bernard demostró la acción digestiva del jugo pancreático sobre los azúcares, grasas y proteínas, utilizando las secreciones obtenidas de un preparado de fístula pancreática. Kuhne introdujo el término enzima y aisló la tripsina en 1876. El concepto de enzima llevó en poco tiempo a la identificación de la amilasa y la lipasa pancreática.

No fue hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando Paul Langerhans describió la estructura histológica. Heidenhain caracterizó los cambios posprandiales periódicos en la histología del páncreas canino. Observó que conforme las regiones granulares de las células desaparecen tras la ingesta se produce un incremento de la actividad enzimática en el jugo pancreático, y llegó a la

conclusión de que los gránulos contenían los precursores de las enzimas digestivas.

En 1788 apareció la primera publicación en la que se exponían los hallazgos autópsicos en un paciente diabético cuyo páncreas contenía abundantes cálculos en su interior. El conocimiento de los cambios que sufre el páncreas al afectarse por determinadas patologías no se desarrolló hasta 1878, en que Friedreich hizo la descripción anatómica de lo que hoy se conoce por pancreatitis crónica. Finalmente, once años más tarde, apareció la primera publicación en la que Reginald Fritz, patólogo de Boston, explicaba los cambios clínicos y anatomopatológicos de enfermos fallecidos de pancreatitis aguda grave, única forma de pancreatitis conocida en aquella época. Posteriormente, fue en 1912 cuando W. Kausck realizó la primera duodenopancreatectomía cefálica para el tratamiento del cáncer de páncreas, que fue perfeccionada por Allen O. Whipple en 1935. Casi veinte años más tarde Puestow y Gillesby describieron la pancreaticoyeyunostomía como tratamiento derivativo de la pancreatitis crónica.

1.1. ANATOMÍA

El páncreas es una glándula blanda, aplanada y alargada de 12-20 cm de longitud^{3,4}, y 70-110 g de peso. El páncreas está recubierto por un tejido conjuntivo fino, pero no tiene una cápsula verdadera. La cabeza se encuentra por detrás del peritoneo de la pared abdominal posterior y muestra una estructura lobular, se sitúa a la derecha y está rodeada por la segunda y tercera curvas del duodeno. La superficie anterior de la cabeza del páncreas es adyacente al píloro, la primera porción del duodeno y al colon transverso. La

superficie posterior protruye sobre el hilio y el margen medial del riñón derecho, la vena cava inferior y los vasos renales derechos, la vena gonadal derecha y el pilar derecho del diafragma (figura 1).

El cuello, el cuerpo y la cola del páncreas se disponen de forma oblicua en la parte posterior del abdomen, y la cola se extiende hasta la superficie gástrica del bazo. El cuello del páncreas es una parte constreñida de la glándula, que se extiende desde la cabeza del mismo hacia la izquierda, uniendo la cabeza con el cuerpo del páncreas. Mide 1,5-2 cm de ancho. Posterior al cuello del páncreas se localiza la confluencia de la vena porta con las venas mesentérica superior y esplénica. En su parte anterior está cubierto en parte por el píloro y el peritoneo del epiplón menor. El cuello se extiende hacia la derecha hasta alcanzar la arteria pancreaticoduodenal anterosuperior originada en la arteria gastroduodenal.

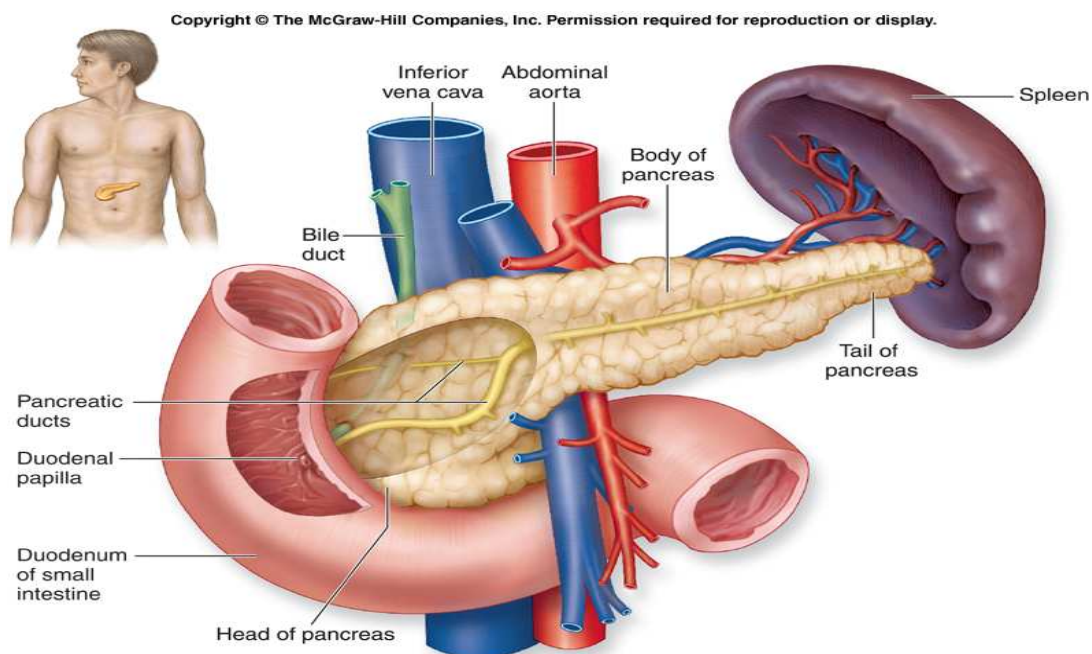
El cuerpo del páncreas se dirige hacia la izquierda por delante de la aorta. Es retroperitoneal y se mantiene contra la aorta por el peritoneo del epiplón menor. La superficie anterior del cuerpo está revestida por peritoneo de la bolsa epiploica, que separa el estómago del páncreas. El cuerpo se dirige lateralmente para continuarse con la cola del páncreas sin un punto de unión definido. La cola es relativamente móvil y llega al hilio esplénico.

El extremo distal del conducto colédoco, el duodeno y la cabeza del páncreas forman una unidad. El conducto colédoco se localiza a la derecha de la arteria gastroduodenal en la pared duodenal posterior; atraviesa la cabeza del páncreas, en general paralelo al conducto pancreático principal, una cierta distancia antes de llegar a la papila duodenal.

El conducto pancreático principal o de Wirsung empieza cerca de la cola del páncreas. Se forma a partir de los conductillos anastomosados que drenan los lóbulos de la glándula. Se dirige de izquierda a derecha y va aumentando de calibre por conductos adicionales. El calibre del conducto principal oscila entre 3,1 y 4,8 mm en la cabeza y se reduce hasta 0,9-2,4 mm en la cola. En general se aceptan unos límites normales específicos del diámetro del conducto pancreático en la cabeza (4-5mm), el cuerpo (3-4 mm) y la cola (2-3 mm)⁵.

La relación entre el conducto colédoco y el conducto de Wirsung en la papila es compleja. Los conductos pueden desembocar de forma separada en la ampolla y tener un tabique entre ellos o bien hacerlo a través de un conducto común.

Figura 1. Localización y relaciones anatómicas del páncreas



1.2. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El avance más importante en el diagnóstico de las enfermedades pancreáticas se consiguió con el desarrollo de las técnicas de imagen (ultrasonografía abdominal, colangiopancreatografía retrograda endoscópica, tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonografía endoscópica y la punción aspirativa guiada a través de alguna de estas técnicas). Con ello se ha conseguido llegar al diagnóstico de formas menos graves de pancreatitis aguda y poder conocer tempranamente las posibles complicaciones que pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad, alcanzar el diagnóstico de la pancreatitis crónica y de los tumores de páncreas, así como conseguir un adecuado estudio de extensión en esta última patología, para poder plantear con eficacia el tratamiento quirúrgico⁶.

1.2.1. Ultrasonografía (US) abdominal. Dado que algunos pacientes con patologías del páncreas se manifiestan con ictericia obstructiva, la US es una técnica de imagen no invasiva a la que se tiene fácil acceso y que suele ser utilizada como método de exploración inicial en el diagnóstico. Es muy precisa para definir la dilatación de la vía biliar, el nivel de la obstrucción y su causa, aunque tiene el inconveniente de que sólo permite detectar lesiones de un tamaño igual o superior a 2 cm de diámetro. La sensibilidad para la detección de cáncer pancreático oscila entre el 72 y el 98%, y la especificidad supera el 90%⁷.

Es una técnica operador dependiente y presenta limitaciones para la visualización del páncreas, debido a que la presencia de aire del intestino disminuye su sensibilidad para visualizar y caracterizar las lesiones pancreáticas.

1.2.2. Tomografía computarizada (TC) abdominal. Esta técnica detecta las lesiones del páncreas y también su extensión local y a distancia, incluida las adenopatías y las metástasis hepáticas. La sensibilidad de la TC está relacionada con el tamaño de la lesión, siendo de alrededor del 65% para tumores inferiores a 1,5 cm y del 100% para tumores superiores a 1,5 cm⁸⁻¹⁰.

Los criterios actuales en la TC para determinar el carácter irreseccable de un tumor pancreático son los siguientes: 1) enfermedad alejada del páncreas (por ejemplo, hígado, peritoneo); 2) infiltración por contigüidad de órganos adyacentes (distintos del duodeno o el colédoco), como estómago, bazo o colon, y 3) atrapamiento arterial (tronco celíaco o arteria mesentérica superior) u oclusión venosa (venas porta o mesentérica superior)¹¹⁻¹³.

El contraste intravenoso permite distinguir los pseudoquistes de las neoplasias quísticas y es útil para localizar el tumor, describir el tamaño, la comunicación o dilatación el conducto pancreático principal, la presencia de nódulos y diferenciar neoplasias quísticas benignas de malignas.

1.2.3. Resonancia magnética (RM) abdominal. Se utiliza cada vez más para la valoración de los tumores pancreáticos y muchos grupos han demostrado resultados parecidos a los obtenidos con la TC^{14,15}. En un estudio, la detección del tumor pancreático se consiguió en el 90% de los pacientes con la RM frente al 76% con la TC helicoidal¹⁴.

Combinada con la colangio-pancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es muy útil para el diagnóstico y caracterización de las lesiones quísticas pancreáticas. Comparada con otras técnicas de imagen, sólo puede competir con la USE en la habilidad para obtener imágenes de calidad, no sólo del parénquima pancreático, sino también de los conductos biliares y

pancreáticos^{16,17}. Es muy útil para visualizar la presencia de nódulos murales y la extensión de las lesiones quísticas.

La sensibilidad de la CPRM para la detección de dilataciones y estenosis de los conductos biliares y pancreáticos oscila entre el 93 y el 100%¹⁸.

A diferencia de la TC, la RM no implica irradiar al paciente y utiliza un contraste no yodado, de forma que la toxicidad renal es infrecuente. Las limitaciones de la RM guardan relación con su coste y disponibilidad.

1.2.4. Tomografía por emisión de positrones (PET). Es una técnica incruenta que permite obtener información más metabólica que morfológica sobre los tumores. Este método diagnóstico se basa en el mayor consumo de glucosa por las células tumorales que en el parénquima pancreático normal. El análogo radiactivo de glucosa fluorodesoxiglucosa F¹⁸ (FDG) se administra por vía intravenosa, tras lo cual se detecta la captación de FDG por el tomógrafo de la PET. El páncreas normal no se suele visualizar con la FDG-PET, mientras que el carcinoma de páncreas aparece como una zona focal de aumento de captación en el lecho pancreático. Las metástasis hepáticas aparecen como “puntos calientes” dentro del hígado.

Los datos sugieren que la PET puede resultar útil en la valoración de los tumores quísticos pancreáticos. Esta modalidad detecta la actividad metabólica dentro de los quistes de páncreas, que se considera relacionada con la presencia o ausencia de malignidad. Un estudio italiano sobre 56 tumores quísticos benignos y malignos demostró que la PET tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97% para detectar las neoplasias malignas¹⁹. Aunque la PET no se utiliza todavía con frecuencia para valorar las neoplasias pancreáticas quísticas, puede tener utilidad en el seguimiento posquirúrgico de

los quistes pancreáticos, para valorar la recidiva del tumor tras la resección y la respuesta del tumor ante la quimiorradioterapia neoadyuvante, algo que puede modificar el manejo clínico.

1.2.5. Ultrasonografía endoscópica (USE). La USE permite un estudio detallado del parénquima pancreático, de los conductos y de las estructuras vecinas. Ante la sospecha de un cáncer de páncreas, la excelente capacidad de la USE para detectar una masa hipoecoica focal, hace que haya ido reemplazando a la CPRE. La sensibilidad de la USE en el diagnóstico del cáncer de páncreas es superior al 95% incluyendo tumores con un diámetro de 2 cm o inferior, y con un valor predictivo negativo superior también al 95%.

La ecoendoscopia ha sido poco evaluada en el diagnóstico de la pancreatitis aguda, aunque tiene un gran interés a la hora de averiguar la etiología de la enfermedad.

Esta técnica, complementaria a la TC y RM, permite una caracterización detallada de la pared de los quistes e identificar estructuras finas, como tabiques o papilas. En general, los quistes de páncreas son estructuras anecoicas que contrastan con la ecogenicidad del parénquima pancreático, por lo que habitualmente son sencillas de visualizar mediante USE. La ventaja de ésta con respecto a otras técnicas de imagen es la proximidad anatómica a la región biliopancreática, lo que permite visualizar la lesión intrapancreática y determinar con gran fiabilidad las características del resto del parénquima, así como la relación de éste con la lesión. La USE es la técnica más eficaz en la descripción de las características morfológicas de los tumores quísticos: diámetro y morfología (presencia de septos, irregularidades y grosor de la pared y contenido del quiste), con unas cifras que oscilan entre el 92 y el 96%.

Incluso cuando los tumores tienen un tamaño inferior a 2 cm, la eficacia de la USE es del 82-91%⁶⁴, muy superior a la de la TC, la US y la RM^{16,20}.

Koito et al¹⁶ describieron 6 patrones morfológicos ecográficos de los quistes solitarios de páncreas. Según estos autores, cuando el aspecto es microquístico, siempre se trata de un cistoadenoma seroso. Contrariamente, cuando el quiste presenta unas paredes gruesas o con protrusiones hacia el interior del quiste, o tabiques gruesos en su interior, siempre se trata de un cistoadenoma mucinoso, degenerado o no. Además, se ha demostrado que la correlación entre las características de las lesiones quísticas por USE y los hallazgos macroscópicos tras una cirugía es muy elevada²¹.

Las limitaciones de la USE en la identificación y localización de la lesión suelen relacionarse con la presencia de lesiones de gran tamaño que escapan al campo de visión del aparato, y con el antecedente de cirugía gastrointestinal previa o estenosis (pilórica o duodenal) que impide el acceso a la segunda porción duodenal, región donde se debe colocar el extremo del ecoendoscopio para explorar el proceso uncinado y la cabeza del páncreas.

Sin embargo, y a pesar de la calidad de la información que proporciona la USE, hasta en un 14% de los casos no es posible establecer la naturaleza del quiste²², siendo aquí donde la USE-PAAF puede ser útil.

1.2.6. USE- PAAF. En presencia de una masa pancreática y ante la sospecha de que se trate de un cáncer de páncreas, se han desarrollado técnicas de PAAF en tiempo real, guiada mediante TC, US o USE. Los niveles de precisión de la citología obtenida a través de PAAF guiada por US varían entre el 55 y el 95%, alcanzando en la mayoría de estudios una especificidad del 100% con ausencia de falsos positivos. La punción dirigida por USE proporciona una

sensibilidad entre el 85-95% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de tumores malignos. La aguja guiada por USE recorre un trayecto mucho más corto que las guiadas mediante US o TC, son de un diámetro menor y tienen un mejor acceso a las masas intrapancreáticas de pequeño tamaño.

En el caso de las lesiones quísticas, el contenido del quiste (moco, detritos, etc) puede dificultar la aspiración por obstruir la aguja. Se debe intentar siempre aspirar todo el fluido del quiste para evitar infecciones, que es otra de las complicaciones más frecuentes, por lo que se recomienda realizar profilaxis antibiótica²³. Se considera que la PAAF está indicada ante una lesión quística de naturaleza no aclarada por las técnicas de imagen²⁴ y especialmente en las lesiones macroquísticas de aspecto inespecífico, en las que no es posible el diagnóstico diferencial entre un cistoadenoma mucinoso, uno seroso macroquístico o un pseudoquiste²⁵.

1.2.7. Ultrasonografía intraductal (USID). Recientemente se ha investigado la utilidad clínica de la USID^{26,27}. Al utilizar frecuencias más altas que la USE, la USID puede obtener imágenes más precisas de las lesiones situadas en las proximidades del conducto principal, aunque, como contrapartida, no puede explorar adecuadamente lesiones alejadas del conducto principal más de 30 mm. Además, la introducción de la sonda en el interior del conducto pancreático hace que la exploración sea más invasiva que la USE y, aunque no se han descrito casos de pancreatitis, se ha documentado un aumento de las amilasas hasta en un 10% de los casos²⁶. La presencia de lesiones que protruyen más de 3-4 mm en el interior del conducto (y que corresponden histopatológicamente a proyecciones papilares de la pared) se considera criterio de malignidad y, utilizando este criterio, la combinación de

pancreatoscopia y USID tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 82% en la diferenciación de malignidad y benignidad²⁸. La precisión de la USID para diagnosticar estas lesiones (100%) es superior a la de la US, TC y USE (29%, 21% y 86%, respectivamente)^{29,30}.

1.2.8. Colangio-pancreatografía retrograda endoscópica (CPRE). Ha sido uno de los métodos que más han contribuido, hasta muy recientemente, al diagnóstico y al manejo de las lesiones pancreáticas. Permite visualizar tanto la vía biliar como el conducto pancreático. Se ha observado que la CPRE puede llegar a alcanzar una sensibilidad del 92% con una especificidad del 96% y una precisión diagnóstica del 93%^{7,31}, variando según el tipo de lesión.

En los casos de las neoplasias quísticas es muy sensible para visualizar la comunicación entre el conducto pancreático principal y la lesión quística^{32,33}, y permite obtener muestras de biopsias mediante cepillado. Puede visualizar una papila patológica con salida de mucina (“ojo de pez”)³⁴, lo que permitiría el diagnóstico de NMPI (patognomónico). La CPRE es una buena herramienta para el diagnóstico de las neoplasias quísticas, pero no se recomienda de forma rutinaria debido a sus complicaciones, como por ejemplo la pancreatitis post CPRE, y a que el diagnóstico de las neoplasias se puede realizar con otras técnicas menos invasivas.

1.2.9. Citología. Los resultados de la citología obtenida por USE-PAAF varían según los centros, con una sensibilidad que oscila entre el 50% y el 97%. La variabilidad de estos resultados se debe a varios motivos: a) diferencias en la interpretación del material aspirado por parte del citólogo; b) la obtención de material en escasa cantidad en las lesiones benignas da lugar a numerosos

falso negativos, y c) el tamaño del tumor condiciona la calidad del material, que es superior cuanto mayor es su tamaño.

En el caso de tumores quísticos, el análisis citológico del líquido obtenido de la cavidad quística permite un diagnóstico de aproximación a la variedad de tumor quístico pancreático.

1.2.10. Estudio bioquímico del material obtenido por PAAF. En las lesiones quísticas, además del estudio citológico de material obtenido por USE-PAAF, se puede realizar un análisis bioquímico, con el fin de determinar los niveles de amilasa y de marcadores tumorales como CA19.9, CEA, CA125 y CA72-4.

El estudio de los niveles de amilasa en el líquido aspirado de las lesiones quísticas es rutinario. Está elevado en los pseudoquistes y en las lesiones mucinosas, y disminuido en las lesiones serosas.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) puede ser útil para diferenciar lesiones mucinosas (niveles elevados) de las serosas (niveles bajos)^{23,35,36}. En un estudio, Brugge et al³⁷ demuestran que una concentración de CEA superior a 192 ng/ml en el líquido del quiste permite la diferenciación entre quistes mucinosos y no mucinosos con una sensibilidad de 75% y especificidad de 84%^{8,38}. El análisis bioquímico de los niveles de CEA, junto con el de amilasa, debería ser rutinario. Pero si el material obtenido es escaso (quistes pequeños o líquido muy viscoso), se aconseja obtener primero el nivel de CEA mediante citología y sólo determinar los niveles de amilasa si el líquido obtenido es suficiente para el análisis, debido a que los niveles de CEA son más específicos⁸.

El CA-19.9 es menos útil en el diagnóstico de estos tumores, ya que se encuentra aumentado con frecuencia en procesos inflamatorios, por lo que

tampoco es específico de malignidad³⁸. En cuanto al CA-72.4 y CA-15.3, se trata de marcadores que pueden ser útiles en la diferenciación entre cistoadenomas mucinosos y serosos, ya que los valores suelen ser muy bajos en los quistes serosos y pseudoquistes con respecto a los cistoadenomas mucinosos^{25,39}.

1.3. PATOLOGÍA PANCREÁTICA

Diversas enfermedades pueden afectar al páncreas, entre las que descartan los procesos inflamatorios como la pancreatitis aguda y crónica, y las distintas neoplasias correspondientes a las tres líneas de diferenciación epitelial existentes en el páncreas (células acinares, ductales y endocrinas).

1.3.1. Pancreatitis aguda y crónica

Los procesos inflamatorios del páncreas están desencadenados por distintos factores etiológicos, la mayoría de los cuales pueden dar lugar tanto a pancreatitis aguda como a pancreatitis crónica. La primera se caracteriza por evolucionar hacia la “restitutio ad integrum”, en el caso de que no sea mortal y una vez desaparecido el factor etiológico. La pancreatitis crónica es un proceso que evoluciona a lo largo de un tiempo más o menos prolongado hacia una disminución progresiva de la función pancreática, tanto exocrina como endocrina, aunque desaparezca la causa que lo originó^{40,41}.

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con afectación variable de otros tejidos regionales y sistemas orgánicos alejados. Entre el 0,15% y el 1,5% de los diagnósticos de los pacientes atendidos en los servicios de urgencia de un hospital corresponden a pancreatitis aguda. En

España, esta cifra se sitúa entre el 0,2% y el 0,6%, suponiendo del 0,7% al 4% de los ingresos hospitalarios. En la mayoría de los casos, la pancreatitis aguda tiene un inicio brusco, caracterizado por dolor en el tercio superior del abdomen, y se asocia a una serie de signos que van desde malestar abdominal inespecífico hasta signos de peritonitis. Frecuentemente, se acompaña de vómitos, fiebre, taquicardia, leucocitosis y elevación de enzimas pancreáticas en el suero y/o orina. Aproximadamente el 80% de los episodios son leves, y la norma es la recuperación de la forma y función normales del páncreas tras la recuperación. Un 20% de los casos son graves y se asocian a necrosis del páncreas, insuficiencia orgánica o ambos. Entre una cuarta parte y un tercio de los pacientes con pancreatitis grave fallecen por la enfermedad, lo que supone una mortalidad global del 2%-10%⁴².

La pancreatitis crónica se caracteriza y define por una lesión irreversible del páncreas con evidencia histológica de inflamación, fibrosis y destrucción del tejido exocrino (células acinares) y endocrino (islotos de Langerhans). La definición de la pancreatitis crónica en función de las alteraciones histológicas nunca ha resultado útil a los clínicos, dada la dificultad para obtener tejido pancreático. Por ello, se han propuesto una serie de definiciones adicionales basadas en las técnicas radiológicas disponibles (US, TC y CPRE)⁴³, y que permiten establecer no tan solo el diagnóstico sino también la gravedad de la enfermedad. Las propuestas posteriores para definir y clasificar la pancreatitis crónica reconocen la importancia de la etiología, la dificultad para obtener tejido pancreático y la falta de sensibilidad de las herramientas diagnósticas disponibles^{44,45}. Estos sistemas presentan algunas ventajas, porque tratan de clasificar la enfermedad de una forma más útil en clínica, tener en

consideración la etiología en la clasificación e incluir los avances tecnológicos (USE, CPRM, análisis genéticos), además de incorporar las lesiones funcionales y estructurales pancreáticas como criterios de estadificación.

Cualquiera que sea su etiología, la inflamación, fibrosis y progresiva destrucción del tejido pancreático son los responsables de la clínica de la pancreatitis crónica. El síntoma con el que se presenta más a menudo es el dolor, pero pueden aparecer otros síntomas en presencia o ausencia de dolor (tabla 1)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la pancreatitis crónica

Dolor abdominal	Ictericia
Esteatorrea	Colestasis
Pérdida de peso	Vómitos
Malnutrición	Ascitis
Diabetes mellitus y sus complicaciones:	Derrame pleural
Retinopatía	Hemorragia digestiva alta
Nefropatía	Cáncer de páncreas
Vasculopatía periférica	
Cardiopatía isquémica	

Su mortalidad global se sitúa entre el 28% y el 35%, pero la relacionada directamente con la pancreatitis crónica es del 13-20%^{46,47}. Un estudio multicéntrico⁴⁸ muestra que la supervivencia a los 10 y 20 años del diagnóstico es del 70% y 45%, respectivamente.

1.3.2. Neoplasias pancreáticas

En el páncreas se pueden encontrar tres tipos distintos de células epiteliales: 1) células acinares, que representan aproximadamente el 80% del volumen glandular; 2) células ductales, que corresponden al 10%-15%; y 3) células endocrinas (islotos de Langerhans), que suponen el 1%-2% del total.

Las distintas neoplasias del páncreas intentan imitar las tres líneas de diferenciación epitelial existentes en el páncreas. Más del 95% de las neoplasias malignas del páncreas se originan en los elementos exocrinos de la glándula (células acinares y ductales) y muestran características compatibles con adenocarcinoma ductales o sus variantes. Las neoplasias endocrinas representan sólo el 1%-2% de los tumores pancreáticos.

La terminología recomendada para el diagnóstico anatomopatológico de los tumores de páncreas exocrino es la clasificación de la OMS (tabla 2), basada en los hallazgos microscópicos básicos⁴⁹.

Tabla 2. Clasificación de la OMS de los tumores del páncreas exocrino

I- Neoplasias Benignos

Cistoadenoma seroso

Cistoadenoma mucinoso

Adenoma mucinoso papilar intraductal

Teratoma maduro

II- Neoplasias de potencial maligno incierto (*bordeline*)

Neoplasia mucinosa quística con displasia moderada

Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia moderada

Neoplasia sólidaseudopapilar

III- Neoplasias malignas

Displasia ductal grave/carcinoma *in situ*

Adenocarcinoma ductal

 Carcinoma mucinoso no quístico (coloide)

 Carcinoma de células en anillo de sello

 Carcinoma adenoescamoso

 Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

 Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclastico

 Carcinoma mixto ductal-endocrino

Cistoadenocarcinoma seroso

Cistoadenocarcinoma mucinoso

 No invasivo/ Invasivo

Carcinoma mucinoso papilar intraductal

 No invasivo/ Invasivo

Carcinoma de células acinares

 Cistoadenocarcinoma de células acinares

 Carcinoma mixto acinar-endocrino

Pancreatoblastoma

Carcinoma sólido-seudopapilar

La clasificación actual de la OMS incluye un grupo de lesiones denominadas de comportamiento biológico incierto o “bordeline”, lo que traduce la aceptación de la existencia de un grupo de neoplasias en las cuales no se dispone de datos suficientes para documentar de forma clara su pronóstico (tabla 3). La importancia de reconocer estas lesiones radica en que tumores de aspecto histológico benigno o no claramente maligno pueden presentar metástasis en su evolución y, por tanto, deben ser correctamente evaluados. En este tipo de tumores con riesgo de malignización se incluyen las neoplasias mucinosas quísticas y las neoplasias mucinosas papilares intraductales⁵⁰. Estas forman un grupo de sumo interés, pues un buen conocimiento de las mismas puede permitir al clínico anticiparse a la evolución hacia la malignización evitando la aparición de cáncer.

Tabla 3. Clasificación histológica de las neoplasias quísticas

<p>Neoplasias quísticas serosas</p> <p>Cistoadenoma seroso</p> <p>Cistoadenocarcinoma seroso</p>
<p>Neoplasias quísticas mucinosas</p> <p>Cistoadenoma mucinoso</p> <p>Cistoadenoma mucinoso con displasia moderada</p> <p>Cistoadenocarcinoma mucinoso</p> <p style="padding-left: 40px;">No Infiltrativo/Infiltrativo</p> <p>Adenoma mucinoso papilar intraductal</p> <p>Neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia moderada</p> <p>Carcinoma mucinoso papilar intraductal</p> <p style="padding-left: 40px;">No Infiltrativo/ Infiltrativo</p>

1.3.2.1. Carcinogénesis pancreática

Las tres categorías fundamentales de alteraciones genéticas descritas en la carcinogénesis pancreática son: 1) activación de oncogenes, 2) inactivación de genes supresores de tumores, y 3) defectos en los genes de reparación de los errores de replicación del ADN^{51,52}. Las mutaciones del gen *K-ras* son la principal alteración molecular del adenocarcinoma de páncreas y se halla presente en más del 90% de estos tumores. Los estudios sobre las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI) y las neoplasias mucinosas quísticas (NMQ) del páncreas han demostrado que la frecuencia de las mutaciones de *K-ras* se correlaciona con la extensión de la displasia microscópica dentro del tumor^{53,54}. Las evidencias sugieren que las mutaciones del gen *K-ras* puede ser un acontecimiento genético precoz en la carcinogénesis pancreática, pudiéndose detectar incluso en pacientes con pancreatitis crónica sin neoplasia franca⁵⁵.

La pérdida de función de varios genes supresores de tumores también se ha descrito en los tumores pancreáticos, sobre todo *CDKN2A/p16* (que está inactivada somáticamente en aproximadamente un 95% de los cánceres de páncreas), *p53* y *DPC4*⁵². La combinación de mutaciones *CDKN2A/p16* y *K-ras* es rara en otros tumores humanos y puede ser una especie de “firma” molecular del adenocarcinoma de páncreas^{56,57}.

Otro gen supresor de tumores implicado en la carcinogénesis pancreática es *DPC4*⁵⁸. Las evidencias actuales sugieren que este gen *DPC4* es un factor de transcripción clave implicado en la regulación de la expresión del TGFbeta y la consiguiente inhibición del crecimiento⁵⁹. Por tanto, la alteración de esta

molécula podría tener efectos importantes sobre la regulación del ciclo celular y la diferenciación celular.

Las mutaciones en los genes de reparación de los errores de replicación del ADN, como *MLH1* y *MSH2*, se han descrito hasta en el 4% de los tumores de páncreas⁶⁰. La pérdida de la función de estos genes de reparación se ha relacionado con algunas formas hereditarias de carcinoma de páncreas y puede explicar en parte el mayor riesgo de sufrir este tipo de cáncer en algunas familias con síndrome de Lynch⁶¹. En general, se encuentran múltiples combinaciones de mutaciones genéticas en los adenocarcinomas de páncreas y su incremento escalonado en la lesión precursora, PanIN (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*), apoya la idea de que el fenotipo maligno deriva, al menos en parte, de la acumulación a lo largo del tiempo de defectos genéticos⁶².

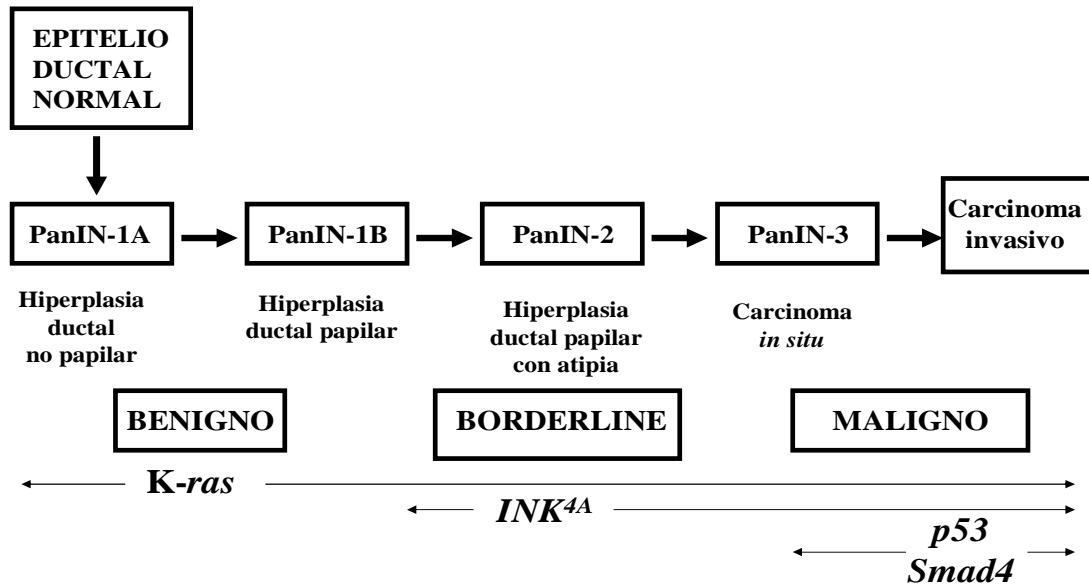
Al igual que en otros órganos, en el páncreas se ha descrito una secuencia de hiperplasia-displasia-carcinoma intraepitelial-carcinoma invasivo. Existen evidencias morfológicas, clínicas y moleculares de que una serie de lesiones del epitelio ductal del páncreas deben considerarse preneoplásicas y al conjunto de las cuales se ha descrito recientemente como PanIN⁶³ (tabla 4 y figura 2). Histológicamente es muy frecuente el hallazgo de hiperplasia y de displasia del epitelio en conductos intrapancreáticos del parénquima de la vecindad de un carcinoma invasivo, en comparación con biopsias del páncreas sin carcinoma^{64,65}. Desde el punto de vista clínico, existen publicaciones sobre pacientes que han desarrollado carcinoma invasor años después de detectarse lesiones ductales atípicas del páncreas⁶⁶. Estudios moleculares de las lesiones hiperplásicas y displásicas ductales han demostrado las mismas alteraciones

que en el carcinoma ductal infiltrante, apoyando la idea de que existe una progresión morfológica asociada a una progresión en las alteraciones genéticas^{67,68}.

Tabla 4. Clasificación de las lesiones ductales preneoplásicas (PanIN)

Nomenclatura recomendada	Definición	Sinónimos
PanIN-1 ^a	Lesiones epiteliales planas formadas por epitelio columnar alto con abundante mucina y núcleos pequeños basales	Metaplasia glandular pilórica, metaplasia de células goblet, hipertrofia mucinosa, lesión ductal plana sin atipia, hiperplasia mucinosa ductal, hiperplasia ductal plana, hipertrofia papilar no papilar
PanIN-1B	Arquitectura papilar micropapilar o pseudoestratificación basal, con iguales características celulares que el grupo anterior	Hiperplasia papilar, lesión ductal papilar sin atipia, hiperplasia ductal
PanIN-2	Lesiones mucinosas con arquitectura plana o papilar y con alteraciones citológicas (displasia): pérdida de la polaridad, superposición de núcleos, núcleos grandes, pseudoestratificación e hiperchromasia. Puede haber mitosis que deben ser no atípicas y basales	Hiperplasia atípica, lesión ductal papilar con atipia, displasia de bajo grado, displasia moderada
PanIN-3	Lesiones papilares o micropapilares. Puede haber estructuras cribiformes, gemación o profusión de pequeños grupos de células hacia la luz y necrosis luminal. Citológicamente presentan pérdida de la polaridad nuclear, células goblet distróficas, mitosis y núcleos irregulares con macronúcleo	Carcinoma "in situ", carcinoma intraductal, displasia de alto grado, displasia grave

Figura 2. Modelo de progresión de los tumores pancreáticos



1.3.3. Tumores sólidos pancreáticos

1.3.3.1. Cáncer de páncreas

En Europa, el cáncer de páncreas se encuentra en la undécima posición en incidencia en los hombres y en la novena en las mujeres, mientras que por lo que respecta a la mortalidad, éste ocupa la quinta posición tanto en hombres como en mujeres, indicando su agresividad. Dentro de la Unión Europea, España es uno de los países que presenta tasas de incidencia y mortalidad más bajas (alrededor de 5 por 100.000 habitantes y año), mientras que en Austria o Finlandia presentan tasas hasta dos veces superiores.

El cáncer de páncreas es muy raro antes de los 45 años, pero su frecuencia aumenta de forma abrupta después de esta edad. Afecta más a los varones (relación 1,3:1) y es más frecuente en personas de raza negra⁶⁹.

La *etiología* de cáncer de páncreas sigue siendo desconocida, aunque se han encontrado varios factores genéticos y ambientales que se asocian a su desarrollo. Uno de los factores genéticos más destacados es la pancreatitis hereditaria, aunque sólo representa un pequeño porcentaje de los casos de cáncer de páncreas. Los pacientes afectados presentan mutaciones en el gen de la tripsina, se comporta como una enfermedad autosómica dominante, y se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas a los 70 años es del 40%⁷⁰. Los pacientes con otras formas no hereditarias de pancreatitis crónica también presentan un incremento de riesgo de este cáncer. Un estudio multinacional demostró que este riesgo es del 2% por década, independientemente del tipo de pancreatitis⁴⁸.

Existen evidencias que otros factores genéticos predisponen al cáncer de páncreas en determinadas familias. En varios estudios poblacionales se ha confirmado que el 7-8% de los enfermos con carcinoma de páncreas tienen un familiar de primer grado afectado también por la enfermedad^{71,72}. Así, se han identificado mutaciones en línea germinal en algunos genes causantes de cáncer, como *BRCA2* (que predispone al cáncer de mama hereditario) y el gen supresor de tumores *p16*⁷². Los individuos con síndrome de Peutz-Jeghers también tienen un riesgo aumentado de presentar cáncer de páncreas, que puede llegar incluso al 36% a lo largo de la vida⁷³.

La diabetes mellitus es una alteración muy frecuente en pacientes con carcinoma de páncreas. En la mayor parte de casos, la diabetes se ha

diagnosticado en los 2 años previos al tumor y el paciente no tiene antecedentes familiares de esta enfermedad⁷⁴. Por tanto, una diabetes de aparición reciente sin antecedentes familiares puede ayudar a identificar a los pacientes con cáncer de páncreas, sobre todo cuando tienen más de 50 años. La destrucción del páncreas no suele resultar suficiente para producir una insuficiencia endocrina en la mayor parte de los pacientes con carcinoma de páncreas, y se ha propuesto que una producción aumentada de un polipéptido amiloide (amilina) en los islotes por parte del tumor es la responsable de la situación diabetogénica. De hecho, la tolerancia a la glucosa mejora a menudo en los pacientes a los que se reseca el tumor⁷⁵.

No existen recomendaciones específicas para el cribado de los pacientes con riesgo de presentar un carcinoma de páncreas, porque las técnicas disponibles en la actualidad carecen de sensibilidad suficiente para detectar lesiones muy pequeñas. El momento de iniciar el cribado y la frecuencia con la que deberían realizar estas pruebas tampoco están claros. La *American Gastroenterological Association* sugiere empezar la vigilancia a los 35 años en pacientes con pancreatitis hereditaria, y 10 años antes de esta edad si se ha diagnosticado el cáncer pancreático en los familiares de los enfermos con antecedentes de carcinoma familiar de páncreas. Esta asociación también recomienda realizar esta detección selectiva con TC o USE⁷⁶ (figura 3).

Figura 3. TC que muestra un cáncer de páncreas que provoca dilatación del conducto de Wirsung



El factor ambiental más importante para el desarrollo del cáncer de páncreas, y posiblemente el único que se ha establecido con firmeza, es el tabaquismo. Múltiples estudios de cohortes y de casos-contróles han encontrado que el riesgo relativo de que los fumadores desarrollen un cáncer de páncreas es al menos 1,5^{76,77}, aunque puede ser especialmente alto en pacientes fumadores que tienen deleciones homocigotas en el gen de la glutatión S-transferasa T1 (*GSTT1*), una enzima que metaboliza determinados carcinógenos⁷⁸. Además,

el riesgo aumenta según el consumo de cigarrillos^{79,80}, mientras que el incremento de riesgo desaparece a los 15 años de abandonar el consumo⁷⁸.

El segundo factor más importante que se asocia al cáncer de páncreas es la dieta. Una ingesta abundante de grasas, carne o ambas se ha relacionado con el desarrollo de esta neoplasia⁸⁰⁻⁸², y la fruta fresca y las verduras se consideran protectoras^{82,83}. Se han demostrado concentraciones séricas bajas de licopeno, un carotenoide presente en la fruta, y selenio en pacientes que desarrollaron posteriormente un cáncer de páncreas⁸⁴. En situaciones experimentales, la grasa y las proteínas de la dieta se comportan como promotores de la carcinogénesis pancreática⁵¹.

Otro grupo de riesgo de cáncer de páncreas lo forman las neoplasias quísticas, especialmente la NMQ y la NMPI (véase *Neoplasias quísticas*).

La mayor parte de los pacientes con tumor de páncreas desarrollan *síntomas* en fases tardías de la enfermedad. La ausencia de síntomas precoces determina un retraso del diagnóstico, lo que condiciona que menos del 20% de los pacientes tengan una enfermedad resecable⁸⁵.

La ictericia suele ser, con frecuencia, el primer signo que mueve al paciente a consultar con el médico, sobre todo en tumores de la cabeza del páncreas. La ictericia aparece en más del 50% de los pacientes y se debe a la obstrucción del conducto biliar extrahepático⁸⁶. Los pacientes con una obstrucción simultánea del conducto pancreático pueden desarrollar una insuficiencia exocrina pancreática que cursa con esteatorrea y malabsorción.

El dolor del carcinoma de páncreas se debe sobre todo a la infiltración de los plexos nerviosos cercanos a las arterias celíaca y mesentérica superior. El dolor es sordo y se localiza de forma vaga en el abdomen superior. En los

tumores avanzados, el dolor puede afectar a la porción media o superior de la espalda. Otros síntomas frecuentes incluyen fatiga, anorexia y pérdida de peso. La diabetes mellitus de reciente aparición se puede observar en el 6-68% de los pacientes⁸⁵. La pancreatitis aguda puede ser, en ocasiones, la primera manifestación de un carcinoma de páncreas⁸⁷, y el clínico debe recordarlo sobre todo cuando se trate de un anciano que sufre este proceso sin una causa evidente.

1.3.3.2. Carcinoma de células acinares

Representa el 1-2% de los tumores exocrinos de páncreas. Es una proliferación neoplásica altamente diferenciada de células acinares, con un comportamiento biológico muy agresivo. El 50% de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico, y el promedio de vida es inferior a dos años.

Afecta predominantemente a varones a partir de los sesenta años. La clínica suele ser dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas y vómitos, no suele haber ictericia. Puede existir clínica paraneoplásica consistente en el síndrome de hipersecreción de lipasa (10-15%), con esteatonecrosis subcutánea y artralgia-artritis. La localización más frecuente es la cabeza del páncreas (50%). Suelen ser tumores bien circunscritos aunque pueden ser multinodulares. Es frecuente la extensión a estructuras adyacentes como duodeno, bazo, etc.

Histológicamente se caracteriza por una proliferación epitelial densamente celular con muy escaso estroma. Una característica citológica muy útil para reconocer este tipo de tumor es la polarización de los núcleos hacia la base de las estructuras acinares o hacia el polo de la célula que está en contacto con vasos o el estroma.

1.3.3.3. Neoplasia sólida pseudopapilar

Son tumores muy poco frecuentes de aparición temprana (inferior a 30 años), con claro predominio en el sexo femenino. La forma de presentación clínica es de masa abdominal asintomática o dolor abdominal vago en una adolescente o mujer joven, que con estudios de imagen presenta una masa quística en el páncreas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse especialmente entre este tumor y el pancreatoblastoma, los tumores endocrinos y el carcinoma de células acinares.

El pronóstico es muy bueno siendo la resección quirúrgica curativa en más del 95% de los casos. Sin embargo, se han descrito casos con características de agresividad como recidiva local o metástasis, que pueden ocurrir en el 10-15% de casos, y que se localizan en hígado o peritoneo.

1.3.4. Lesiones quísticas

Hasta finales del año 1970 la presencia de una lesión quística pancreática era sinónimo de pseudoquiste. Posteriormente, el desarrollo y uso extendido de las nuevas técnicas de imagen incrementó el número de lesiones quísticas detectadas. Se describieron nuevas entidades y su origen, morfología y biología empezaron a ser conocidas al poder ser estudiadas con más detalle⁸⁸.

La importancia de distinguir entre pseudoquiste y neoplasia quística es capital ya que ésta última tiene un crecimiento lento pero con un potencial variable, según el tipo de lesión, para transformarse en una lesión maligna. Las características radiológicas de la TC permiten realizar el diagnóstico diferencial entre pseudoquiste y neoplasia quística, tales como la falta de septos, lobulaciones, componente sólido y calcificaciones en la pared del quiste^{89,90}.

1.3.4.1. Seudoquiste

Los seudoquistes de páncreas constituyen cerca del 90% de todas las lesiones quísticas del páncreas, son colecciones de jugo pancreático, inicialmente derivados de desgarros del sistema canicular del páncreas, están delimitados por una pared fibrosa o de tejido de granulación, pero sin recubrimiento epitelial propio y aparecen en el curso de una pancreatitis. La formación de la pared fibrosa tarda de 3 a 6 semanas desde el inicio de la pancreatitis. En cuanto a su morfología, puede ser unilocular o multilocular y, en algunos casos, la pared fibrosa puede estar adherida al estómago o al duodeno.

Los síntomas clásicos son dolor abdominal, sensación de plenitud precoz, náuseas y vómitos. Pueden provocar complicaciones por compresión, rotura, hemorragia o infección. El riesgo de aparición de estas complicaciones puede llegar a ser del 50% y depende del tamaño del seudoquiste y del tiempo de evolución.

Pueden resolverse de forma espontánea por lo que inicialmente es necesario un período de observación de 4-6 semanas para comprobar la resolución del quiste o su consolidación con desarrollo de pared, lo que permitirá realizar el drenaje con mayor seguridad.

Algunos autores recomiendan drenaje interno quirúrgico o endoscópico de los seudoquistes de más de 6 cm de diámetro que persistan más de 6 semanas. Independientemente del tamaño, las indicaciones de drenaje son la presencia de síntomas, crecimiento, sospecha de malignidad y presencia de complicaciones⁹¹. La vía de abordaje para drenar un seudoquiste depende de su localización y de su relación con el conducto pancreático, relación que debe investigarse mediante técnicas de imagen (figura 4).

Figura 4. TC abdominal que muestra un pseudoquiste localizado en la cola de páncreas (flecha)



Los pseudoquistes complicados pueden ser indistinguibles de los tumores quísticos. Song et al⁹², en un estudio prospectivo realizado en 52 pacientes (36 con neoplasias quísticas y 16 con pseudoquistes) describieron que los pseudoquistes se asociaban con mayor frecuencia a la presencia de detritos ecogénicos en su interior y a cambios parenquimatosos de pancreatitis crónica, mientras que la presencia de septos se asoció más a las neoplasias quísticas (tabla 5).

La PAAF adquiere un papel muy relevante cuando por imagen y clínica existen dudas acerca de la naturaleza inflamatoria o neoplásica del quiste, puesto que,

aunque la citología no es específica, puede mostrar la presencia de células inflamatorias, leucocitos en caso de infección y, al no evidenciar células epiteliales ni mucina, ayuda a excluir un cistoadenoma mucinoso.

La aspiración del contenido del quiste permite analizar el nivel de amilasa. El hallazgo de concentraciones normales de ésta excluye el diagnóstico de pseudoquiste.

A pesar de estos datos, el diagnóstico diferencial entre tumores quísticos y pseudoquistes es todavía relativamente difícil, encontrándose en la literatura porcentajes de errores diagnósticos del 30-50%. En esos errores de diagnóstico se incluyen datos referentes al estudio de la biopsia peroperatoria de la pared quística.

Tabla 5. Características diferenciales entre pseudoquiste y neoplasias quísticas

	<i>Pseudoquistes</i>	<i>Neoplasias quísticas</i>
Anatomía patológica	No revestimiento epitelial	Epitelio propio
Antecedente	Pancreatitis, alcoholismo, traumatismo abdominal	No NMPI (pancreatitis)
Crecimiento	Rápido	Lento
Técnicas de imagen	No septos Lobulaciones Componente sólido/líquido Calcificaciones en la pared	Varia según el tipo de tumor
Amilasa	Elevada	Variable
Cirugía	Pared engrosada Reacción inflamatoria	Pared delgada Pocas adherencias

NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal

1.3.4.2. Neoplasias quísticas

En base a las características macroscópicas se han subclasificado los tumores de páncreas en quísticos, sólidos e intraductales, nomenclatura que tiene su importancia clínico-patológica. En general, los tumores quísticos suelen corresponder a tipos de neoplasias con un comportamiento biológico más indolente que los adenocarcinomas usuales.

Las neoplasias quísticas pueden dividirse en tres categorías principales según Adsay (tabla 6). Sin embargo, de forma esquemática pueden considerarse los tumores quísticos propiamente dichos por su naturaleza secretora (neoplasias serosas y neoplasias mucinosas), los tumores quísticos de crecimiento intraductal (neoplasia mucinosa papilar intraductal) y los que sufren fenómenos degenerativos y hemorrágicos debido a un importante crecimiento y secundariamente se quistifican (tumor sólido-seudopapilar, adenocarcinomas ductales y tumores endocrinos).

Las neoplasias quísticas (NQ) del páncreas son relativamente infrecuentes, representando el 10% de las lesiones quísticas y el 1% de las neoplasias del páncreas⁸⁷. Las neoplasias mucinosas quísticas (NMQ), el cistoadenoma seroso (CS) y la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) constituyen más del 90% de las neoplasias quísticas^{93,94}.

La importancia de la tipificación del tumor quístico es primordial ya que los CS asintomáticos raramente sufren transformaciones malignas y pueden ser observados sin precisar tratamiento alguno^{95,96}. Sin embargo, las otras variedades de tumores quísticos tienen el riesgo de la malignización o de tratarse ya de una lesión maligna en el momento del diagnóstico, por lo que deben ser resecados con prontitud^{97,98}.

Tabla 6. Tipo de lesiones quísticas del páncreas⁹⁹

Quistes inflamatorios (30%)

- Pseudoquistes
- Quistes paraduodenal
- Quistes infecciosos

Neoplasias quísticas (60%)

*Origen ductal

Tipo mucinoso (30%)

- Neoplasia mucinosa papilar intraductal
- Neoplasia quística mucinosa
- Neoplasia oncocítica papilar intraductal
- Quiste retención "mucocele" y quiste mucinoso no neoplásico
- Quiste en adenocarcinoma y otros carcinomas invasivos

Tipo seroso (20%)

- Cistoadenoma seroso
- Oligoquiste variante de cistoadenoma seroso
- Síndrome de Von Hippel-Lindau
- Cistoadenocarcinoma seroso

*Origen endocrino (<5%)

- Neoplasia quística endocrina

*Origen acinar (<1%)

- Cistoadenoma de célula acinar (transformación quiste acinar)
- Cistoadenocarcinoma de célula acinar
- Carcinoma quístico intraductal de célula acinar

*Origen endotelial (<1%)

- Linfangioma

*Origen mesenquimal (<1%)

*Origen indeterminado (5%)

- Neoplasia sólida pseudopapilar

Quistes congénitos (<1%)

- Duplicación quística
- Divertículo duodenal

Quistes misceláneos (<5%)

- Quiste linfopitelial

1.3.4.2.1. Características diferenciales de las neoplasias quísticas

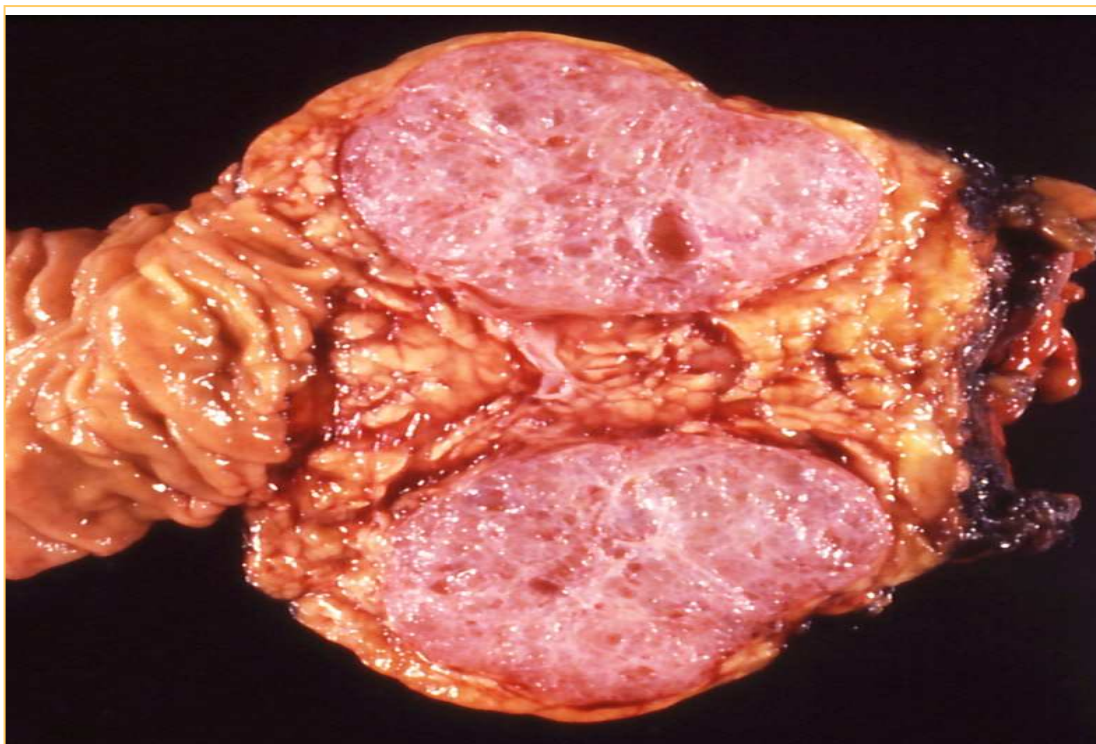
1.3.4.2.1.1. Cistoadenoma seroso (CS)

Denominado anteriormente adenoma microquístico, constituye el segundo tumor en orden de frecuencia después de la neoplasia quística mucinosa y representa el 30% de las neoplasias quísticas del páncreas. Durante mucho tiempo estuvo clasificado con los tumores quísticos mucinosos, hasta que Compagno y Oertel⁹⁵, Hodgkinson¹⁰⁰ y otros lo definieron y separaron de estos tumores.

Se presenta generalmente en mujeres (80%), con una edad media de 65 años. La localización predominante es el cuerpo y la cola del páncreas (figura 5). Muchos de los pacientes presentan dolor abdominal y, en ocasiones, una masa palpable en tumores voluminosos. Más de un tercio de los pacientes son asintomáticos y su hallazgo es como tumor incidental en la evaluación radiológica de un paciente con sintomatología abdominal por un proceso extrapancreático⁵⁴.

Los CS son neoplasias bien delimitadas, que al corte transversal muestran numerosos pequeños quistes separados por delicados tabiques fibrosos, lo que les aporta un aspecto en panal de abeja, con epitelio cúbico rico en glucógeno que no expresa mucina ni atipia. El estroma es de tejido conectivo y puede calcificarse. No presenta comunicación con el conducto pancreático.

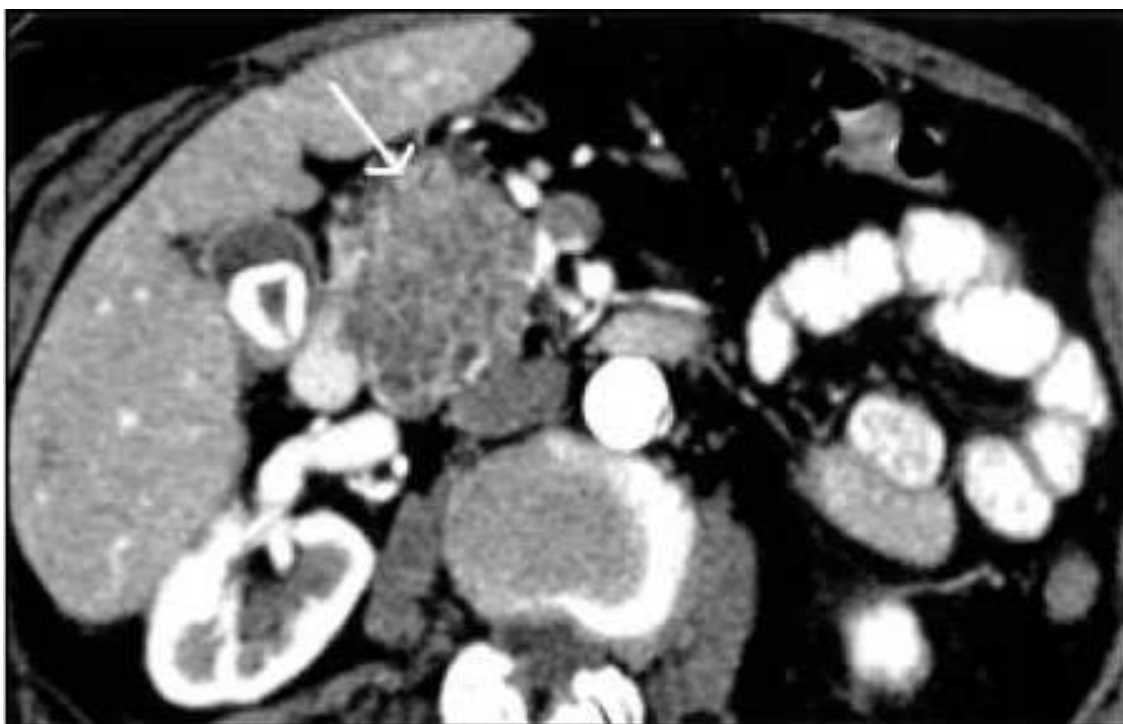
Figura 5. Pieza quirúrgica que muestra un cistoadenoma seroso



El análisis del líquido demuestra una viscosidad baja, contiene glucógeno y expresa citoqueratina (AE1/AE3, CAM 5.2, CK7, CK8, CK18, CK19 y MUC6). No presenta inmunoreactividad al CEA y la citología es negativa⁸⁸.

Las exploraciones radiológicas de mayor utilidad son la TC (figura 6), donde la imagen patognomónica es una masa esponjosa con calcificación central “en puesta de sol”, aunque este hallazgo sólo aparece en el 10% de los pacientes¹⁰¹, y la USE, que pone de manifiesto la imagen en panal de abeja.

Figura 6. Imagen obtenida por TC de un cistoadenoma seroso en la cabeza de páncreas (flecha)



La USE es muy útil en el diagnóstico de los cistoadenomas serosos, aunque el valor predictivo positivo es alto sólo cuando presentan el patrón en panal de abeja⁶⁴. En estos casos, no se considera necesario realizar una punción de la lesión ni tratamiento en ausencia de síntomas y, aunque la estrategia a seguir actualmente no está muy estandarizada, la mayor parte de los autores están de acuerdo en que sería suficiente con la vigilancia de estas lesiones, para lo que la USE también es útil¹⁰². Esta técnica tiene un papel fundamental en los casos de cistoadenoma seroso macroquístico debido a su capacidad para detectar focos de microquístes concomitantes no detectados por TC¹⁰². Sin embargo, cuando sólo existen macroquístes, tanto únicos como múltiples, en ausencia de mucina visible microscópicamente en su interior, la diferenciación entre

cistoadenoma seroso y mucinoso por USE puede no ser posible (tabla 7). La USE-PAAF va a tener un papel fundamental en estos casos.

La mayoría de los cistoadenomas serosos son benignos, aunque se han publicado casos de cistoadenocarcinomas (suponen menos del 1% de los casos conocidos)¹⁰³. Algunos autores recomiendan el seguimiento clínico en los pacientes asintomáticos y con tumores pequeños (<4cm) y la resección en pacientes sintomáticos, de los tumores mayores de 4 cm o de aquellos con un rápido crecimiento durante el seguimiento^{104,105}.

Tabla 7. Hallazgos de la USE en quistes serosos y mucinosos

	Cistoadenoma seroso	Neoplasia mucinosa quística
Tabiques	+	+
Microquistes múltiples	+	-
Macroquistes	-	+
Nódulos murales	-	+
Quiste unilocular	+	++

1.3.4.2.1.2. Neoplasia mucinosa quística (NMQ)

Es el tumor quístico pancreático más frecuente, y comprende entre el 45-50% de las tumoraciones quísticas del páncreas. Se presenta en mujeres con una edad media entre los 45 y 55 años. Los hallazgos clínicos son el dolor epigástrico o una masa palpable intraabdominal. No obstante, en el momento actual, con la utilización frecuente de los métodos radiológicos, principalmente US o TC, se ha producido un aumento en la frecuencia de su detección en pacientes con ausencia de síntomas atribuibles a una patología pancreática. La

exploración macroscópica demuestra que son tumores multiloculados con superficie lisa y brillante, y se desarrollan más en el cuerpo o cola (77%) que en la cabeza (23%) (figura 7).

Figura 7. Pieza quirúrgica de un cistoadenocarcinoma mucinoso situado en la cola pancreática



Entre las características radiológicas se pueden observar quistes únicos o múltiples conteniendo un líquido con una densidad cercana al agua. El tamaño del quiste varía entre 1 y 5 cm y, en ocasiones, presentan material calcificado. El estudio realizado por CPRM muestra una señal incrementada en T1 y T2.

Por lo que refiere a la USE en el diagnóstico de las neoplasias mucinosas, la morfología característica de éstas es en forma de macroquistes, con frecuencia uniloculados, de pared densa, fibrosa y bien delimitadas con respecto al parénquima pancreático. La característica más concluyente del carácter

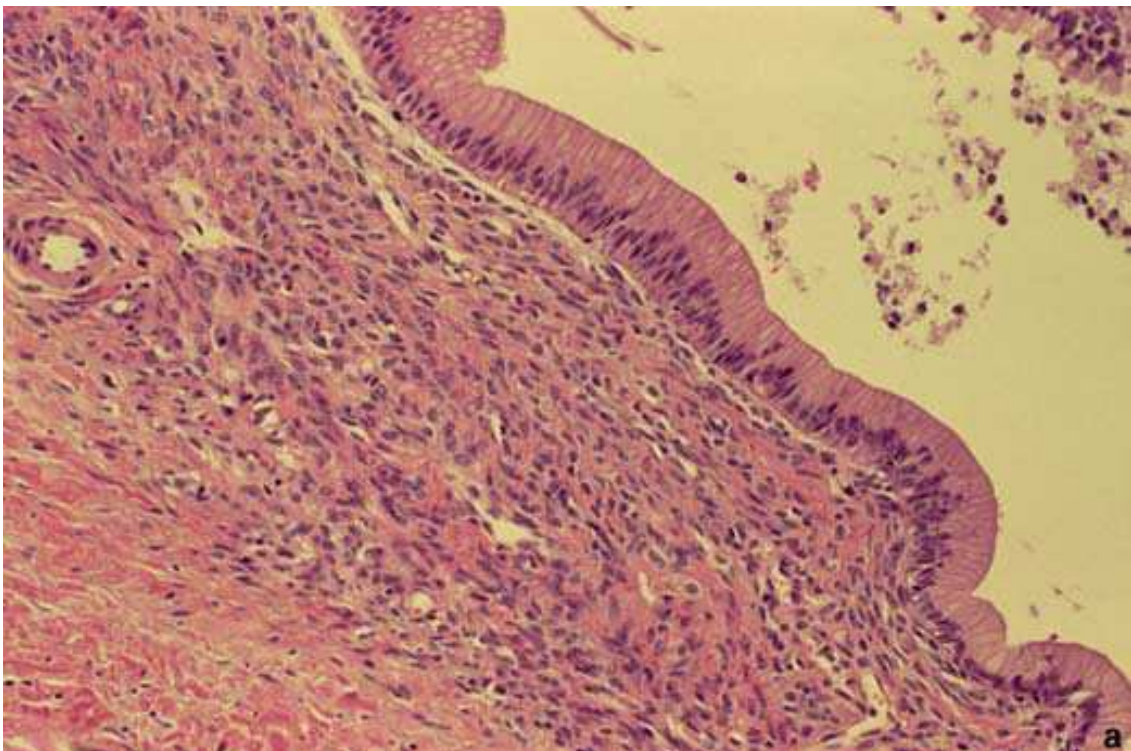
mucinoso de estos quistes es la presencia de nódulos densos flotando en su interior que se corresponde con la acumulación de mucina. Además, la USE puede detectar una serie de signos que sugieren la degeneración maligna de la lesión: presencia de masas sólidas extraquísticas^{106,107} y engrosamiento o irregularidades en la pared o zonas vegetantes en el interior del quiste¹⁰⁸ (tabla 8). Los criterios morfológicos de la USE tienen una precisión en la identificación de tumores mucinosos malignos del 55%, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 40%, el 100%, el 100% y el 36%, respectivamente¹⁰⁹. La USE-PAAF permite la confirmación citológica de la lesión especialmente en los casos de lesiones macroquísticas de aspecto indeterminado. La realización de un estudio citológico y tinciones para la detección de mucina en la muestra obtenida con la punción mejora la eficacia de la prueba en el diagnóstico de un tumor mucinoso, que alcanza un 75% de sensibilidad y 80% de especificidad¹⁰⁹.

Tabla 8. Neoplasias quísticas del páncreas. Datos indicativos de degeneración maligna por ultrasonografía endoscópica

Engrosamiento o irregularidades en la pared del quiste
Lesiones focales sólidas (masas hipoecogénicas)
Marcada dilatación del ducto principal pancreático (>10mm)
Invasión vascular o de órganos vecinos
En las neoplasias mucinosas papilares intraductales: quistes de gran tamaño (>40mm) y nódulos >10mm en la pared de los conductos

Los quistes presentan una superficie interna lisa pero en los casos con transformación maligna se observan formaciones papilares y nodulares sólidas. Estas neoplasias quísticas no comunican con los conductos pancreáticos. Es frecuente observar en el examen microscópico un tejido denso parecido al estroma ovárico rodeando las células cúbicas o columnares (figura 8). Este estroma es un rasgo característico y es un requerimiento para el diagnóstico. En algunas ocasiones se demostró la asociación con tecomas de ovario⁸⁸. El estudio inmunohistoquímico de la tumoración quística mucinosa muestra un epitelio que expresa CEA, CA 19-9, citoqueratina y antígeno de membrana epitelial.

Figura 8. Neoplasia quística mucinosa que presenta estroma tipo ovárico



En el 40% de los tumores se observa diferenciación neuroendocrina incluyendo la expresión de cromogranina A, serotonina, gastrina, etc. La expresión neuroendocrina es más frecuente en los cistoadenocarcinomas mucinosos y “borderline” que en el cistoadenoma mucinoso.

Clínicamente se ha propuesto una clasificación de los NMQ en cuatro tipos: *tumor mucinoso quístico con displasia de bajo grado*, que comprende aproximadamente el 65% de las NMQ y está constituido por una capa uniforme de células mucinosas; *tumor mucinoso quístico borderline o con displasia moderada* que representan el 30%; *tumor quístico mucinoso con displasia de alto grado o carcinoma “in situ”*; y *tumor quístico mucinoso invasivo* que representan menos del 10% y tienen áreas de invasión del estroma⁸⁸.

Las neoplasias mucinosas quísticas sin criterio de invasión, no tienen tendencia a la recurrencia local o a distancia tras la cirugía, por lo que no es necesario el seguimiento clínico continuado. La supervivencia a los 5 años es excelente (>95%) para los tumores benignos o “borderline”, y también se espera que alcance el 50%-75% en tumores malignos con márgenes de resección completa^{110,111}. Según estos datos, la resección quirúrgica constituye la única alternativa terapéutica que consigue la curación.

1.3.4.2.1.3. Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)

La definición de NMPI del páncreas ha sido durante mucho tiempo el primero de los problemas en relación con esta entidad, puesto que ha existido gran confusión tanto en lo referente a la nomenclatura como al tipo de lesiones que incluye. Afortunadamente, en la actualidad existe consenso en ambos aspectos. Así, las NMPI se definen como un conjunto de tumores pancreáticos

de origen ductal que se caracterizan por una dilatación segmentaria o difusa de los ductos pancreáticos con crecimiento papilar intraductal y abundante secreción de moco. Desde los primeros casos descritos por Ohashi et al¹¹², estos tumores han recibido una gran variedad de nombres (tabla 9)¹¹³. En 1996 la OMS estableció una nueva nomenclatura para los tumores pancreáticos según la cual los términos “tumor productor de mucina” o “ectasia mucinosa intraductal” deben reemplazarse por el término “neoplasia o tumor mucinoso papilar intraductal”¹¹⁵ ya que constituyen una entidad clínica única que, además, debe diferenciarse de los tumores quísticos mucinosos del páncreas^{114,115}.

A pesar de que en los últimos años las NMPI se han diagnosticado con mayor frecuencia (probablemente por existir un mayor índice de sospecha), este grupo de lesiones representan sólo un 10% de los tumores secretores de mucina y un 1% de todos los cánceres del páncreas¹¹⁶.

La etiología de la NMPI no está establecida, no existe predisposición genética ni familiar, aunque se ha descrito su asociación con la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jegher y otros tumores no pancreáticos^{117,118}.

Los cambios genéticos del desarrollo de adenoma a carcinoma invasivo tampoco están bien establecidos^{39,117,119}. Se han observado cambios histológicos propios de neoplasia pancreática intraepitelial (PanIN) que cohabitan con lesiones propias de adenoma, lo que apoya una carcinogénesis similar a la del cáncer de páncreas. La telomerasa es responsable de la inmortalidad celular y su actividad se ha implicado en muchos tumores malignos. Esta actividad se encontró presente en la NMPI con atipia celular severa y por tanto, puede usarse como herramienta de diagnóstico en la diferenciación entre adenoma y carcinoma intraductal¹²⁰.

Tabla 9. Diferentes nomenclaturas que ha recibido la neoplasia mucinosa papilar intraductal del páncreas

- Adenoma papilar
- Adenoma veloso
- Adenoma veloso del conducto pancreático principal
- Adenocarcinoma papilar intraductal difuso
- Adenocarcinoma quístico
- Carcinoma “in situ”
- Carcinoma pancreático ductal de tipo ductectático
- Carcinoma pancreático precoz
- Carcinoma veloso difuso del conducto de Wirsung
- Cistoadenocarcinoma intraductal
- Ectasia mucinosa intraductal
- Ectasia pancreática ductal mucinosa
- Hiperplasia papilar atípica
- Neoplasia intraductal hipersecretora de mucina
- Neoplasias papilares intraductales
- Neoplasia o tumor mucinoso papilar intraductal
- Papiloma intraductal
- Papilomatosis difusa
- Tumor endoluminal primitivo múltiple del conducto pancreático principal
- Tumor intraductal productor de mucina
- Tumor hipersecretor de mucina
- Tumor productor de mucina
- Variante ectásica de neoplasia quística mucinosa

La NMPI puede ser unifocal o multifocal^{121,122}, se localiza en la cabeza pancreática (50%), en la cola (7%), en el proceso uncinado (4%) o por todo el páncreas (39%)^{123,124,125} (figura 9). Pueden originarse en el epitelio ductal del conducto pancreático principal, de ramas colaterales o de ambos. Se presenta en varones, a una edad media de 65 años. La presentación clínica más usual es el dolor abdominal o molestias epigástricas (70-80%), náuseas y vómitos (11-21%), dolor de espalda (10%), pérdida de peso (20-40%), diabetes e ictericia, mientras que entre el 27% y el 40% son asintomáticas^{117,123,124}. Como consecuencia de la obstrucción de los conductos pancreáticos, los episodios recurrentes de pancreatitis son frecuentes en la historia clínica de estos pacientes¹¹⁷. En los casos del tipo de “conducto principal”, la diabetes mellitus y los episodios previos de pancreatitis aguda son más prevalentes que en el de tipo “conductos secundarios”. Asimismo, la duración de los síntomas antes del diagnóstico es más larga en los casos de tipo “conductos secundarios” que en los de “conducto principal” (media de 24 y 12 meses, respectivamente). El diagnóstico diferencial de las NMPI debe realizarse especialmente con las neoplasias mucinosas quísticas, la pancreatitis crónica y el adenocarcinoma ductal de páncreas en los casos evolucionados.

Figura 9. Pieza quirúrgica de una pancreatectomía total que muestra un neoplasia mucinosa papilar intraductal



En general, la primera exploración practicada es una US para el estudio de dolor abdominal o tras un episodio de pancreatitis aguda en que se descubre uno o varios quistes en el páncreas, una tumoración quística o una dilatación del conducto de Wirsung o de alguna de sus ramas de causa no aclarada. No existen estudios comparativos y a doble ciego que hayan evaluado la utilidad de las diversas técnicas de imagen en el diagnóstico de la NMPI, por lo que no hay conclusiones definitivas al respecto. La secuencia de exploraciones a practicar tras este hallazgo no está bien establecida.

En el estudio radiológico, la dilatación ductal es el hallazgo más llamativo tanto por TC como por colangio-pancreático resonancia magnética, y confirmada por CPRE¹²⁶. En la USE se puede observar dilatación ductal lo que puede hacer sospechar una NMPI unifocal. En la NMPI difusa se observa diferentes grados

de dilatación del conducto y de sus ramas, aunque también puede haber ectasia más frecuente en la cabeza^{124,127}.

Tomografía computarizada. Es ha menudo la primera técnica de imagen que ayuda a sospechar la presencia de una NMPI, pero tiene algunas limitaciones: no puede identificar la presencia de material mucoide intracanalicular y las dilataciones pueden confundirse con otros tumores quísticos o con pancreatitis crónica (figura 10).

Figura 10. TC que muestra una NMPI de conducto pancreático principal con dilatación del mismo (flechas)

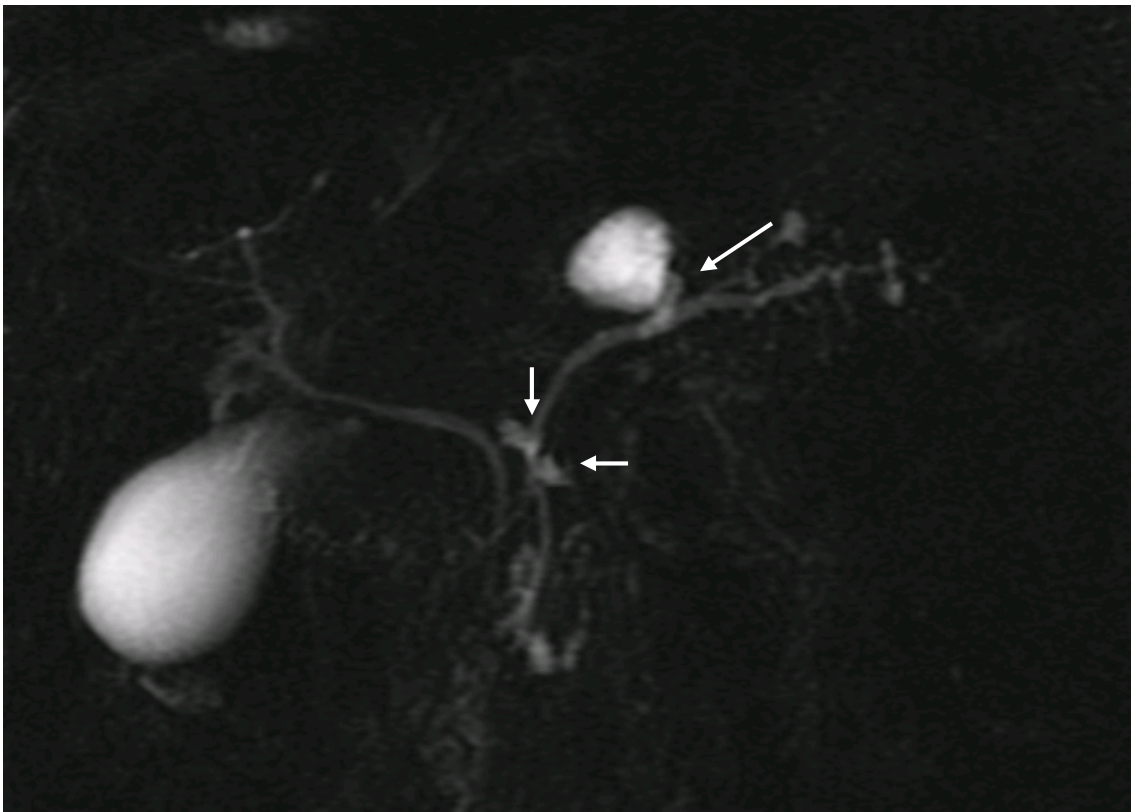


Además, la presencia de estos cambios de pancreatopatía crónica puede dificultar la exploración. Los hallazgos indicativos de malignidad son: nódulos murales, septos y/o paredes gruesas de la tumoración quística, gran tamaño del tumor, presencia de adenopatías y, obviamente, invasión extrapancreática,

metástasis a distancia y captación de contraste por el tumor. La presencia de nódulos murales de más de 3mm en la pared del quiste o del conducto pancreático es altamente indicativa de malignidad¹²⁸.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética. Es más sensible en la detección de nódulos murales y engrosamiento en la pared del conducto que se caracterizan por una señal T2 atenuada. Para confirmar el diagnóstico es importante mostrar la presencia de material mucoide en el interior de los canalículos y, hasta el momento, ninguna secuencia ha demostrado su eficacia en este sentido. Es muy precisa para la evaluación del tipo, tamaño y extensión tumoral de las NMPI¹²⁹ (figura 11). La valoración del tamaño de los quistes durante el seguimiento es mucho más reproducible con la CPRM¹³⁰.

Figura 11. CPRM que identifica una NMPI de rama que comunica con el conducto de Wirsung (flechas)



Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Se consideró durante muchos años la técnica de elección en el diagnóstico de las NMPI, pero no está exenta de morbilidad y mortalidad, y tiene limitaciones. Como gran ventaja permite identificar el signo patognomónico de esta entidad, que es la salida de material mucoide a través de la papila de Vater¹³¹. Sin embargo, este signo sólo está presente en el 45-80% de los casos, según las series^{132,133}. Otro signo frecuente es la dilatación del orificio papilar, que se encuentra en más del 80% de los casos del tipo “conducto principal” y en un 54% de los de tipo “conductos secundarios”. La CPRE permite también visualizar la dilatación del conducto pancreático principal, así como la presencia de ramas colaterales ectásicas en ausencia de una estenosis del primero que justifique la dilatación. Algunos autores han descrito una asociación entre la dilatación del conducto principal (presente en un 83% de los casos tipo “conducto principal” y en un 29% de los tipo “conducto secundarios”) y la malignidad (presente en un 92 y un 31%, respectivamente)¹³². Una ventaja adicional de la CPRE es que permite obtener citología por aspiración o cepillado, así como biopsias de las lesiones de los conductos. En un estudio realizado por Mukai et al⁷⁷ en 31 pacientes con NPMI tratados con cirugía, la precisión de las biopsias y citologías obtenidas por CPRE para establecer el diagnóstico de malignidad fue del 77% y el 86%, respectivamente. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes presentaban afectación del conducto pancreático principal con presencia de proyecciones papilares en la pared.

Ultrasonografía endoscópica. Las ventajas de la USE con respecto a las otras técnicas de imagen es su capacidad de visualizar con precisión el contenido de los canalículos, así como el parénquima pancreático. El aspecto más

característico de las NMPI por USE es la presencia de un conducto pancreático principal dilatado con material denso sin sombra acústica posterior en su interior que corresponde a la mucina⁶⁹. A pesar de que se han descrito características que indicarían la existencia de malignización (tabla 10), la imagen obtenida por USE no permite a menudo la diferenciación entre adenoma y adenocarcinoma, salvo que exista invasión vascular o del tejido peripancreático.

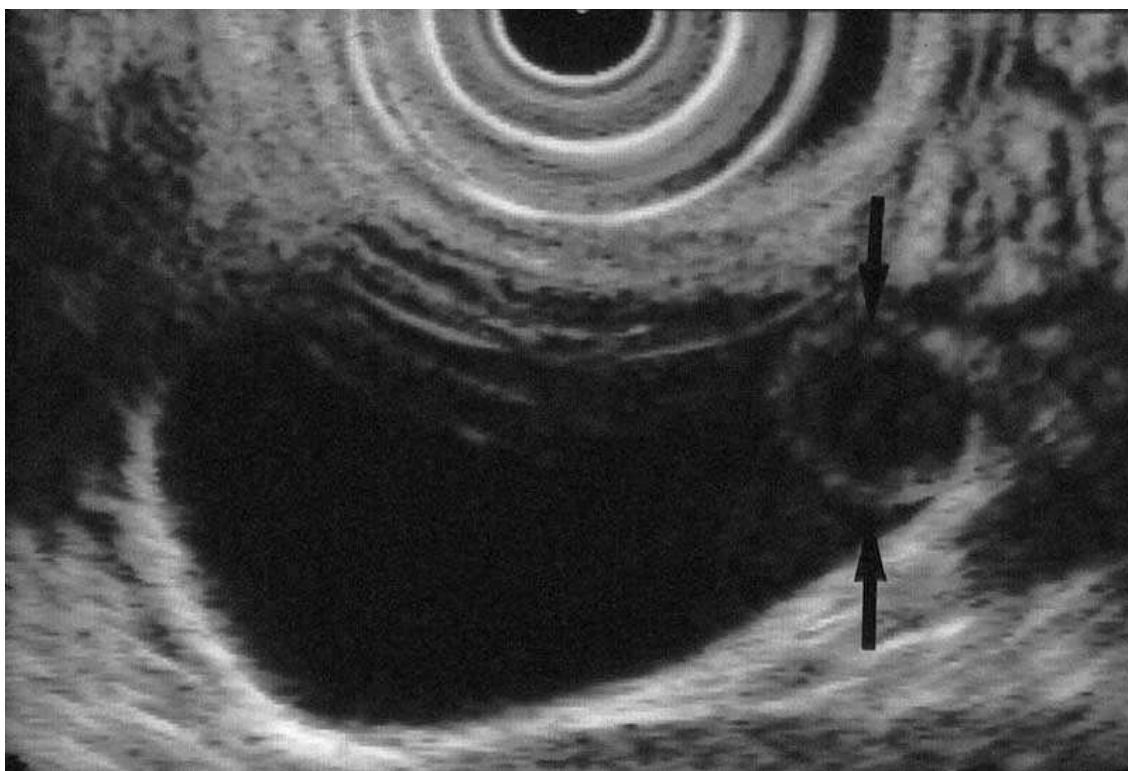
Tabla 10. Criterios que sugieren malignidad en las NMPI

TC: dilatación de CPP >10 mm y/o RC >15 mm Tumor sólido, lesiones multifocales o difusas
CPRM: dilatación difusa CPP >15 mm y/o dilatación RC Nódulos murales
USE: dilatación CPP > 10 mm y/o RC > 4 mm Tabiques de grosos irregular, nódulos murales
PS: profusiones vellosas y vegetantes (huevas de pescado)

CPP: conducto pancreático principal, RC: ramas colaterales, PS: pancreatoscopia.

Una ventaja adicional de la USE es la posibilidad de realizar PAAF de los nódulos murales y del contenido de las zonas ectásicas o quísticas. La presencia de mucina en cantidad significativa y la existencia de grupos celulares cohesivos en el moco son muy indicativas de esta entidad (figura 12).

Figura 12. USE que presenta una cavidad quística con formación redondeada y densa que corresponde a acumulación de mucina o a un nódulo proliferativo



Pancreatoscopia peroral. Permite la fácil visualización de masas intraductales y mucina¹³⁴ (figura 13), y es superior a la TC y USE en la detección de nódulos murales en el conducto pancreático. Su sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica son del 65%, 88% y 75%, respectivamente, frente al 32%, 91% y 55% de la TC y el 55%, 74% y 65% de la USE⁷⁶. La pancreatoscopia peroperatoria puede contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes operados al disminuir el número de casos de resección con márgenes positivos. Como se ha comentado anteriormente, la asociación de pancreatoscopia y USID es una buena combinación para el diagnóstico diferencial entre NMPI benigna y maligna⁷⁶.

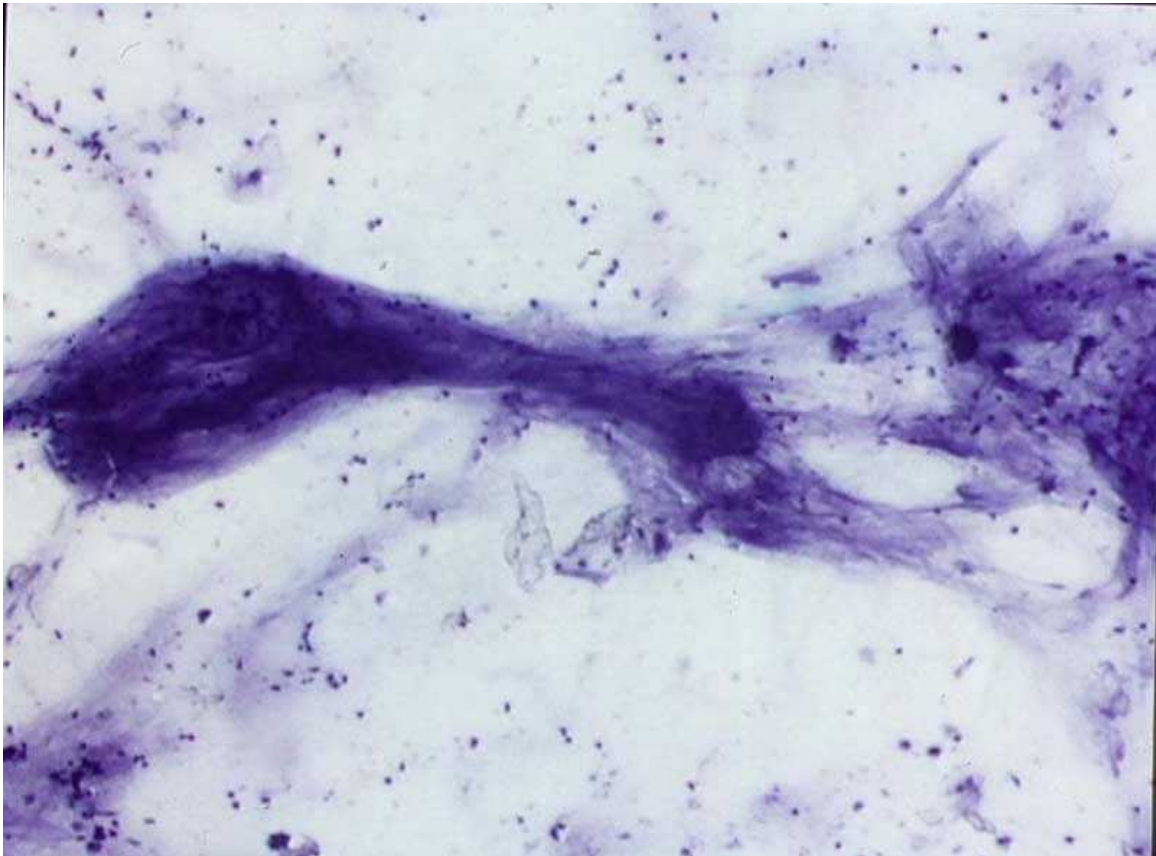
Figura 13. Pancreatoscopia peroral. NMPI que muestra el típico aspecto de huevas de pescado



Diagnostico citológico y biopsias. El examen citológico del material intraductal muestra abundante mucina extracelular y células epiteliales dispersas, y es el método de diagnóstico más preciso, aunque, lógicamente, no puede predecir la invasividad de las lesiones. Así, en un estudio realizado por Uehara et al¹³⁵ en 14 pacientes con NMPI tratados quirúrgicamente, la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la citología obtenida durante la CPRE para el diagnóstico de malignidad fue del 91, el 100 y el 93%, respectivamente. Otra vía de obtención de material citológico es a través de la USE-PAAF^{136,137}. El análisis histopatológico del material obtenido por punción de las zonas quísticas o ectásicas, aun en ausencia de signos morfológicos de

malignización, permite el diagnóstico de NMPI con una muy alta precisión en manos de un citólogo experto. Así, la presencia de mucina microscópicamente evidente o de grupos celulares epiteliales cohesivos tridimensionales flotando en material mucoide permite el diagnóstico de estos tumores en fase no degenerada y, por tanto, con una gran probabilidad de curación (figura 14)¹³⁷.

Figura 14. Material mucoide obtenido mediante USE+PAAF



Marcadores tumorales. La concentración de marcadores tumorales en suero o en jugo pancreático no parece predecir la existencia de degeneración neoplásica^{138,139}.

Análisis inmunocitoquímicos e inmunohistoquímicos. Pueden mejorar la precisión diagnóstica de las técnicas de imagen en la diferenciación entre NMPI benigna y maligna^{140,141}. Así, algunos estudios histoquímicos han demostrado que el moco producido por los tumores malignos contiene sialomucina mayoritariamente, mientras que los tumores benignos contienen mucina neutra^{118,142}.

Mutaciones. Estudios recientes demuestran que las mutaciones del gen *K-ras* son frecuentes en los pacientes con NMPI. Las áreas con carcinoma presentan mutaciones de este gen con mayor frecuencia que las zonas con hiperplasia mucinosa benigna, pero esta última se asocia a una frecuencia de esta mutación de hasta el 40%¹⁴³⁻¹⁴⁵. Debido al rápido recambio celular del epitelio ductal pancreático, en el jugo pancreático se puede encontrar ADN a partir del cual es posible realizar un análisis de la mutación del gen *K-ras*. En el futuro, es posible que la presencia o no de esta mutación pueda influir en la decisión del momento y el tipo de resección a realizar.

Las NMPI son lesiones premalignas y hasta un 50% presenta carcinoma invasivo y un 75% displasia grave/carcinoma "in situ" en el momento de la intervención. La NMPI tiene epitelio columnar que contiene mucina con o sin proliferación papilar y envuelve el conducto principal o sus ramas. Se divide en *adenoma*, *borderline* y *carcinoma*^{15,119,123,146,147}. El *adenoma* se caracteriza por epitelio columnar alto con células que contienen mucina. En el epitelio no se observa displasia o puede haber displasia de bajo grado. El tiempo entre el

desarrollo de adenoma a cáncer invasivo es aproximadamente de 3-6 años¹²⁴. La NMPI *borderline* se caracteriza por displasia moderada. El epitelio demuestra una moderada pérdida de polaridad, núcleos alargados pseudoestratificados e hipercromáticos. Las áreas papilares mantienen su estructura pero pueden aparecer áreas pseudopapilares. El *carcinoma* está caracterizado por epitelio con cambios de displasia severa (invasivo o no). La displasia severa se manifiesta citológicamente por pérdida de polaridad, pérdida de diferenciación del citoplasma incluyendo disminución del contenido mucinoso, pleomorfismo celular y nuclear y presencia de mitosis^{146,147}.

Debido a la conexión con el conducto pancreático la NMPI puede dividirse en tres tipos según el lugar y la extensión que comprenda (*NMPI de conducto pancreático principal, de ramas colaterales o mixto*)^{146,148-150}. Utilizando ésta clasificación un cuarto de las NMPI se originan en el conducto principal, la mitad en las ramas colaterales, y el cuarto restante son mixtos. La mayoría de las que se originan en las ramas colaterales son benignas, las de conducto pancreático principal y las mixtas son frecuentemente malignas^{121,150} (tabla 11 y 12).

Las NMPI de *rama colateral* pueden afectar a una o más ramas del conducto principal, como consecuencia se observa dilatación del conducto. El conducto dilatado puede contener uno o múltiples tumores y/o mucina. La presencia de nódulos murales indica o aumenta la probabilidad de malignidad. Cuando la NMPI crece lo suficiente para causar compresión del conducto pancreático principal, da por resultado una pancreatitis obstructiva, y si comprime el conducto biliar también se puede observar ictericia^{150,151}. El pronóstico es bueno debido a que predominan los adenomas.

Tabla 11. Malignidad en la NMPI de rama colateral

Referencia	Año publicación	Pacientes	Malignas, incluido CIS (%)	Invasivas (%)
Kobari	1999	17	31	6
Terris	2000	13	15	0
Doi	2002	26	46	-
Matsumoto	2003	16	6	-
Choi	2003	12	25	-
Kitagawa	2003	26	35	31
Sugiyama	2003	32	40	9
Sohn	2004	60	-	30
Media de todas las series			25	15

CIS: carcinoma "in situ".

La NMPI de *conducto pancreático principal* se caracteriza por dilatación difusa o parcial del conducto y la presencia de abundante mucina. Se ubica más frecuentemente en la cabeza y, ocasionalmente, en la cola del páncreas. La probabilidad de malignidad aumenta cuando el conducto principal se dilata >1 cm y con la presencia de nódulos murales. Largo tiempo de obstrucción del conducto principal con mucina viscosa y nódulos murales puede dar como resultado una pancreatitis crónica y esto producir fibrosis de todo el páncreas¹⁵¹.

Tabla 12. Malignidad en la NMPI de conducto principal

Publicación	Año publicación	Pacientes	Malignas, incluido CIS (%)	Invasivas (%)
Kobari	1999	13	92	23
Terris	2000	30	57	37
Doi	2002	12	83	-
Matsumoto	2003	27	63	-
Choi	2003	34	85	-
Kitagawa	2003	37	65	54
Sugiyama	2003	30	70	57
Sohn	2004	69	-	45
Salvia	2004	140	60	42
Media de todas las series			70	43

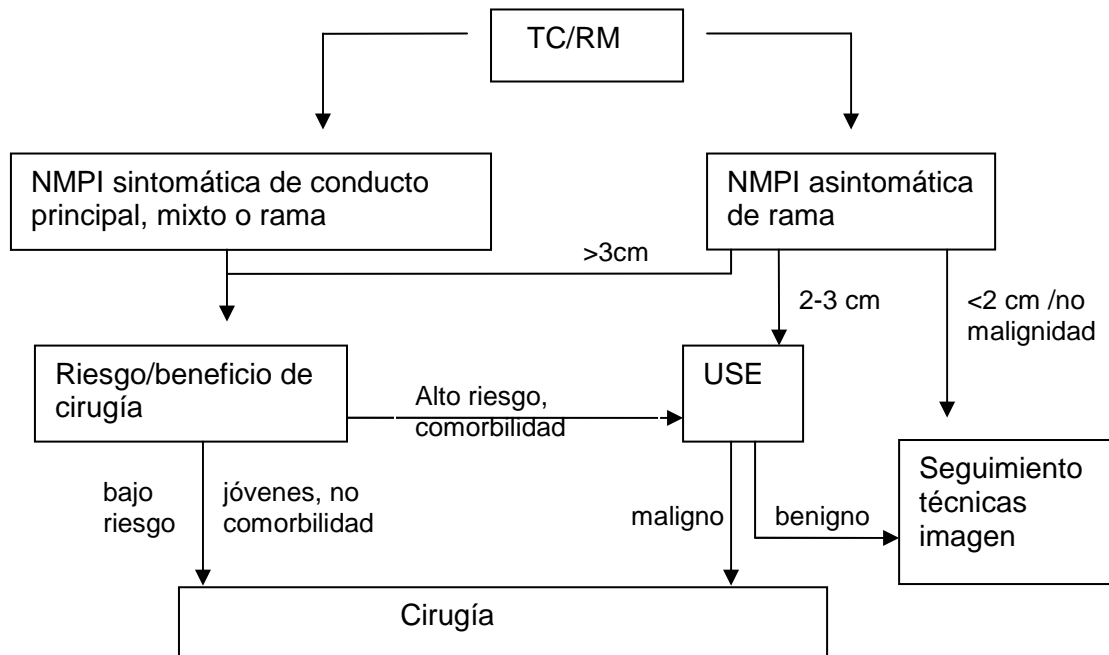
CIS: carcinoma “in situ”.

La NMPI sintomática es potencialmente más maligna que otras neoplasias quísticas del páncreas^{124,150}. La cirugía mediante la resección pancreática alivia los síntomas y previene la progresión del tumor a un carcinoma invasivo^{32,152}.

Algunos factores a favor de la cirugía son: a) el mejor pronóstico de las NMPI en relación con el adenocarcinoma de páncreas se basa en los excelentes resultados del tratamiento quirúrgico en los casos premalignos, y b) la cirugía permite aliviar el dolor que presenta la mayoría de estos pacientes en estadios aún iniciales de la enfermedad.

Se ha propuesto un algoritmo para establecer cuándo debe realizarse la cirugía y cuándo se recomienda el seguimiento de la NMPI¹⁵³ (figura 15).

Figura 15. Algoritmo de manejo de la NMPI



La extensión de la resección no está bien establecida, porque los resultados a largo plazo no son claros^{149,150,154}. Cuillierier et al¹⁵⁵ proponen la siguiente estrategia: en pacientes con neoplasia no invasiva, resección pancreática parcial guiada por el examen del corte por congelación hasta la obtención de márgenes libres de enfermedad; y en pacientes con carcinoma invasivo, pancreatomectomía total, aunque ésta debe valorarse según la edad y el estado general del paciente. Con ésta técnica se modifica la estrategia quirúrgica inicial hasta en un 23% de los casos¹⁵⁶.

La recurrencia en el seguimiento de los pacientes con NMPI invasivo se ha descrito en muchos estudios (entre 7%-22%) después de un seguimiento de 2-25 meses^{123,157-159}. Una historia de alcoholismo, la presencia clínica de ictericia y un patrón de afectación tanto del conducto principal como de las ramas

secundarias son factores predictivos independientes de malignidad. La resección incompleta del tumor y el hecho de que éste sea difuso o multifocal se asocian a un peor pronóstico¹³⁸, por lo que en estos casos el cirujano debe ser más agresivo para evitar las recurrencias.

La supervivencia a los cinco años después de la resección curativa es superior al 80% cuando los tumores no son invasivos^{160,161} y del 27-60% en los pacientes operados con carcinoma invasivo^{119,124}.

1.3.4.3. Otras lesiones quísticas

1.3.4.3.1. Quiste congénito. Generalmente es pequeño, su característica fundamental es la falta de comunicación con el árbol ductal y la presencia de una lámina epitelial. La mayoría de las veces es un hallazgo incidental. Puede ser único, planteándose el diagnóstico con la NMPI (la CPRE y la CPRM son las técnicas que pueden demostrar si hay o no comunicación ductal). Si las lesiones son múltiples generalmente se asocian a la enfermedad de Von Hippel Lindau o a la enfermedad poliquística del adulto.

1.3.4.3.2. Quiste linfoepitelial. Generalmente es un hallazgo incidental, presentándose como una masa quística con pared fina e indistinguible de otras lesiones quísticas pancreáticas.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La incidencia de las neoplasias quísticas (NQ) del páncreas no se conoce con exactitud, pero podrían representar el 10-15% de todas las lesiones quísticas y cerca del 1% de las neoplasias del páncreas^{89,93}. La neoplasia mucinosa quística (NMQ), el cistoadenoma seroso (CS) y la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) constituyen los diferentes tipos de NQ propiamente dichas y representan más del 90% de este tipo de lesiones^{93,94}. Existen, además, tumores que quistifican por degeneración o por necrosis cuando alcanzan tamaños considerables, como el tumor sólido pseudopapilar, el carcinoma ductal y algunos tumores endocrinos, pero que no pueden ser considerados NQ propiamente dichas.

El conocimiento del tipo de NQ es primordial, ya que mientras los CS son asintomáticos y raramente sufren transformaciones malignas, por lo que pueden ser sometidos a seguimiento sin necesidad de tratamiento alguno^{95,96}, las NMQ y las NMPI tienen el riesgo de evolucionar hacia la malignización o de ser una lesión maligna en el momento del diagnóstico, por lo que deben ser vigilados estrechamente y/o resecados con prontitud^{97,98}.

Desde los primeros casos de NMPI de páncreas descritos en 1982 por Ohashi et al¹¹², el interés por este tumor pancreático ha ido en aumento. La aparición de nuevas técnicas de imagen que permiten obtener imágenes de gran resolución del parénquima y los conductos pancreáticos ha contribuido a que esta entidad sea reconocida cada vez con mayor frecuencia^{162,163}. La NMPI representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias pancreáticas^{164,165}. Se caracteriza por provocar dilatación del conducto pancreático principal y/o de sus ramas, producir abundante secreción mucosa y poder tener una implantación multifocal^{121,122}.

Las NMPI son lesiones malignas o premalignas, por lo que el hecho de hacer un diagnóstico preoperatorio correcto tiene un gran impacto clínico tanto en la decisión terapéutica como en su pronóstico. Es por este motivo que muchos de los estudios más recientes sobre esta entidad se han centrado, en primer lugar, en la descripción de las características morfológicas que apoyan este diagnóstico y, en segundo término, en la identificación de los parámetros que sugieren su degeneración maligna.

Se ha observado que la presencia de síntomas y un tamaño del tumor superior a 30 mm apoya la existencia de malignidad^{124,150}. La resección quirúrgica del mismo en estos casos, además de aliviar los síntomas, puede evitar la progresión del tumor a carcinoma invasivo si se practica en el momento oportuno^{32,152}. La extensión de la resección que debe llevarse a cabo no está bien determinada, debido al carácter multifocal de la lesión, ya que los resultados a largo plazo no permiten establecer conclusiones inequívocas^{150,149,154}. La recurrencia a lo largo del seguimiento de los pacientes con NMPI invasivo puede oscilar entre el 7% y el 22% tras un periodo de entre 2 y 25 meses^{123,157,158}. La supervivencia a los cinco años de la resección es superior al 80% cuando los tumores no son invasivos¹¹⁸, y oscila entre el 27% y el 60% en los pacientes con carcinoma invasivo^{119,124}. Por todo ello, es importante poder establecer qué pacientes tienen riesgo de degeneración maligna y poder así indicar la cirugía antes de la aparición del cáncer.

El conocimiento más amplio de las características y comportamiento de estos tumores puede ayudar a un mejor manejo clínico, lo que redundará en beneficio del paciente.

OBJETIVOS

- Establecer la prevalencia y las características de los pacientes con neoplasia quística del páncreas (cistoadenoma seroso, neoplasia mucinosa quística y neoplasia mucinosa papilar intraductal).
- Evaluar la probabilidad de supervivencia de los pacientes con neoplasia quística del páncreas
- Identificar los factores predictivos de malignidad de las neoplasias mucinosas papilares intraductales.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1 Pacientes

Se estudiaron todos los pacientes con NQ del páncreas diagnosticados mediante una o más técnicas de imagen (TC abdominal, CPRM y USE, y confirmación por citología mediante PAAF y/o estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, desde enero de 1997 a diciembre de 2008.

Las variables recogidas fueron: la edad, el sexo, el año de diagnóstico, la forma de presentación, el tipo de tumor, el tamaño y la presencia de nódulos por técnicas de imagen, cuantificación de los niveles séricos de CA 19.9, la localización, el lugar de origen (conducto de Wirsung, ramas colaterales o mixto), el tratamiento (tipo de cirugía), el diagnóstico histológico (localización tumoral, tamaño del tumor, presencia de nódulos e invasión del tumor) estado al final de seguimiento y el tiempo de supervivencia.

3.2 Cirugía

Los pacientes que presentaban sintomatología, un tamaño del tumor superior a 30mm y/o citología con atipia fueron intervenidos^{104,153,166,167}.

En las NMPI se operaron los pacientes con tumor de rama colateral mayor de 30 mm, los que presentaban sintomatología, nódulos, un conducto de Wirsung de más de 10 mm y/o los que mostraban citología con atipias en la PAAF^{153, 167}.

Todos los pacientes que requirieron cirugía fueron operados por el mismo equipo quirúrgico.

3.3 Seguimiento

Los pacientes fueron evaluados cada 3 ó 6 meses según el tipo de tumor. El seguimiento incluyó anamnesis, examen físico, analítica con cuantificación de los niveles séricos de CA 19.9 y al menos una prueba de imagen. Cuando el seguimiento no se pudo completar, se contactó telefónicamente con el paciente

o sus familiares. Se realizó un seguimiento mínimo de 6 meses y la fecha de fin de seguimiento fue el 31 de junio de 2009.

3.4 Análisis estadístico

La prueba de t de Student y la prueba de Kruskal-Wallis fueron utilizadas para comparar variables numéricas y la prueba de X^2 con la corrección de Yates si era necesario, para comparar las variables cualitativas.

Para determinar los factores pronósticos independientes de malignidad se realizó un análisis multivariante mediante modelo de regresión de Cox, incluyendo además de la edad y el sexo, las variables obtenidas del análisis univariante con un valor de $p \leq 0,05$. En este se habían analizado 9 variables prequirúrgicas.

El cálculo de la curva de ROC (*receiver-operating characteristic*) se realizó para determinar los mejores valores de corte para predecir la malignidad según el tamaño del tumor.

El tiempo de supervivencia fue definido como el período transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la última visita o muerte del paciente. La probabilidad de supervivencia se calculó con el método de Kaplan-Meier, utilizando intervalos de confianza del 95% y la prueba de rangos logarítmicos.

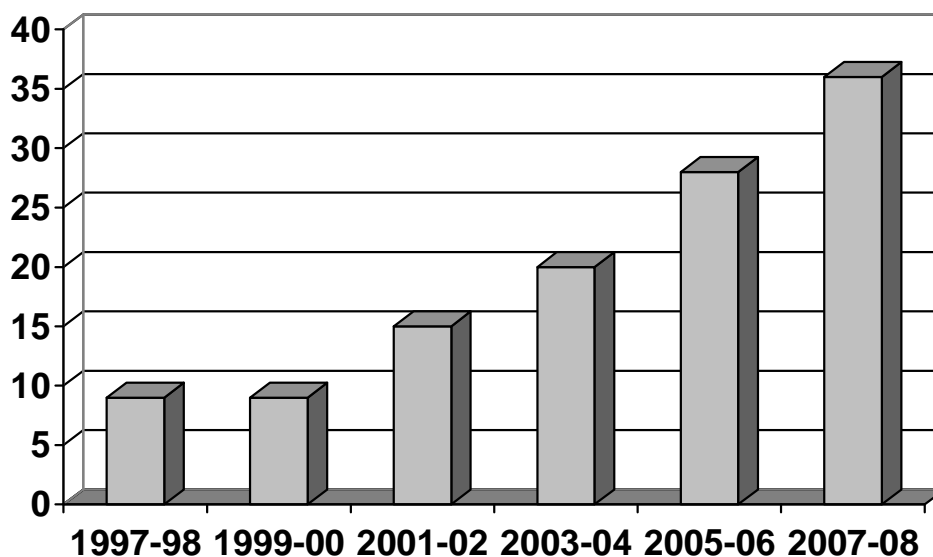
Se consideró significativa una $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 16.0; SPSS Inc. Chicago, IL, Estados Unidos).

4. RESULTADOS

Durante el período del estudio se atendieron en nuestro hospital 120 pacientes con NQ del páncreas, de los cuales fueron excluidos tres pacientes, dos por insuficiencia de datos y de seguimiento, y otro por cambio de diagnóstico durante el estudio.

Se analizaron 117 pacientes lo que supone 8 casos diagnosticados al año, aunque el 56% lo fueron en los últimos 4 años (Fig.16).

Figura 16. Gráfico que muestra los casos diagnosticados de las neoplasias quísticas de páncreas a lo largo de 12 años.



4.1 Características globales de los pacientes

La edad media de los pacientes fue de 63 ± 14 años y el 56% eran mujeres. Para el diagnóstico se realizó TC abdominal al 53% de los pacientes, CPRM al 60,7% y USE al 67,5%. La PAAF se practicó al 50,4% de los pacientes. Fueron sometidos a dos o más pruebas diagnósticas 79 pacientes (67,5%). De los 117 pacientes, 88 fueron diagnosticados de NMPI, 21 de CS y 8 de NMQ. Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 13.

El hallazgo fue casual en 52 pacientes, siendo la forma de presentación significativamente más frecuente. Tenían antecedentes de uno o varios episodios de pancreatitis aguda 23 pacientes. La localización más frecuente fue en la cabeza del páncreas, 62 tumores, seguida de cola pancreática 25 tumores (tabla 13).

La media de tamaño de los tumores, según las técnicas de imagen, fue de $32 \pm 22,8$ mm (intervalo, 27-37 mm). En los pacientes sometidos a cirugía, según el estudio anatomopatológico, el tamaño medio fue de $33 \pm 19,4$ mm (intervalo, 28-37 mm).

El tratamiento fue la cirugía en 81 pacientes. El tipo de cirugía más frecuente fue la duodenopancreatectomía cefálica en 41 pacientes (50,6%), seguida de pancreatectomía distal en 27 (33,3%), pancreatectomía total en 7 (8,7%) y otros tipos de cirugía en 6 pacientes (7,4%). El estudio anatomopatológico mostró malignidad en 29 de los pacientes operados, 8 fueron carcinoma "in situ" y 21 invasivos. El tiempo medio de seguimiento fue de 96,2 meses (intervalo, 78-113,5 meses). Al final del seguimiento habían fallecido 15 pacientes, un CS, dos NMQ y 12 NMPI (figura 17).

Tabla 13. Características demográficas y clínicas según el tipo de NQ¹

Características	Total N=117	CS N=21	NMQ N=8	NMPI n=88	p
Edad (años) ²	63±14	62,2±13	55,6±13	64±14	ns
Sexo M/H ¹	66/51 (56/44)	18/3 (86/14)	7/1 (87/13)	41/47 (47/53)	0,001
Síntomas					0,034
Hallazgo ¹	52 (44,5)	15 (71,4)	3 (37,5)	34 (38,6)	
Pancreatitis Aguda ¹	23 (19,6)	0	1 (12,5)	22 (25)	
Dolor abdominal ¹	30 (25,6)	6 (28,6)	4 (50)	20 (22,7)	
Ictericia ¹	10 (8,6)	0	0	10 (11,4)	
Síndr.constitucional ¹	2 (1,7)	0	0	2 (2,3)	
Tamaño en prueba de imagen (mm) ²	32±22,8	41,2±23,7	62,6±54	27,4±16,7	0,005
Tamaño x AP (mm) ²	33±19,4	42,5±25,7	45,2±20,7	29,3±16	0,04
Localización ¹					0,01
Cabeza	62 (53)	12 (57,2)	0	50 (56,8)	
Cola	25 (21,4)	4 (19)	7 (87,5)	14 (16)	
Cuerpo	12 (10,3)	3 (14,4)	1 (12,5)	8 (9,1)	
Difuso	13 (11,1)	1 (4,7)	0	12 (13,6)	
Uncinado	5 (4,2)	1 (4,7)	0	4 (4,5)	
Cirugía	81 (69,2)	13 (62)	8 (100)	60 (68,2)	
Benignos/malignos	88/29 (75/25)	21/0 (100/0)	6/2 (75/25)	61/27 (69/31)	0,017
In situ/invasivos	8/21 (28/72)	0/0	0/2 (0/25)	8/19 (30/70)	ns
Vivos/muertos	102/15 (87/13)	20/1 (95/5)	6/2 (75/25)	76/12 (86/14)	ns

CS: cistoadenoma seroso, NMQ: neoplasia mucinosa quística, NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal. AP: anatomía patológica.

¹Resultados expresados como n (%)

²Resultados expresados como media ± desviación estándar

4.1.1. Características de los pacientes con cistoadenoma seroso

La edad media de los 21 pacientes diagnosticados de CS fue de 62 ± 13 años, el 86% eran mujeres (tabla 13). Se diagnosticaron debido a un hallazgo casual 15 pacientes y 6 presentaron dolor abdominal. La mayoría de los tumores (12) estaban localizados en la cabeza pancreática.

Fueron sometidos a cirugía 13 pacientes por existencia de síntomas o tumores que habían alcanzado gran tamaño. Se practicó duodenopancreatectomía cefálica a 6 pacientes (28,6%), pancreatectomía distal a 5 (23%) y segmentaria a 2 (9,5%). El estudio anatomopatológico mostró benignidad en todos los pacientes. El tamaño medio fue de 41,2 mm según la técnica de imagen y según el estudio anatomopatológico de 42,5 mm. De los 21 pacientes falleció uno por shock séptico como complicación posquirúrgica. En este paciente la indicación de la cirugía fue debido al crecimiento del tumor durante el seguimiento, que alcanzó los 80 mm.

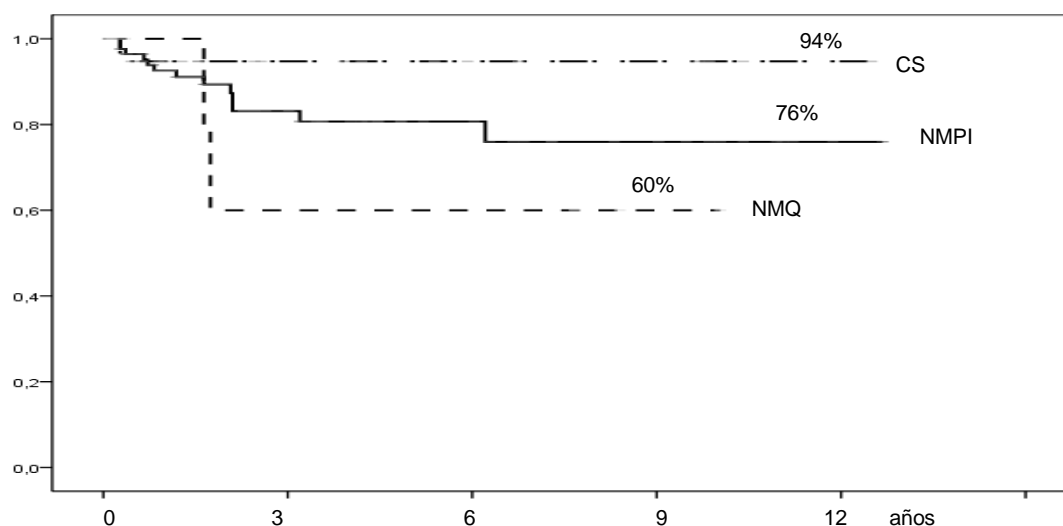
La supervivencia de los pacientes con CS fue del 94,7% a partir del primer año (figura 17).

4.1.2. Características de los pacientes con neoplasia mucinosa quística

Fueron diagnosticados de NMQ 8 pacientes, 7 eran mujeres y uno hombre, tenían una edad media de $55,6 \pm 13$ años (tabla 13). Cuatro pacientes se diagnosticaron porque presentaban dolor abdominal, 3 fueron un hallazgo casual y un paciente presentó pancreatitis. Siete estaban localizados en la cola pancreática y uno en el cuerpo. El tratamiento en todos los pacientes fue la cirugía. Se realizó pancreatectomía distal en los 8 pacientes. El tamaño medio del tumor fue de 62,6 mm según las técnicas de imagen y según el estudio

anatomopatológico de 45,2 mm. Presentaron cistoadenocarcinoma invasivo dos pacientes (25%), los cuales murieron por progresión de la enfermedad al cabo de un año. La supervivencia a partir de los 2 años fue del 60% (figura 17).

Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia actuarial de las distintas NQ



CS: cistoadenoma seroso; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal; NMQ: neoplasia mucinosa quística

4.1.3. Características globales de los pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal

La edad media de los 88 pacientes incluidos fue de 64 ± 14 años, siendo 47 (53%) de ellos varones (tabla 13). El diagnóstico fue debido a un hallazgo casual en 34 pacientes, tenían antecedentes de uno o varios episodios de pancreatitis aguda 22, dolor abdominal 20, ictericia 10, y síndrome tóxico 2 pacientes. Para el diagnóstico se realizó TC abdominal al 54,5% de los pacientes, CPRM abdominal al 63,6%, USE al 71,6% y PAAF al 56,8%. La localización fue en la cabeza del páncreas en 50 tumores, en el cuerpo 8, en la cola 14, en el proceso uncinado 4 y eran difusos 12. El tumor se originaba en el

conducto de Wirsung en 44 pacientes, en las ramas colaterales 33 y fueron mixtos en 11 casos. La media del CA19.9 sérico fue de 1.017 ± 747 U/ml (rango 1-44.600 U/ml) (tabla 14). La media de tamaño de los tumores según las técnicas de imagen fue de 27,4 mm, con una mediana de 22 mm y en los pacientes sometidos a cirugía, según la anatomía patológica, fue de 29,3 mm (tabla 13).

Tabla 14. Otras características de las NMPI

Origen	
Conducto de Wirsung	44 (50%)
Ramas colaterales	33 (37,5%)
Difuso o mixto	11 (12,5%)
Nódulos	14 (15,9%)
CA 19.9 (U/ml) ¹	1017 ± 747

¹Resultados expresados como media \pm desviación estándar

De los 88 pacientes de la serie, 61 (69%) eran tumores benignos (según seguimiento y/o PAAF/anatomía patológica) y 27 (31%) malignos (según PAAF/anatomía patológica). Dos pacientes que por técnicas de imagen se observaban signos sospechosos de malignidad y que la PAAF confirmó la presencia de carcinoma, no fueron operados debido a que uno presentaba enfermedades asociadas y alto riesgo quirúrgico, y el otro paciente no era tributario de cirugía porque el tumor invadía la arteria mesentérica superior.

El tratamiento fue la cirugía en 60 pacientes, siendo la duodenopancreatectomía cefálica (39,8%) el tipo de cirugía más frecuente. El 46,6% de los tumores operados se habían originado en el conducto pancreático

principal, el 38,3% en las ramas colaterales y el 15% fueron mixtos. De los 60 pacientes sometidos a cirugía, 25 fueron malignos (32% eran carcinoma "in situ" y 68% invasivos).

Resultaron malignos 13/44 (29,5%) de los tumores implantados en el conducto de Wirsung, 10/33 (30,3%) de los originados en las ramas colaterales y 4/11 (36,3%) de los multifocales. Dada la similitud en cuanto al porcentaje de tumores malignos en cada uno de estos grupos, el análisis se realizó conjuntamente, sin diferenciar su lugar de implantación.

En cuanto al tamaño de los tumores operados, 19 tenían menos de 22 mm, 18 entre 22 y 30 mm y 23 eran mayores de 30 mm. De los 25 tumores malignos operados, 9 tenían entre 22 y 30 mm y 16 eran mayores de 30 mm. No había ningún tumor maligno menor de 22 mm.

En nuestra casuística dos pacientes, uno con tumor invasivo y otro con carcinoma "in situ", tuvieron que ser reintervenidos, a los 14 y 8 meses, respectivamente, completando la pancreatomectomía por recurrencia del tumor en el páncreas residual.

4.2. Identificación de los factores predictivos de malignidad en la neoplasia mucinosa papilar intraductal

Para determinar la existencia de factores predictivos de malignidad se realizó un análisis univariante en el que se utilizaron nueve variables prequirúrgicas: edad, sexo, síntomas, origen del tumor, localización del tumor, la presencia de nódulos, valor del CA 19.9 sérico, tamaño aconsejado por la literatura como indicación quirúrgica ($\geq 30\text{mm}$) y el tamaño del tumor según la mediana de nuestra serie de pacientes ($\geq 22\text{mm}$).

El análisis univariante identificó como variables predictivas de malignidad la presencia de síntomas y el tamaño de la lesión (tanto $\geq 22\text{mm}$ como $\geq 30\text{mm}$) (tabla 15 y tabla 16).

Tabla 15. Análisis univariante de la probabilidad de malignidad (tamaño 22mm)

VARIABLES	P
Edad	ns
Sexo (M/H)	ns
Síntomas	<0,05
Origen (conducto principal, rama, mixto)	ns
Localización	ns
Nódulos (si/no)	ns
CA 19.9 sérico preoperatorio	ns
Tamaño ≥ 22 mm	0,038

Tabla 16. Análisis univariante de la probabilidad de malignidad (tamaño 30mm)

VARIABLES	P
Edad	ns
Sexo (M/H)	ns
Síntomas	<0,02
Origen (conducto principal, rama, mixto)	ns
Localización	ns
Nódulos (si/no)	ns
CA 19.9 sérico preoperatorio	ns
Tamaño ≥ 30 mm	0,003

En el posterior análisis multivariante se incluyeron las variables significativas en el análisis univariante, además de la edad y el sexo como posible variables confusoras. Este análisis multivariante identificó como variables con significación pronóstica independiente de malignidad el tamaño del tumor (tanto $\geq 22\text{mm}$ como $\geq 30\text{mm}$) y la existencia de síntomas (tabla 17).

Tabla 17. Análisis multivariante de la probabilidad de malignidad

VARIABLES	Hazard ratio (intervalo de confianza 95%)	P
Síntomas (sí/no)	0,246 (0,072-0,835)	0,024
Tamaño ≥ 30 mm	4,761 (1,668-13,588)	0,004
Tamaño ≥ 22 mm	3,118 (1,017-9,556)	0,047

Al realizar las curvas ROC de los tamaños del tumor para establecer el punto de corte con mayor capacidad discriminadora para diferenciar los tumores benignos de los malignos, se observó que el tamaño $\geq 22\text{mm}$ tenía un área bajo la curva de 0,65, una sensibilidad de 77% y una especificidad de 52,5%, mientras que en el tamaño $\geq 30\text{mm}$ el área bajo la curva era de 0,68 y la sensibilidad y especificidad de 59% y 77%, respectivamente (figura 18) y (tabla 18).

Figura 18. Curva ROC: sensibilidad y especificidad

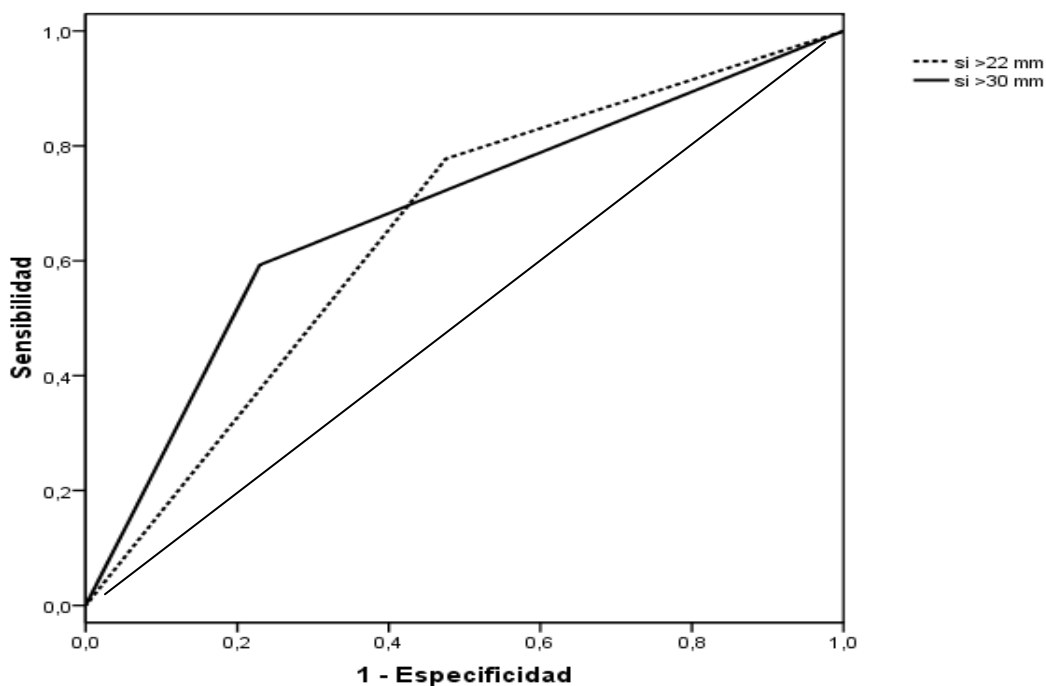


Tabla 18. Sensibilidad y especificidad según el tamaño del tumor

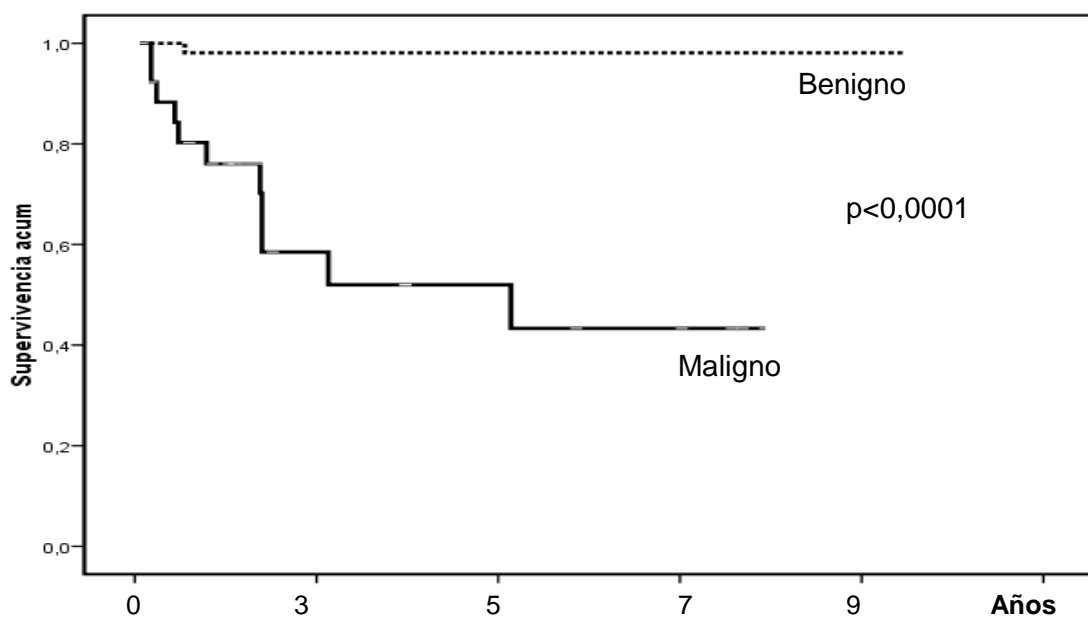
Tamaño (mm)	Área	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
≥ 22	0,65	77	52,5
≥ 30	0,68	59	77

4.3. Supervivencia de los pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal

Al final del seguimiento 76 pacientes (86,4%) permanecían vivos y 12 (13,6%) habían fallecido. Un paciente con tumor benigno murió como consecuencia de complicaciones posquirúrgicas; había sido sometido a cirugía debido al tamaño del tumor (55mm), sospecha de malignidad en las técnicas de imagen y síndrome constitucional. Los 11 pacientes restantes presentaban tumor invasivo y murieron por progresión de la enfermedad. La probabilidad actuarial

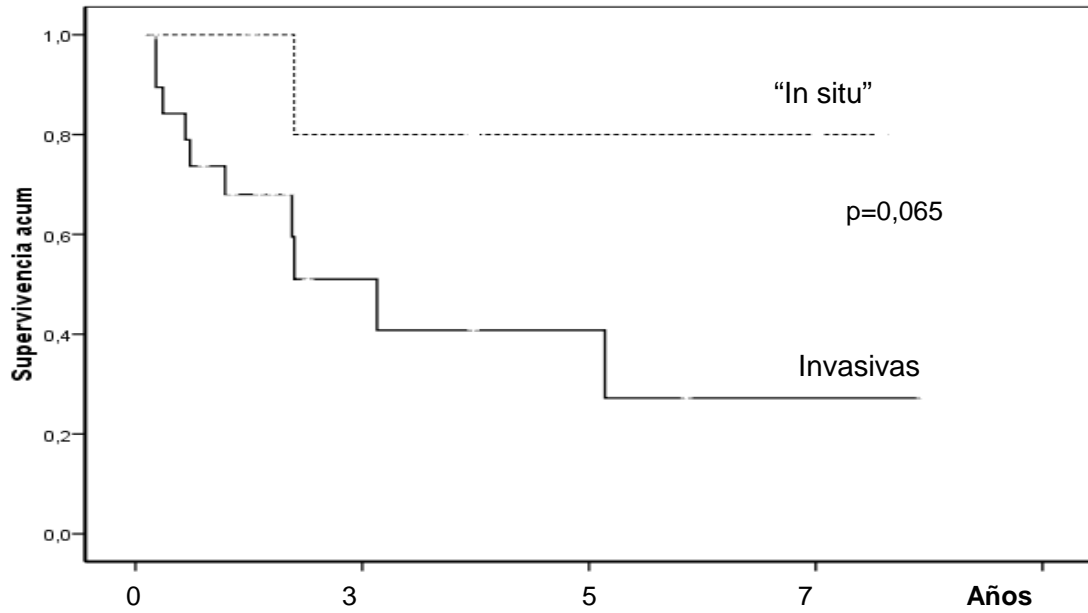
de supervivencia global fue del 76,6% (figura 17). Al separar los tumores benignos de los malignos se observó que la probabilidad de supervivencia de los primeros fue del 98% a los 5 años, y en los tumores malignos del 52% a los 3 años y del 42% a los 5 años (figura 19).

Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia actuarial de las NMPI según su benignidad o malignidad



Se comparó la supervivencia de los pacientes con carcinoma “in situ” e invasivo. Se observó que la de los primeros era del 80% a partir del segundo año y la de los segundos del 70% a los dos años y del 28% a los 5 años ($p=0,065$) (figura 20).

Figura 20. Curvas de supervivencia de las NMPI malignas “in situ” e invasivas



5. DISCUSIÓN

En los últimos 20 años se ha conseguido un mejor conocimiento de las NQ del páncreas dada la mejora de las técnicas de imagen y de los estudios anatomopatológicos^{89,168}. En nuestro centro hemos observado un incremento progresivo del número de casos diagnosticados a lo largo de estos años. Más de la mitad de los pacientes ha sido diagnosticado en los últimos cuatro años. Esto puede explicarse por ser un hospital de referencia en patología pancreática, por lo que probablemente nos son remitidos más pacientes que a otros centros de nuestro entorno. No obstante, el aumento del grado de sospecha por parte de los gastroenterólogos, radiólogos y endoscopistas y la mejoría de las técnicas de imagen han tenido un papel esencial en este hecho. En nuestra serie el tumor más habitual ha sido la NMPI, seguida del CS, siendo la NMQ menos frecuente. Estas últimas asentaban en individuos más jóvenes (media de 55,6 años) que los otros dos grupos de tumores. En cuanto al sexo había un claro predominio de mujeres en las NMQ y CS (87% y 85%, respectivamente) y un porcentaje equilibrado en las NMPI.

La mayoría de los casos fueron un hallazgo casual, coincidiendo con que los pacientes eran sometidos a una técnica de imagen para estudio de sintomatología ajena a la NQ o a controles por otras enfermedades de base. Los CS son los que más se diagnosticaron de forma casual (71,4%). Cabe destacar que el 25% de las NMPI presentaban el antecedente de uno o varios episodios de pancreatitis aguda (hasta seis en alguno de nuestros pacientes), hecho ya descrito en la literatura^{113,169}. Así pues, ante la existencia de pancreatitis aguda recidivante es obligado descartar la presencia de esta neoplasia, asumiendo que previamente se hayan excluido las causas más habituales de pancreatitis (litiasis, alcoholismo, hipertrigliceridemia, etc). Por

esta razón es importante insistir en el seguimiento de estos pacientes mediante la repetición periódica de técnicas de imagen. La CPRM es la técnica que se ha mostrado más útil para estas situaciones, debido a que sirve para determinar la extensión de la lesión y la comunicación de ésta con el conducto pancreático principal y/o con sus ramas¹⁵³.

A lo largo de estos últimos años se ha adquirido una mayor conciencia del potencial de malignización de algunos de estos tumores. Esto ha llevado a un aumento de resecciones quirúrgicas con la intención de impedir la aparición de cáncer¹⁷⁰. Las NMQ tienen un riesgo de malignización, según la literatura, del 6 al 36%, mientras que en las NMPI de conducto principal y mixto es entre el 63% y el 70% y si afecta a las ramas colaterales está entre el 15% y el 25%¹⁵³. Así pues, la NMQ y la NMPI son las que tienen un más alto potencial de malignidad, por lo que es importante diferenciarlos del CS, ya que éste generalmente es benigno y, por tanto, la actitud terapéutica deberá ser muy distinta^{104,166,167}.

El tamaño del tumor se considera que es un factor determinante en el momento de tomar una actitud en estos pacientes. Así, según los consejos de las guías para el diagnóstico y manejo de las NQ^{121,153} y los resultados obtenidos en otros estudios^{16,171-173}, se considera oportuno aconsejar la cirugía en los casos de tumores cuyo diámetro supera los 30 mm en el momento del diagnóstico o lo alcanza durante el seguimiento, y en aquellos pacientes que presentan sintomatología o han sufrido pancreatitis con anterioridad, aunque no cumplan los dos requisitos previos. Un criterio ineludible para indicar la cirugía es la presencia de atipias celulares en el material de punción de la lesión. Siguiendo estos criterios, en nuestra serie fueron intervenidos el 69% de los pacientes. El

examen anatomopatológico demostró que el 33% de los tumores operados presentaban signos de malignidad, de ellos el 30% eran carcinomas *in situ* y el 70% restante fueron carcinomas invasivos. Debe destacarse que ninguno de los CS presentaba malignidad, pero sí el 25% de las NMQ (todas ellas carcinomas invasivos) y el 31% del total de las NMPI, 70% de las cuales eran invasivos.

Así como existe un consenso bien establecido sobre la actitud que debe asumirse ante las NMQ y las NMPI, la forma de actuación no es tan clara para el manejo de los CS¹⁷⁴. En este caso, muchos autores son partidarios de la vigilancia periódica debido a su naturaleza benigna, a pesar de la baja morbilidad y mortalidad asociada a la resección de estos tumores. Sin embargo, es muy importante que el diagnóstico de CS esté claramente establecido antes de decidir una conducta expectante. Algunos grupos son partidarios de la resección como tratamiento de los CS, basándose en la presencia de síntomas, el tamaño del tumor o en un probable diagnóstico erróneo preoperatorio¹⁷⁵. La cirugía puede considerarse, en estos casos, generalmente curativa y no sería necesario el seguimiento después de la resección. Sin embargo, tanto las NMQ como las NMPI tienen un potencial de malignización elevado por lo que la actitud tiene que ser más intervencionista. Las NMQ son habitualmente solitarias y no suelen recurrir después de la cirugía, por lo que no requieren seguimiento a no ser que presenten signos de malignización. El haber utilizado los consejos descritos en la literatura para establecer la indicación quirúrgica^{16,121,153,160,172,173} puede ser la explicación de que el porcentaje de carcinoma sea inferior en nuestra serie (28%) que en otros trabajos publicados, donde el porcentaje de malignidad es del 32%^{153,123,176}.

La NMPI representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias pancreáticas^{164,165}. Puede ser de implantación uni o multifocal^{121,122}, frecuentemente se localiza en la cabeza pancreática (50%)¹²³⁻¹²⁵ y en una gran mayoría se presenta en varones con una edad media de 65 años. Los síntomas clínicos son en forma de dolor o molestias abdominales, náuseas y vómitos, dolor de espalda, pérdida de peso, diabetes e ictericia^{117,123,124}. Algunos pacientes tienen una historia previa de pancreatitis recurrente¹²². Un gran número de pacientes están asintomáticos (27-40%)^{123,174,177} por lo que se diagnostican de forma incidental al ser sometidos a técnicas de imagen por otras causas.

La edad media fue de 64 años en los 88 pacientes con NMPI, y tanto la distribución por sexos como la forma de presentación y la localización del tumor alcanzaron porcentajes similares a los descritos en la literatura.

En el momento del diagnóstico las NMPI sintomáticas tienen más riesgo de ser malignas que otras neoplasias quísticas del páncreas^{124,150}. La cirugía mediante la resección pancreática alivia los síntomas y además previene la progresión del tumor a carcinoma invasivo^{32,152}. En nuestra serie el 66,6% de los pacientes operados presentaron síntomas.

Algunos estudios sugieren que la NMPI implantada en el conducto de Wirsung se asocia con un crecimiento más rápido y mayor malignidad comparadas con las originadas en las ramas colaterales^{123,174}. El riesgo de desarrollar displasia de alto grado o carcinoma invasivo en 5 años es del 63-70% en las NMPI de conducto pancreático principal y del 15-25% en las de ramas colaterales^{119,123,132,177-179}. Por este motivo se acepta una actitud conservadora en las NMPI de rama colateral, especialmente si son asintomáticas y más

intervencionista en las de conducto de Wirsung^{153,180,181}. Sin embargo, en nuestra serie el porcentaje de malignidad era similar indistintamente de la zona de implantación del tumor (conducto de Wirsung 29,5%, ramas colaterales 30,3% y multifocales 36,3%). Éste fue el motivo de analizar todas las neoplasias conjuntamente, con independencia del lugar de origen.

Las guías internacionales de consenso para el manejo de las NMPI establecen la indicación quirúrgica en base al tamaño del tumor y la existencia de síntomas o signos de riesgo (nódulos murales por técnicas de imagen y/o citología positiva). La cirugía se recomienda en pacientes con NMPI con un tamaño entre 10 y 30 mm si tienen síntomas, signos radiográficos de malignidad (nódulos murales o dilatación del conducto de Wirsung) o citología positiva, y en pacientes con lesiones >30mm aunque no tengan las características anteriores^{121,179,182-184}. En nuestro estudio, el análisis multivariante determinó que los factores predictivos independientes de malignidad eran los síntomas y el tamaño del tumor, tanto ≥ 30 mm (valor observado en la literatura) como el ≥ 22 mm (mediana de nuestra serie). Algunos artículos refieren que tanto los nódulos murales y el origen del tumor (ramas colaterales, conducto de Wirsung o mixto) también son factores que pueden predecir la malignidad en las NMPI^{121,123,153,174,182,185}, hecho que no fue constatado en nuestro análisis. Esto puede ser debido a que exista un número reducido de pacientes con nódulos y a que el porcentaje de tumores que se originaron en el conducto pancreático principal, las ramas colaterales o en ambos era similar como hemos comentado anteriormente.

El estudio de Jin Young *et al*¹⁷⁸ observó que un tamaño del tumor superior a 20 mm predecía malignidad con una sensibilidad de 68% y una especificidad de

60%. Nuestros resultados han demostrado una mayor sensibilidad para el tamaño ≥ 22 mm, pero una mayor especificidad para el tamaño ≥ 30 mm. Sin embargo, dado que el error más grave sería dejar de intervenir pacientes con tumores malignos, proponemos realizar un seguimiento más estrecho (técnicas de imagen y citología por punción aspiración) en las lesiones cuyo diámetro sea superior a 22 mm e inferior a 30 mm, debido a que en este grupo la mitad eran malignos, e indicar la cirugía si se detectan atipias, signos claros de malignidad o si hay sintomatología. En los tumores ≥ 30 mm se debería realizar siempre punción aspiración e indicar cirugía en los casos con atipias o en los que presenten signos claros de malignidad aunque no presenten sintomatología.

Chari *et al*^{113,158} estudiaron la recurrencia de las NMPI después de la cirugía y observaron que los carcinomas invasivos recurren con mayor frecuencia (67%) con independencia del tipo de pancreatectomía realizada y esta recurrencia se produce en un 91% de los casos antes de los tres años. Por el contrario, en la NMPI maligna no invasiva recurre sólo un 8% después de una pancreatectomía parcial. Dos de nuestros pacientes, uno con NMPI maligna invasiva y otro con carcinoma “in situ”, tuvieron que ser reintervenidos para completar la pancreatectomía, por recurrencia del tumor en el páncreas residual a los 14 y 18 meses después de la primera cirugía. Esto representa una recurrencia en nuestra serie de 5,8% en los tumores invasivos y del 12,5% en los “in situ”, aunque el escaso número de pacientes en estas circunstancias no permite extraer conclusiones.

A medida que han aumentado los casos descritos de NMPI, se ha hecho evidente que hay casos invasivos con peor pronóstico^{82,117,186,187}. Kimura *et*

a/¹⁸³ tras la revisión de 244 casos de la bibliografía, concluyeron que la supervivencia a los 5 años después de la cirugía era del 82%, cifra muy similar a la observada en nuestro estudio, en el que de los 60 pacientes operados, el 86,6% estaban vivos al final del seguimiento.

Tal como era de esperar, se ha observado una supervivencia en los pacientes con carcinoma “in situ” mejor que la de los invasivos con una $p=0,065$. Probablemente no se alcanzó la significación estadística por el limitado número (8) de carcinomas “in situ” de la serie.

Así pues, el potencial de malignización de estas lesiones hace que la resección quirúrgica temprana sea el tratamiento de elección siempre que confluyan factores de riesgo de malignidad. La extensión de la resección sigue siendo un tema debatido en el que en la actualidad no existe consenso. El diagnóstico preoperatorio de benignidad o malignidad en las NMPI tiene, por lo tanto, importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Las estrategias para la evaluación y el manejo de los pacientes con NQ del páncreas no están aún bien definidas. La colaboración estrecha entre radiólogos, cirujanos, endoscopistas, patólogos y digestólogos es esencial para asegurar una adecuada clasificación y un óptimo manejo clínico de los pacientes afectados de esta patología.

6. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

1. Las NQ son diagnosticadas con mayor frecuencia en estos últimos años.
2. Las NQ son mayoritariamente hallazgos casuales, aunque deben tenerse en cuenta como causa de pancreatitis aguda.
3. La localización más frecuente de estas neoplasias es la cabeza pancreática.
4. El tumor más frecuentemente observado en nuestro medio es la NMPI.
5. Las NMQ son las que desarrollan un tamaño mayor.
6. Las NMPI son las que tiene un mayor porcentaje de malignidad.
7. Los CS son los tumores que presentan mejor supervivencia (94%), mientras que las NMQ son las que la tienen peor (60%). Las NMPI muestran una supervivencia intermedia (76%).
8. Las NMPI se originan predominantemente en el conducto de Wirsung (50%).
9. Los factores pronósticos independientes de malignidad en las NMPI fueron los síntomas y el tamaño del tumor, tanto $\geq 30\text{mm}$ como $\geq 22\text{mm}$.

10. La sensibilidad para predecir malignidad de las NMPI era mayor para el tamaño $\geq 22\text{mm}$, mientras que la especificidad era mejor para el tamaño $\geq 30\text{mm}$.

11. La supervivencia de las NMPI benignas fue significativamente mejor, como era de esperar, que la de las malignas (98% vs 42%).

12. La supervivencia de las NMPI con carcinoma "in situ" es mejor respecto a las que presentan carcinoma invasivo (80% vs 28%), a pesar que no alcanzan significación estadística.

7. CONCLUSIONES

1- Las NQ son diagnosticadas con mayor frecuencia en estos últimos años, debido probablemente a un mayor índice de sospecha y a la mejora de las técnicas de exploración.

2- Ante la detección de una lesión quística pancreática debe plantearse el diagnóstico diferencial con las NQ, aunque exista el antecedente de pancreatitis aguda, dada la elevada frecuencia con que éstas se manifiestan mediante esta enfermedad.

3- Los factores pronósticos independientes de malignidad en las NMPI fueron los síntomas y el tamaño del tumor, tanto $\geq 30\text{mm}$ como $\geq 22\text{mm}$, por ello se aconseja realizar un seguimiento más estrecho a las NMPI cuyo diámetro esté situado entre 22 mm y 30 mm debido a que en este grupo la mitad de los tumores son malignos.

4- El seguimiento en estos casos debería hacerse mediante CPRM y USE+PAAF, y convendría indicar la cirugía si se observan atipias o los pacientes presentan síntomas.

5- En las NMPI de tamaño $>30\text{ mm}$ se debería realizar siempre una PAAF e indicar cirugía en los casos con atipias o signos radiológicos claros de malignidad, aunque no presenten sintomatología.

6- El tratamiento quirúrgico en el momento oportuno puede evitar la evolución hacia carcinoma pancreático, dado el elevado riesgo de degeneración maligna

de algunos de estos tumores (NMQ y NMPI), mejorando así el pronóstico de estos pacientes.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1) Clarke ES. History of gastroenterology. In Paulson M (ed): Gastroenterologic Medicine. Philadelphia, Lea & Febiger, 1969.
- 2) Major RH. A history of Medicine. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1954.
- 3) Basmajian JV. Grant's Method of Anatomy, 10th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980.
- 4) Rottenberg N. Macroscopic and microscopic vasculature of the duodenal-pancreatic complex. Morphol Embryol 1989;35:15-9 .
- 5) Skandalakis LJ, Rowe JS Jr, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the páncreas. Surg Clin North Am 1993;73:661-97 .
- 6) Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L. Tratado de páncreas exocrino. J&C Ediciones Médicas, S.L Barcelona 2002.
- 7) Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. Pancreas 1992;7:66-86.
- 8) Hutchins GF, Dragranov PV. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. World J Gastroenterol 2009;15:48-54.
- 9) Oh HC, Kim MH, Hwang CY, Lee TY, Lee SS, Seo DW, et al. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. Am J Gastroenterol 2008;103:229-39.
- 10) Legman P, Vignaus O, Dousser B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. Am J Radiol 1998;170:1315-32.
- 11) Coley SC, Strickland NH, Walker JD, Williamson RC. Spiral CT and the pre-operative assessment of pancreatic adenocarcinoma. Clin Radiol 1997;52:24-30.

- 12) Freeny PC, Traverso W, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993;165:600-6.
- 13) Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1995;195:327-32.
- 14) Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma : Preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR Imaging. *Radiology* 1997;202:655-62.
- 15) Lopez Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: Accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002;224:34-41.
- 16) Koito K, Namieno T, Nagakawa T. Solitary cystic tumor of the pancreas. EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc* 1997;45:268-76.
- 17) Sahani D, Prasad S, Saini S, Mueller P. Cystic pancreatic neoplasms evaluation by CT and magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:657-72.
- 18) Soto JA, Barish MA, Yucel KE, Clarke P, Siegenberg D, Chuttani R, et al. Pancreatic duct: MR cholangiopancreatography with a three-dimensional fast spin-echo technique. *Radiology* 1995;196:459-64.
- 19) Sperti C, Pasqualli C, Chierichetti F, Liessi G, Ferlin G, Pedrazzoli S. Value of 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the

management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001; 234:675.

20) Itoh S, Ishiguchi T, Ishigaki T, Sakuma S, Maruyama K, Senda K. Mucing producing pancreatic-tumor: CT findings and histopathologic correlation. *Radiology* 1992;183:81-6.

21) Sugiyama M, Antomi Y, Saito M. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1998;48:164-71.

22) Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldam M, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1516-24.

23) Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterol* 1997;112:1087-95.

24) Snady H. Endoscopic ultrasonography in benign pancreatic disease. *Surg Clin North Am* 2001;81:329-44.

25) Hammel P. Role of tumor markers in the diagnosis of cystic and intraductal neoplasms. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2002;12:791-801.

26) Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Katoh T. Evaluation of intraductal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Endoscopy* 1993;25:577-81.

27) Cho YD, Jang JY, Cheon YK, Moon JH, Kim YS, Lee MS, et al. Can intraductal ultrasonography (IDUS) predict the longitudinal extension of intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas?. *Gastrointest Endosc* 2002;55:AB127.

- 28) Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, et al. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002;122:34-43.
- 29) Mukai H, Yasuda K, Nakajima M. Differential diagnosis of mucin-producing tumors of the pancreas by intraductal ultrasonography and peroral pancreatoscopy. *Endoscopy* 1998;30:A99-A102.
- 30) Levy MJ, Vázquez-Sequeiro E, Wiersema MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. *Gastrointest Endosc* 2002;55:397-408.
- 31) Nix GA, Schmitz PI, Wilson JH, Van Blankenstein M, Groeneveld CF, Hofwijk R. Carcinoma of the head of the páncreas. Therapeutic implications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Gastroenterology* 1984;87:37-43.
- 32) Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, Takao S, Aikou T, Hamada N, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the páncreas. Comparison of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol* 2003;44:464-71.
- 33) Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Hara K, Kato T, et al. Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobiliary Pancret Surg* 2003;10:142-6.
- 34) Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996;39:457-64.

- 35) Rattner DW, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic pancreatic neoplasms. *Ann Oncol* 1999;10 (suppl 4):104-6.
- 36) Borgne J, Calan L, Partensky C and French Surgical Association. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A .multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *Ann Surg* 1999; 230:152-61.
- 37) Brugge WR, Lewandrowshi K, Lee-Lewandrowshi E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al, and the investigators of the CPC study. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
- 38) Sand J, Hyöty M, Mattile J, Dagorn J, Nordback I. Clinical assessment compared with cyst fluid analysis in the differential diagnosis of cystic lesions in the pancreas. *Surgery* 1996;119:275-80.
- 39) Alles AJ, Warshaw AL, Sourthern JF, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 72-4 (TAG-72) in the fluid contents of pancreatic cysts. *Ann Surg* 1994;219:131-4.
- 40) Steer ML. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. En: Go VLW, Brooks FP, DiMugno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Scheele GA. eds, *The exocrine pancreas biology, pathophysiology, and disease*. New York: Raven Press, 1986:465-74.
- 41) DiMugno EP, Clain JE. Chronic Pancreatitis. En: Go VLW, Brooks FP, DiMugno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Scheele GA. eds. *The exocrine pancreas biology, pathophysiology and disease*. New York: Raven Press, 1986;541-75.
- 42) Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe pancreatitis : When to be concerned ? *Pancreatology* 2003;3:102-10.

- 43) Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25:756-9.
- 44) Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:949-52.
- 45) Eternad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
- 46) Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820-8.
- 47) Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-55.
- 48) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7 .
- 49) Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobón LH. Histological typing of tumors of the exocrine páncreas. World Health Organisation, eds. International histological classification of tumours. Berlin: Springer;1996;11-20.
- 50) Khalid A, Brugge W. ACG Practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2339-49.
- 51) Hruban RH, Iacobuzio-Donahue C, Wilentz RE, Goggins M, Kern SE. Molecular pathology of pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:251-8.
- 52) Longnecker DS: Molecular pathology of invasive carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999;880:74-82.

- 53) Jimenez RE, Warshaw AL, Z'Graggen K, Hartwing W, Taylor DZ, Compton CC, et al. Sequential accumulation of k-ras mutations and p53 overexpression in the progression of pancreatic mucinous cystic neoplasms to malignancy. *Ann Surg* 1999;230:501-9.
- 54) Z'Graggen K, Rivera JA, Compton CC. Prevalence of activating K-ras mutations in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1997;226:491-8.
- 55) Rivera JA, Rall CJ, Graeme-Cook F, Fernández del Castillo C, Shu P, Lakey N, et al. Analysis of K-ras oncogene mutations in chronic pancreatitis with ductal hyperplasia. *Surgery* 1997;121:42-9.
- 56) Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE. p16 and K-ras mutation in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1997;57:2140-3.
- 57) Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, Hahn SA, Panzer S, Zahurak M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997;57:1731-4.
- 58) Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, Da Costa LT, Rozenblum E, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996;271:350-3.
- 59) Chiao PJ, Hunt Kk, Grau AM, Abramian A, Fleming J, Zhang W, et al. Tumor suppressor gene Smad4/DPC4, its downstream target genes, and regulation of cell cycle. *Ann N Y Acad Sci* 1999;880:31-7.
- 60) Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, Griffin CA, Shekher M, Tang D, et al. Pancreatic adenocarcinoma with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology: Poor

differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+.
Am J Pathol 1998;152:1501-7.

61) Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): An updated review. Cancer 1996;78:1149-67.

62) Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, et al. Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: Evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 2000;60:2002-6.

63) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J. <http://pathology.jhu.edu/pancreas> panin. New nomenclature for classification of duct lesions in the pancreas. NCI consensus group, 1999.

64) Hruban RH, Wilentz RE, Goggins M, Offerhaus GJ, Yeo CJ, Kern SE. Pathology of incipient pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: S9-S11.

65) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. Cancer Res 1976; 36:2690-8.

66) Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg Pathol 1998; 22: 163-9.

67) Talamini M, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL, et al. Cystadenomas of the pancreas, is enucleation an adequate operation? Ann Surg 1998;227:896-903.

68) Fernández-Cruz L, Sáenz A, Astudillo E, Martínez I, Hoyos S, Pantoja JP, et al. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and non-endocrine tumors. World J Surg. 2002;26:1057-65.

- 69) Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. *Seer Cancer Statistics Review, 1973-1996*, MD, National Cancer Institute, 2000.
- 70) Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer, *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6 .
- 71) Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma. *Pancreas* 1991;6:127-31 .
- 72) Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Falatko F, et al. Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999;10:69-73 .
- 73) Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53 .
- 74) Gullo L, Pezilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:81-4.
- 75) Permert J, Larsson J, Westermarck GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994;330:313-8 .
- 76) DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
- 77) Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. *Cancer* 1991;67:2664-70 .
- 78) Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Liu M, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen

metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:297-306.

79) Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas. Evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991;47:323-8.

80) Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:208-15.

81) Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990;132:423-31.

82) Norell SE, Ahlbom A, Erwald R. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985;124:894-902.

83) Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985;55:460-7.

84) Burney J, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer. Serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989;49:895-9.

85) Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Medical progress: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-65.

86) Bakkevold KE, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: Presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:317-25.

87) Mujica VR, Barkin JS, Go VLW. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000;21:329-32.

- 88) Basturk O, Coban I, Volkan Adsay N. Pancretic Cysts. Pathologic classification, differential diagnosis and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. Vol 133, March 2009.
- 89) Warshaw A, Compton C, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas: new clinical, radiologic and pathologic observation in 67 patients. Ann Surg 1990;212:432-45.
- 90) Warshaw A, Rutledge P. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. Ann Surg 1987;205:393-8.
- 91) Pitchumoni CS, Agarwald N. Pancretic pseudocysts. When and how should drainage be performed. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:615-39.
- 92) Song MH, Lee SS, Park JS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, et al. The role of ultrasonography in pancreatic cystic lesions. Gastrointest Endosc 2002;55:AB249.
- 93) Jimenez R, Fernández-del Castillo, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. En:Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Holzheimer R, Mannick J. Eds. Bern, Wien, New York. W Zuckschwerdt Verlag München, 2001. pp 398-402.
- 94) Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. Surg Clin Noth Am 1995;75:1001-16.
- 95) Compagno J, Oertel J. Microcystic adenomas of the pancreas (Glycogen-rich cystadenomas). Am J Clin Pathol 1978;69:289-98.
- 96) Pyke C, VanHeerden J, Colby T, Sarr MG, Weaver AL. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Ann Surg 1992; 215:132-9.

- 97) Compagno J, Oertel J. Mucinous cystic neoplasms of the páncreas with overt and latent malignancy (Cystadenocarcinoma and cystadenoma). *Am J Clin Pathol* 1978;69:573-80.
- 98) Wilentz R, Albores-Saavedra J, Hruban R. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Sem Diagnostic Pathol* 2000;17:31-41.
- 99) Adsay NV. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol*. 2007;20:71-93.
- 100) Hodgkinson DJ, ReMine WH, Weiland LH. Pancreatic cystadenoma. A clinicopathologic study of 45 cases. *Arch Surg* 1978;113:512-9.
- 101) Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the páncreas: New clinical, radiologic and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990;212:432-43.
- 102) Keneto H, Endo T, Ozeki I, Itoh H, Sasaki S, Mukaiya M, et al. Macrocytic serous cystadenoma of the pancreas; importance of co-existent tiny cysts depicted by EUS. *J Gastroenterol* 2000;35:472-5.
- 103) Abe H, Kubota K, Mori M, Miki K, Minagawa M, Noie T, et al. Serous cystadenoma of the pancreas with invasive growth: benign or malignant? *Am J Gastroenterol* 1998;93:1963-6.
- 104) Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez del Castillo C. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment (discussion in: *Ann Surg*. 2005; 242:419-21). *Ann Surg*. 2005; 242: 413-9.
- 105) Wargo JA, Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Management of pancreatic serous cystadenomas. *Adv Surg* 2009;43:23-34.

- 106) Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc* 2001;53:722-7.
- 107) Levy M, Levy P, Hammel P, Zins M, Vilgrain V, Amouyal G, et al. Diagnostic des cystadénomes et cystadénocarcinomes du pancréas. Étude de 35 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:189-96.
- 108) Gress F, Gottlieb K, Cumming O, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancrea. *Am J Gastroenterol* 200;95:961-5.
- 109) Mallery S, Quirk D, Lewandrowski K, Centeno B, Warshaw AL, Brugge WR. EUS-guided FNA with cyst fluid analysis in pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 1998;47:AB149.
- 110) Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: A clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1-16.
- 111) Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S, Guolo P, Liessi G. Expression of mucin-like carcinoma-associated antigen in the cyst fluid differentiates mucinous from nonmucinous pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 1997;92:672-5.
- 112) Ohashi K, Murakami Y, Takehoshi T, Muruyama M. Four cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc* 1982;20:348-51.

- 113) Fernández-Esparrach G, Pellisé M, Ginés A. Tumor mucinoso papilar intraductal del páncreas: una entidad más desconocida que infrecuente. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:562-70.
- 114) Obara R, Maguchi T, Saitoh Y, Ura H, Koike Y, Kitazawa S, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: a unique clinical entity. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1619-25.
- 115) Yamaguchi K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the páncreas: a historical review of the nomenclatura and recent controversy. *Pancreas* 2001;23:12-9.
- 116) Nickl NJ, Lawson JM, Cotton PB. Mucinous pancreatic tumors: ERCP findings. *Gastrointest Endosc* 1991;23:12-9.
- 117) Traverso LW, Peralta EA, Ryan GA Jr, Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the páncreas. *Am J Surg* 1998; 175: 426-32.
- 118) Yamada M, Kozuka S, Yamao K, Nakazawa S, Naitoh Y, Tsukamoto Y. Mucin-producing tumor of the pancreas. *Cancer* 1991;68:159-68.
- 119) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239:788-97.
- 120) Inoue H, Tsuchida A, Kawasaki Y, Fujimoto Y, Yamasaki S, Kajiyama G. Preoperative diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas with attention to telomerase activity. *Cancer* 2001;91:35-41.
- 121) Tanaka M, Cari S, Adsay V, Fernandez Del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. Internacional consensos guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the páncreas. *Pancreatology* 2006;6: 17-32.

- 122) Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239:651-9.
- 123) Salvia R, Fernandez- del CC, 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* 2004;239:678-85.
- 124) Gourgiotis S, Ridolfini MP, Germanos S. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:678-84.
- 125) Tanaka M, Kobayashi K, Mizumoto K, Yamaguchi K. Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* 2005;40:669-75.
- 126) Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Norita K, et al. Mucin-producing pancreatic tumors : Comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopy retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1998; 208: 231-7.
- 127) Salvia R, Festa L, Butturini G, Tonsi A, Sartori N, Biasutti C, et al. Pancreatic cystic tumors. *Minerva Chir* 2004;59:185-207.
- 128) Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A. Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. *Surgery* 1997;122:617-25.
- 129) Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Intraductal papillary tumors of the pancreas:evaluation with magnetic resonante cholangiopancreatography. *Radiology* 1998;93:156-9.
- 130) Yanagawa N, Mizukami Y, Tanno S, Habiro A, Kimura K, Obara T, et al. Comparison of MR cholangiopancreatography with EUS and intraductal US in

intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2001;53:AB175.

131) Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998; 228: 685-91.

132) Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes. *Arch Surg* 1999;134:1131-6.

133) Yamaguchi K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through an enlarged papilla. *Am J Gastroenterol* 1991;86:835-9.

134) Seo DW, Kim MH, Lee SK, Yoo BM, Jung S, Myung SJ, et al. The value of pancreatoscopy in patients with mucinous ductal ectasia. *Endoscopy* 1997;29:315-8.

135) Uehara H, Nakaizumi A, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Okuda S, et al. Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1994;74:826-33.

136) Aithal GP, Chen RYM, Cunningham JT, Durkalski V, Kim EY, Patel RS, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound for detection of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;56:701-7.

137) Fernández-Esparrach G, López A, Ginés A, Pellisé M, Solé M, Soria MT, et al. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica (USE) y USE con punción aspirativa (USE-PAAF) en el diagnóstico de los tumores mucinosos papilares intraductales (TMPI) del páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:A375.

- 138) Zamora C, Sahel J, García Cantu D, Heyries L, Bernard JP, Bastid C, et al. Intraductal papillary of mucinous tumors (IPMT) of the páncreas: report of a case series and review of the literatura. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1441-7.
- 139) Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenoma. *Ann Surg* 1993;217:41-7.
- 140) Iwao T, Tsuchida A, Hanada K, Eguchi N, Kaiyama G, Shimamoto F. Immunocytochemical detection of p53 protein as an adjunct in cytologic diagnosis from pancreatic Duch brushings in mucin-producing tumors of the pancras. *Cancer* 1997;81:163-71.
- 141) Islam HK, Fujioka Y, Tomidokoro T, Sugiura H, Takahashi T, Kondo S, et al. Immunohistochemical análisis of expresión of molecular biologic factors in intraductal papillary-mucinous tumors of pancreas: diagnosticand biologic significance. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2599-605.
- 142) Partensky C, Berger F, Ponchon T, Valette PJ. Pancreactectomie pour tumeur intracanalair papillaire mucineuse de pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:938-45.
- 143) Z`graggen K, Rivera JA, Compton CC, Pins M, Werner J, Castillo CF, et al. Prevalence of activating K-ras mutation in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal papillary mucinous tumors of the pancras. *Ann Surg* 1997; 226:491-500.
- 144) Satoh K, Shimosegawa T, Moriizumi S, Koizumi M, Toyota T. K-ras mutation and p53 protein accumulation in intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 1996;1:362-8.

- 145) Hoshi T, Imai M, Ogawa K. Frequent K-ras mutations and absence of p53 mutations in mucin-producing tumors of the pancreas. *J Surg Oncol* 1994;55:84-91.
- 146) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Bores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977-87.
- 147) Wada K, Kozarek RA, Traverso LW. Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 2005;189:632-6.
- 148) Zamora C, Sahel J, Cantu DG, Heyries L, Bernard JP, Bastid C, et al. Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1441-7.
- 149) Mulkeen AL, Yoo PS, Cha C. Less common neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2006;12:3180-5.
- 150) Al-Refaie WB, Choi EA, Tseng JF, Tamm EP, Lee JH, Lee JE, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Med Princ Pract* 2006;15:245-52.
- 151) Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnosis and treatment. *Pancreas* 2004;28:282-8.
- 152) Siech M, Tripp K, Schimdt-Rohlfing B, Mattfeldt T, Gorich J, Berger HG. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Am J Surg* 1999; 177: 117-20.
- 153) Sahani D, Lin D, Venkatesan A, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge W, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal

papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clinical gastroenterol hepatology* 2009;7:259-69.

154) Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev* 2005;31:507-35.

155) Cuillerier F, Cellier C, Palazzo L, Devière J, Wind P, Rickaert F, et al. Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:441-5.

156) Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the role of routine frozen section of the surgical margin, intraoperative endoscopic staged biopsies of the Wirsung duct, and pancreaticogastric anastomosis. *Arch Surg* 2001;136:1256-62.

157) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 2001;234:313-21.

158) Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-7.

159) Gourgiotis S, Salemis N, Kanakopoulos D, Germanos S. Pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas : could pancreaticogastrostomy be the anastomosis of choice ?. *J Pancreas* 2010;11:407-8.

160) Le Borgne J, Cala L, Partensky Ch and the French surgical association. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *Ann Surg* 1999; 230: 152-61.

- 161) Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, et al. Pattern of recurrente alter resection for intraductal papillary mucinous tumor of the páncreas. *World J Surg* 1998; 22: 874-8.
- 162) Farell JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the páncreas. *Gastrointest Endosc* 2002;55:701-14.
- 163) Fernández de Bobadilla Olazábal L, Díe J, Martínez Molina E, Sanjuambenito, Fernández Merino J, Losa N, et al. Neoplasia intraductal mucinosa de páncreas: actitud diagnóstica y terapéutica. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:597-600.
- 164) Klimstra DS, Adsay NV. Benign and malignant tumors of the pancreas. In: Odze RS, Goldblum JR, Crawford JM, editors. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. Philadelphia: Saunders, 2004:699-736.
- 165) Solé M, Iglesias C, Fernández-Esparrach G, Colomo L, Pellise M, Ginés A. Fine-needle aspiration cytology of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2005;105:298-303.
- 166) Galanis C, Zamani A, Cameron JL, Campbell KA, Caparrelli D, Chang D, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas : a rewiew of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007;11:820-6.
- 167) Siech M, Tripp K, Schmidt-Rohlfing B, Mattfeldt T, Widmaier U, Gansauge F, et al. Cystic tumors of the pancras: diagnostic accuracy, pathologic observations, and surgical consequences. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:56-61.

- 168) Johnson CD, Stephens DH, Charboneau JW, Carpenter HA, Welch TJ. Cystic pancreatic tumors: CT and sonographic assessment. *Am J Roentgenol* 1988;151:1133-8.
- 169) Kobri M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes. *Arch Surg* 1999;134:1131-6.
- 170) Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernández-del Castillo C. Ten year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001;136:391-8.
- 171) Jeurnink SM, Vleggaar FP, Siersema PD. Overview of the clinical problem: Facts and current issues of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestive and Liver Disease* 2008;40:837-46.
- 172) Jang JY, Kim SW, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncology* 2007;15:199-205.
- 173) Nara S, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Minimally invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: Clinicopathologic study of 104 Intraductal Papillary-mucinous Neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008;32:243-55.
- 174) Rodriguez RJ, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Observations in 145 Patients Who Underwent Resection. *Gastroenterology* 2007;133:72-9.

- 175) Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biauati C, Falconi M, Pederzli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for images and see at imaging or vice versa?. *World J Surg* 2003;27:319-23.
- 176) Schmidt C, White P, Waters J, Yiannoutsos C, Cummings O, Baker M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms. Predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007;246:644-54.
- 177) Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:460-8.
- 178) Jin-Young J, Sun-Whe K, Seung Eun L, Sung Hoon Y, Kuhn Uk L, Young Joo L, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?. *Ann Surg Oncol* 2008;15:199-205.
- 179) Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, et al. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:261-5.
- 180) Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, 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.
- 181) Yamaguchi T, Baba T, Ishihara T, Kobayashi A, Nakamura K, Tadenuma H, et al. Long term follow up of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with ultrasonography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1136-43.

- 182) Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Antomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg* 2003;90:1244-9.
- 183) Kubo H, Chijiwa Y, Akhoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1429-34.
- 184) Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, Sugimoto T, Namikawa T, Okamoto N, et al. Clinicopathological features and medical management of intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:462-7.
- 185) Sahani DV, Kadavigere R, Blake M, Fernandez del Castillo C, Lauwers GY, Hahn PF. Intraductal papillary mucinous neoplasms of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations-correlation with MRCP. *Radiology* 2006;238:560-9.
- 186) Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleón B, et al. Comparison of the accuracy of CT-scan (CT), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic ultrasonography (EUS) in preoperative staging of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 1998;47:42-9.
- 187) Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas. New concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1996;43:692-702.