

Revisión

Tumor mucinoso papilar intraductal de páncreas. Revisión temática.

Intraductal papillary mucinous tumor of pancreas. Thematic review.

Rodríguez Sanz MB,¹ Moreno Racionero F², Aguado de Benito A², González de Godos A¹, Louredo Méndez AM²

¹Servicio Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Servicio Cirugía General y Aparato Digestivo. Complejo asistencial Universitario de Palencia.

RESUMEN

La neoplasia mucinosa papilar intraductal es una lesión descrita en 1980 por Ohashi. Esta neoplasia ha recibido diversos nombres lo cual contribuyó a la confusión, a su mal conocimiento y a dificultades en su clasificación. Este tipo de tumor representa el 1-2% de los tumores pancreáticos exocrinos y el 12% de los tumores quísticos pancreáticos. Inicialmente fue considerada una enfermedad extraordinariamente rara, pero en la actualidad representa aproximadamente el 5-20% de todas las neoplasias pancreáticas, dado el aumento de incidencia observado en estos últimos años; por tal motivo, el objetivo de esta revisión es el mejor conocimiento y manejo de estos tumores en auge.

Palabras clave: neoplasia mucinosa papilar intraductal del páncreas, NMPI.

ABSTRACT

Papillary intraductal mucinous neoplasia is a lesion described in 1980 by Ohashi. This neoplasm has received various names, which contributed to confusion, poor knowledge and difficulties in its classification. This type of tumor accounts for 1-2% of pancreatic exocrine tumors and 12% of pancreatic cystic tumors. Initially it was considered an extraordinarily rare disease, but currently represents approximately 5-20% of all pancreatic neoplasms, given the increase in incidence observed in recent years; for this reason, the objective of this review is the best knowledge and management of these growing tumors.

Key words: intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas, NMPI.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia mucinosa papilar intraductal es un tumor quístico epitelial, se origina del epitelio de los conductos pancreáticos. Se caracteriza por la dilatación quística del conducto principal del páncreas, de sus ramas o ambas a la vez; en él hay proliferación intraductal de células neoplásicas productoras de mucina que

CORRESPONDENCIA

M^a Belén Rodríguez Sanz
Hospital Universitario Río Hortega
47012 Valladolid
brosanz1@gmail.com

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Rodríguez Sanz MB, Moreno Racionero F, Aguado de Benito A, González de Godos A, Louredo Méndez AM. Tumor mucinoso papilar intraductal de páncreas. Revisión temática. *Cir Andal*. 2023;34(4):441-455. DOI: 10.37351/2023344.5

se distribuyen en forma de proyecciones papilares, éstas pueden encontrarse desde forma microscópica hasta formaciones nodulares. La mucina secretada por estas células, dilatan el conducto principal de forma quística y sale a través del orificio de la ampolla de Vater lo que sugiere el diagnóstico de esta entidad.

La neoplasia mucinosa papilar intraductal es una lesión descrita en 1980 por Ohhashi¹. En 1996 la OMS estableció el término NIPM (o TPPI) y lo define como una neoplasia caracterizada por una proliferación de células neoplásicas mucinosas, que ocasionan hipersecreción de moco produciendo una obstrucción sintomática de estos, forman papilas y causan dilatación del ducto principal o sus ramas junto con lesiones quísticas y dilatación del conducto pancreático principal o secundario a la entrada de moco procedente de las ramas secundarias afectas². En 1999, Yonezawa describe varios subtipos de esta entidad lo cual esclarece, aún más, su comportamiento biológico.

Este tipo de tumor representa el 1-2% de los tumores pancreáticos exocrinos y el 12% de los tumores quísticos pancreáticos. Estas lesiones displásicas con frecuencia son difusas y se asocian a una producción de moco que puede incluso extruirse por la papila de Vater, en cuyo caso la endoscopia es diagnóstica.

EPIDEMIOLOGÍA

La neoplasia NIPM afecta a ambos sexos por igual, aunque con mayor frecuencia a varones entre 60 y 70 años, con síntomas de pancreatitis crónica o pancreatitis aguda recidivante, sin factores predisponentes (alcohol, colestiasis, hiperlipidemia, etc.) ni etiología filiada. Se trata de un tumor difícil establecer su prevalencia real.

El NIPM de conducto principal tiene una prevalencia de malignización del 70%, si se incluyen los carcinomas in situ y del 43% si solo se consideran los carcinomas invasivos. En las neoplasias de rama colateral esta prevalencia es del 25% si se consideran los carcinomas in situ y del 15% si únicamente se tienen en cuenta los carcinomas invasivos³. Sus características específicas son la producción intraductal de mucina y el crecimiento del epitelio papilar⁴.

En la actualidad representa aproximadamente el 5-20% de todas las neoplasias pancreáticas, la incidencia ha aumentado en estos últimos años. Las peculiaridades de este tumor son:

1. Ligera prevalencia en hombres, pico de incidencia alrededor de los 60 años.
2. Dilatación del conducto pancreático/o de las ramas colaterales sin estenosis y la presencia de defectos de repleción que corresponden a acúmulos de mucina o proliferaciones papilares dentro del conducto.
3. Dilatación de la papila mayor y/o menor con salida de mucina.
4. Sintomatología clínica de pancreatitis aguda o crónica debido a la excesiva producción de mucina.

Este tipo de neoplasias suelen localizarse más a nivel de la cabeza de páncreas o proceso uncinado, aunque en algunos casos pueden

presentarse como formas difusas.

ETIOLOGÍA

La etiología de NIPM es incierta y puede atribuirse a tabaco, consumo de alcohol y nitrosaminas. Es frecuente la asociación con otros tumores extrapancreáticos con una incidencia alrededor del 35%, a síndromes familiares como el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis familiar adenomatosa, se relaciona con alteraciones genéticas y otras neoplasias pancreáticas hasta el 10% de los TPPI⁵.

CLASIFICACIÓN

1. Clasificación basada en la participación del conducto pancreático⁶ (Figura 1):

- NIPM de conducto principal (NIPM-CP) (main duct type [MDT])

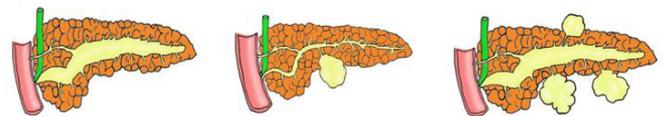


Figura 1

Neoplasia intraductal papilar mucinosa. Izquierda: Variedad ductal principal. Centro Variedad ramas secundarias. Derecha: Variedad mixta.

o Tipo I: constituyen hasta un 75% de los casos, y conllevan un peor pronóstico, con una tasa de malignidad del 67-100%.

- NIPM de conductos secundarios (NIPM-CS) (branch duct type [BDT]) o Tipo II: Consiste en la dilatación de los conductos secundarios en comunicación con el ducto principal. Imagen en "racimo de uvas".
- NIPM mixta: su incidencia es de 28%-41%. Se caracteriza por la dilatación del ducto principal (DP) > 5 mm. Se encuentra en el conducto principal y los conductos secundarios

2. Clasificación morfológica:

- ectasia difusa del ducto principal
- ectasia segmentaria del ducto principal
- ectasia ductal de ramas secundarias.
- quistes comunicados con el ducto pancreático de forma unifocal o multifocal.

3. Clasificación histológica según el grado de displasia (OMS):

- Adenoma:
- Displasia borderline
- Carcinoma in situ:
- Carcinoma intraductal papilar mucinoso

4. Clasificación clínica:
 - Benigno: Adenoma (displasia de bajo grado)
 - Tumor borderline (displasia moderada)
 - Maligno: No invasivo (in situ, displasia de alto grado) e Invasivo (carcinoma)
5. Clasificación del aspecto histológico del epitelio papilar: es la que adquiere el epitelio columnar mucinoso de los conductos pancreáticos. Hay 4 subtipos histológicos⁷:
 - Subtipo gástrico (31%)
 - Subtipo intestinal (35%).
 - Subtipo pancreatobiliar (22%)
 - Subtipo epitelial oncocítico
6. Clasificación basada en el fenotipo del adenocarcinoma de la neoplasia intraductal papilar mucinosa.
 - Tipo coloide.
 - Tipo tubular
 - Tipo mixto
 - Tipo anaplásico.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Las IPMN expresan la molécula de adhesión celular 5,2, la citoqueratina 7,8, 18,19 y beta catenin, y con frecuencia, la citoqueratina 20, CEA, el antígeno carbohidrato 19-9 y B72.3 en tinciones inmunohistoquímicas. La proteína Dpc-4 se retiene en la mayoría de los casos de IPMN. El perfil de expresión de mucina muestra más del 80 % de positividad para MUC2 y MUC5AC en las IPMN; el tipo intestinal reacciona al MUC2, MUC5AC, MUC6 y CDX2; el tipo gástrico reacciona al MUC5AC, MUC6, el tipo pancreatobiliar reacciona al MUC1, el tipo oncocítico es positivo focalmente al MUC1, MUC2 y HepPar1⁸.

GENÉTICA

Las mutaciones en el protooncogén viral del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS) (90 %), mutaciones de la proteína de unión a nucleótidos de guanina, el gen estimulante alfa GNAS (58%). Las mutaciones menos frecuentes detectadas en IPMN son mutaciones en RNF43 (38 %), TP53 (9 %), genes del miembro de la familia 4 SMAD SMAD4 (5%) y el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A CDKN2A (3%). La expresión aberrante de β -catenina, SMAD4 y TP53 está asociada con fenotipos invasivos y de alto grado⁹ Otros genes involucrados incluyen la proteína del dedo anular 43 (RNF43) (25 %) y BRCA1/BRCA2 (14 %) ¹⁰. Otras alteraciones genéticas observadas son: STK11/LKB1, PIK3CA, BRAF y la pérdida de heterocigocidad en CDKN2A/p16. Presencia de monosomías de los cromosomas 6 y 17 son las alteraciones genéticas más frecuentes del TPMP. También ha sido

descrita la pérdida del cromosoma 18, que está relacionado con la transición del TPMP borderline a un subtipo maligno y la inactivación del gen STK11/LKB1¹¹.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El TPMP se localiza preferentemente en cabeza y proceso uncinado, aunque puede afectar difusamente a toda la glándula.

Macroscópicamente: el dato característico es la dilatación segmentaria o difusa del conducto principal o secundario sin estenosis¹² (Figura 2). Se pueden distinguir dos tipos:



Figura 2

Aspecto macroscópico de un tumor mucinoso papilar intraductal. Mostrando el patrón irregular de la pared ductal debido a la presencia de nódulos parietales.

- Ectasia ductal secretor de moco con el conducto relleno de mucina y la línea epitelial lisa o con unas finas papilas microscópicas.
- Velloso papilar con proliferaciones polipoideas papilares y con material mucoide en el conducto pancreático que a su vez está dilatado.

En estadios avanzados hay dilataciones quísticas (frecuentemente en el proceso uncinado) y una protrusión de la papila de Vater en la luz duodenal. Muy raramente pueden presentar fístulas (entre el wirsung-vía biliar y wirsung-duodeno) y diseminación mucinosa peritoneal.

Microscópicamente: el componente epitelial está representado por células columnares productoras de mucina, muestra proliferaciones papilares papilares de células productoras de mucina originadas en el epitelio ductal. Las células tumorales muestran un amplio espectro de cambios displásicos, desde la apariencia benigna hasta la maligna (Figura 3). La NIPM puede exhibir todo un espectro de displasias, incluso dentro de un mismo tumor. Estas células producen mucina y es acumula de forma intraductal, con una posterior dilatación quística. El acúmulo de mucina es tal, que puede llegar a verse saliendo por la ampolla de Váter, lo que supone un hallazgo patognomónico.

Tiene patrones arquitecturales diversos que se van haciendo más complejos, a medida que aumenta el grado de displasia¹³. (Figura 3).

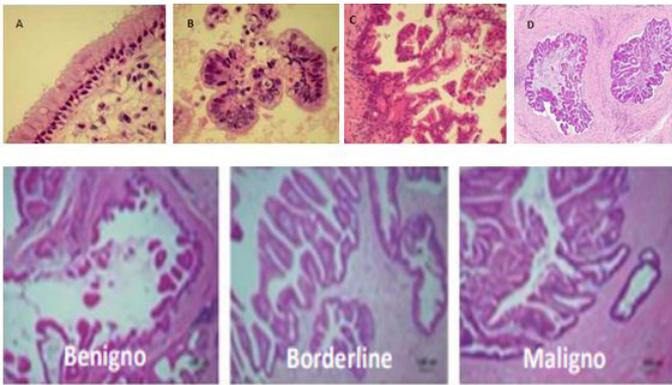


Figura 3

Histología de los diferentes cambios displásicos en las TMPI. A: adenoma. B: borderline. C: Carcinoma in situ. D: Carcinoma intraductal papilar.

1. adenoma (displasia leve)
2. borderline (displasia moderada)
3. maligno (carcinoma invasivo o no).

Este hecho respalda la hipótesis de la posible progresión de la NIPM desde adenoma a carcinoma invasivo. La asociación de NIPM con el precursor del adenocarcinoma ductal de páncreas conocido como neoplasia intraepitelial pancreática (PanINs) puede proporcionar en el futuro respuestas en cuanto a la progresión de ambas neoplasias.

Invasión en IPMN: Los carcinomas invasores que surgen en las IPMN suelen ser de 2 tipos¹⁴:

- “Tipo tubular”, caracterizado por la infiltración de pequeños elementos tubulares que están ampliamente separados por un estroma desmoplásico
- Tipo coloide (“muconodular” o “mucinoso no quístico”), se caracterizan por depósitos paucicelulares de mucina que contienen escasas células de carcinoma (Figura 4A). Existen diferentes subtipos histológicos que presentan diversidad celular en componentes preinvasores de IPMN:
 - a. NIPM tipo foveolar o gástrico: Las células tienen mucina apical con núcleo basal semejando al epitelio foveolar gástrico. Usualmente son lesiones planas, de bajo grado y no se asocian a carcinoma invasor. Las células neoplásicas se extienden por el sistema de conductos hacia el parénquima adyacente, sustituyendo las células acinares por células mucoproductoras (Figura 4D). El tipo gástrico, similar a las células “nulas” en los componentes quísticos de los IPMN, es prácticamente indistinguible de la mucosa gástrica. Tiene baja actividad proliferativa y rara vez presenta transformación maligna.
 - b. NIPM tipo intestinal: Está compuesto por proyecciones digitiformes revestidas por células columnares, con producción de moco y núcleos ovales. Este subtipo tiene displasia moderada o de alto grado (Figura 4B). La mayoría de las NMPI de tipo conducto principal son de este tipo.

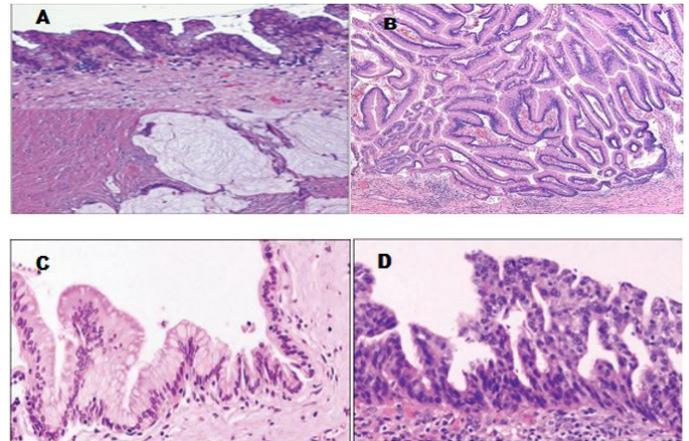


Figura 4

A: Conducto cubierto por epitelio con marcada pseudoestratificación nuclear que corresponde a displasia de alto grado tipo carcinoma coloide invasor. B: Neoplasia intraductal papilar mucinosa tipo intestinal. C: Epitelio NIPM de tipo gástrico. D: NIPM tipo pancreaticobiliar.

son cuboideas y muestran una atipia significativa que típicamente califica para al menos carcinoma in situ (CIS).

- d. NIPM tipo oncocítica: Las células tienen abundante citoplasma eosinófilo granular con abundantes mitocondrias en su citoplasma. Su arquitectura es compleja con formación de papilas, nidos sólidos y áreas cribiformes. Por su arquitectura atípica se clasifican como lesiones de alto grado. Las papilas son a menudo muy delicadas y arborizantes, y las células contienen abundantes mitocondrias, que dan lugar a la apariencia oncocítica distintiva con citoplasma granular acidófilo voluminoso y nucléolos únicos prominentes.
- e. NIPM tipo túbulo-papilar: Puede formar un nódulo sésil o pediculado dentro de los conductos que se dilatan por obstrucción. Está compuesta por glándulas con diferenciación foveolar, intestinal o pancreaticobiliar con atipia leve a severa.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

La mayoría de los pacientes con NMPI son asintomáticos, hasta un 40%. Los síntomas comunes asociados en orden de incidencia son dolor abdominal (50-70%), por lo general, se irradia a la espalda y se acompaña de náuseas y vómitos, pérdida de peso (42%), pancreatitis que en el 2 % es pancreatitis aguda grave, ictericia debido a la obstrucción de los conductos pancreáticos producida por la secreción de moco, dolor de espalda en zona lumbar, masa palpable y plenitud posprandial¹⁵. Con el tiempo, algunos pacientes

desarrollan insuficiencia pancreática con esteatorrea. Alrededor del 11 % de los pacientes padece diabetes mellitus, su presencia tiene mala respuesta al tratamiento¹⁶.

La ictericia es más común en aquellos pacientes con carcinoma invasor asociado¹⁷. Entre el 30 y el 35 % de estos pacientes puede cursar de forma asintomática y ser descubierto de manera incidental. La caquexia, anorexia y astenia se explican por un tumor quístico maligno. La triada de Ohashi: se caracteriza por dilatación quística del conducto de Wirsung, mucina intraductal o intraquística y protrusión de la papila en la luz del duodeno por donde sale abundante mucosidad.

DIAGNÓSTICO

Aproximadamente el 2,2 %-2,6 % y el 2,4 %-44,7 % de los quistes pancreáticos se encuentran incidentalmente mediante tomografía computarizada y resonancia magnética, respectivamente, y alrededor del 35 %-70 % de estos quistes son IPMN¹⁸. Actualmente, existen criterios diagnóstico anatómicos para predecir la malignidad de estas neoplasias y son:

- Neoplasia intraductal papilar mucinosa localizada en el conducto principal del páncreas y que mida más de 10 mm de diámetro.
- Neoplasia intraductal papilar mucinosa localizada en conductos secundarios que mida más de 4 cm de diámetro con septos irregulares.
- La presencia de nódulos en la pared mayores de 1cm de diámetro.

Métodos Diagnósticos:

1. Analítica: Los niveles séricos de Ca 19.9 y CEA se encuentran elevados en un 20 y un 15% de los casos, respectivamente
2. Ecografía abdominal¹⁹(Figura 5):
 - NMIP tipo I o conducto principal: las imágenes ecográficas se caracterizan por una lesión quística pleomórfica bien circunscrita, dilatación del ducto pancreático. En función del tamaño y de la composición de la lesión otros hallazgos característicos pueden ser nódulos murales o presencia de septos.
 - NMIP tipo II o de rama colateral: se caracterizan por ser una lesión quística pleomórfica bien circunscrita, difícil mostrar la comunicación con el ducto principal.
3. TC abdominal²⁰:
 - NMIP tipo I o conducto principal (Figura 6 superior): presencia de una masa quística unilocular o multilocular, con o sin dilatación del conducto de Wirsung. La presencia de nódulos murales, septos, gran tamaño del tumor, rápido crecimiento, adenopatías o extensión extrapancreática sugieren una degeneración maligna. TCMC sin CIV muestra dilatación segmentaria o difusa del conducto de Wirsung. Las

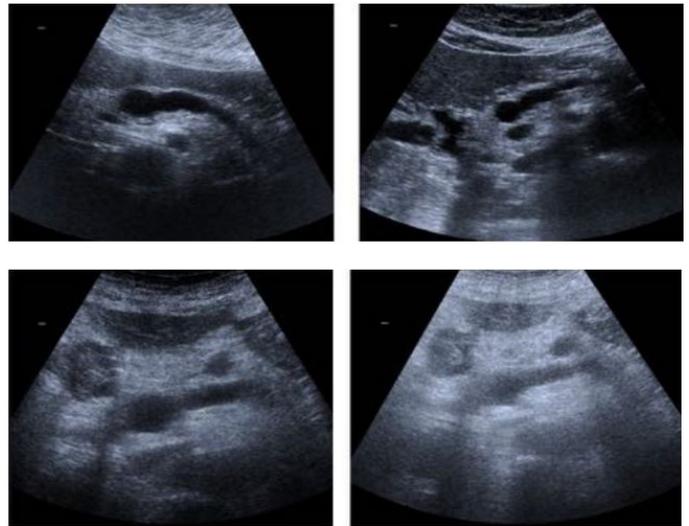


Figura 5

Ecografía abdominal. Superior: IPMN ducto principal. Imagen anecoica en cabeza de páncreas, en interior de Wirsung. Inferior: IPMN de rama. Ecografía. Imagen redondeada en cuerpo pancreático, anecoica, que parece conectar con ducto pancreático.

lesiones pequeñas pueden o no ser visualizadas. TCMC con CIV el realce generalmente sólo se aprecia en las lesiones que contienen focos nodulares, lo que sugiere malignidad.

- NMIP tipo II o de rama colateral (Figura 6 inferior): sigue dos tipos de patrones: Macroquístico: unilocular o multiloculado con pocos septos que da aspecto de "racimo de uvas" Microquístico: múltiples espacios quísticos separados por septos. Lesión heterogénea hipoatenuante, clásicamente localizada en el uncinado y comunicada con el ducto principal

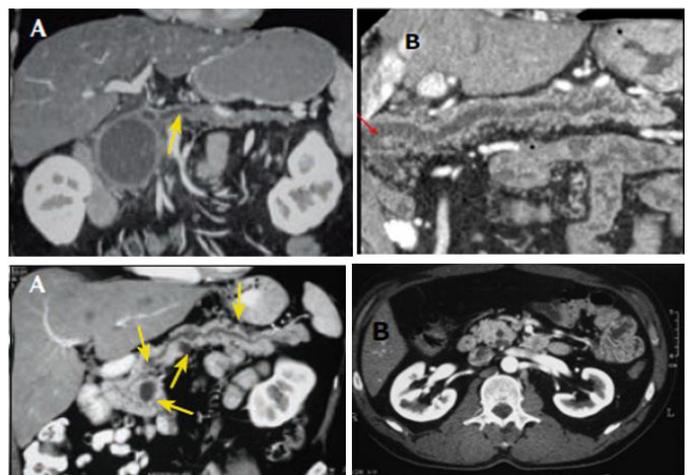


Figura 6

Superior A: TC con lesión quística de cabeza de páncreas con un conducto de Wirsung dilatado (flecha amarilla) Sin CIV. Superior B: IPMN ducto principal. TC abdominopélvico en fase portal. Se observa un foco de realce en la pared del conducto de Wirsung (flecha roja), lo que sugiere malignidad. Inferior A: TC abdominal que muestra NIPM de rama secundaria. Típica imagen "en racimo de uva" en proceso uncinado. Inferior B: TC con varias lesiones quísticas o multifocal en páncreas, la más grande en la cabeza del páncreas.

de calibre normal. TCMC de rama 2ª sin CIV evidencia una lesión hipodensa, pleomórfica en estrecha proximidad con el ducto principal. Localización clásica es en el proceso uncinado. El conducto principal por lo general no se dilata. TCMC de rama 2ª con CIV el realce generalmente sólo se aprecia en las lesiones que contienen focos nodulares.

4. La RM y colangio-pancreato-resonancia magnética-(CPRM):

La resonancia CPRM es superior en demostrar la comunicación con el conducto principal, estimar el compromiso del conducto pancreático principal y la identificación de quistes pequeños tipo rama, por estas razones, un consenso reciente de radiólogos sugiere que la resonancia magnética es el procedimiento de elección para evaluar los quistes pancreáticos²¹.

1. **NMIP tipo I** o conducto principal: muestra imágenes hiperintensas en T2 del conducto principal con dilatación retrograda arrosariada (**Figura 7 superior**).
2. **NMIP tipo II** o de rama colateral: dilatación de todo el conducto, aunque las lesiones pequeñas pueden ser o no visualizadas, siendo en secuencias potenciadas en T1 hipointensas y en potenciadas en T2 hiperintensas con respecto al parénquima pancreático. Se aprecia realce de los componentes nodulares o las áreas de engrosamiento de la pared tras la infusión de gadolinio (**Figura 7 medio**).
3. **NMIP tipo III** o mixto: Muestran la dilatación de tanto el conducto principal como de las ramas laterales. (**Figura 7 inferior**).
5. ERCP

Se aprecia una papila dilatada con protrusión en la luz duodenal y salida de mucina, dilatación del wirsung/ramas colaterales y múltiples defectos de llenado en la pancreatografía (proliferaciones papilares o bolas mucinosas). La CPRE se ha considerado la técnica de elección en el diagnóstico de los TMPI, ya que identifica la salida de material mucoide a través de la papila y permite visualizar la dilatación del conducto pancreático principal, así como la presencia de ramas colaterales ectásicas. Los hallazgos característicos incluyen:

- la dilatación del conducto de Wirsung y/o colaterales en ausencia de estenosis previa
- un exceso de mucina (con la posibilidad de observarla saliendo a través de la papila, hecho casi patognomónico)
- y/o defectos de repleción ductal.

La CPRE también nos permite la obtención de muestras para el estudio citológico y/o la biopsia, que son de gran utilidad en la evaluación de la lesión.

En los CP-TPMI: el signo de "la boca de pez", que consiste en la visualización de mucina a través de la papila duodenal, es un signo patognomónico que se puede observar en un 22-55% de dichas lesiones²², Además, también se ha descrito que la salida de mucina a través de una fistula pancreatoduodenal es sugestiva de malignidad y puede ser observada hasta en un 2% de los casos²³ (**Figura 8 Superior**).

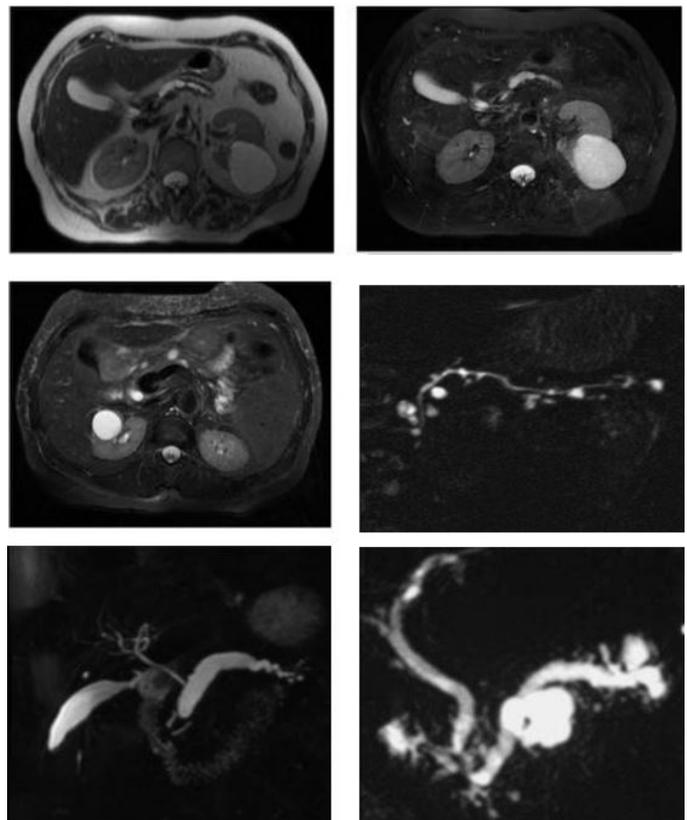


Figura 7

Superior CP: IPMN en secuencias T2: se observa imagen hiperintensa con respecto al parénquima en cabeza de páncreas, en interior de Wirsung, sin que se aprecie claro stop. Retrógradamente existe dilatación arrosariada de ducto pancreático. Medio RS: IPMN de rama. Izquierda: Imagen en cuerpo pancreático, hiperintensa al parénquima adyacente en secuencias T2. Se aprecian otras imágenes quísticas en cola pancreática. Derecha: Colangiografía que muestra una NIMM de ramas secundarias, con afectación difusa de toda la glándula. Inferior M: Izquierda: Colangiografía que muestra conducto pancreático dilatado de forma arrosariada (componente de ducto principal), junto con pequeñas zonas quísticas adyacentes que comunican con el Wirsung (componente de rama). Derecha: Colangiografía que muestra dilatación difusa del ducto pancreático y de ramas secundarias e indica. NIMM de tipo mixto. CP (conducto principal. RS (Rama secundaria. M (tipo mixto).

6. Ultrasonografía endoscópica

Es una de las herramientas más útiles, especialmente para determinar malignidad y la presencia de multicentricidad, con una sensibilidad de 86% cuando los ductos principales miden más de 10 mm y los secundarios más de 40 mm. Diversos autores consideran la USE como la técnica más eficaz para detectar el grado de malignidad. (**Figura 8 Inferior**). Nos ayuda a determinar la extensión de la dilatación del conducto de Wirsung y la presencia de nódulos murales en su interior, número de ganglios murales, atrofia del parénquima pancreático, múltiples quistes con apariencia de «racimos de uva» en el subtipo que afecta a las colaterales y la presencia de comunicación entre el quiste y el conducto. Estos hallazgos se relacionan con un mal pronóstico, especialmente la presencia de dilatación del conducto pancreático principal mayor de 10 mm y la presencia de ganglios murales.

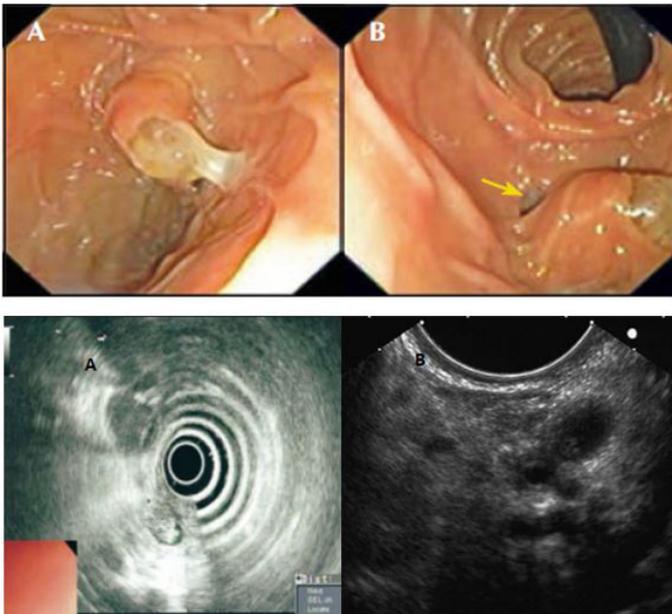


Figura 8

SupA: duodenoscopia con deformidad de la papila en “boca de pez” hallazgo patognomónico de la NMPI. SupB: fistula pancreatoduodenal (flecha amarilla). Imagen de Kitagawa et al. J Gastrointest Surg 2003. InfA: ecoendoscopia que muestra contenido sólido intraductal en el conducto de wirsung. Inf B: ultrasonografía endoscópica, en la que se aprecian múltiples quistes con apariencia de «racimos de uva», localizados en la cabeza del páncreas.

La USE se usa en el seguimiento de hallazgos ambiguos o para diferenciar mejor entre las NMPI benignas y malignas²⁴. Las variables morfológicas indicativas de malignidad son:

- presencia de tumores con un tamaño mayor de 30 mm.
- notable dilatación del conducto pancreático principal (> 10 mm).
- nódulos murales o irregularidades del conducto pancreático principal.

La punción guiada por USE ha permitido obtener muestras de lesiones para el estudio citológico y de diversos marcadores tumorales, que aumentan la eficacia diagnóstica preoperatoria del tumor.

7. Estudio citológico

La citología del líquido pancreático (PFC) es más precisa en el diagnóstico de IPMN que en el adenocarcinoma pancreático; también es predictor importante de malignidad en IPMN. El examen macroscópico del líquido es útil para el diagnóstico. La mucina se caracteriza como un “líquido espeso, blanco, viscoso y pegajoso” que es difícil de introducir en la aguja y extraer de la aguja²⁵.

Citomorfológicamente, el fondo mucinoso en IPMN es espeso, viscoso y “similar a un coloide”, o delgado y acuoso. La calidad y cantidad de mucina en el material citológico no se correlaciona con el grado de IPMN. La citología permite observar células epiteliales

«flotando» en abundante material mucoso, que diferencia las lesiones benignas y malignas, aunque no puede precisar su grado de invasividad. El epitelio mucinoso puede manifestarse como panal y fragmentos papilares de células epiteliales en frotis citológicos. Puede verse como una monocapa, láminas de células epiteliales, grupos epiteliales pequeños y cohesivos similares a brotes o células epiteliales mucinosas únicas. Los fragmentos papilares pueden ser arquitectónicamente complejos. En general, la presencia de papilas verdaderas revestidas por células mucinosas en un fondo mucinoso espeso sugiere IPMN²⁶. El estudio citológico ayuda en el diagnóstico, especialmente, cuando se realizan pruebas de marcadores tumorales y pruebas bioquímicas: amilasa alta y el CEA alto son consistentes con una neoplasia quística mucinosa

El análisis del líquido intraquístico permanece en investigación, pero se recomienda para evaluar las NMPI tipo rama pequeñas sin “características preocupantes” en centros con experiencia en ultrasonografía endoscópica y aspiración con aguja fina.

8. Nuevos métodos diagnósticos:

- la endomicroscopia láser confocal basada en aguja (nCLE), es una modalidad endoscópica que proporciona imágenes microscópicas guiadas por láser²⁷ que crea una histopatología de las estructuras tisulares a través del contraste de fluorescencia y mejora la precisión del diagnóstico preoperatorio.
- La inteligencia artificial (IA), pueden ayudar en el reconocimiento de pacientes con el mayor riesgo de malignidad²⁸.
- La tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando el inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos marcado con galio 68 (68Ga-FAPI)-PET²⁹ tiene una especificidad, sensibilidad y precisión del 93 %, 100 % y 96 %, respectivamente, en el diagnóstico de IPMN.
- La pancreatoscopia SpyGlass proporciona una visión directa del conducto pancreático y muestras para biopsia con microfórceps, lo que mejora el diagnóstico³⁰. La Sociedad Española de Endoscopia Digestiva ha desarrollado este documento de consenso sobre la utilización del colangioscopio Spyglass-DS³¹. La ecografía intraductal tiene una sensibilidad del 100% para detectar IPMN mayores de 3 mm en el conducto pancreático, especialmente cuando no es factible realizar una biopsia.
- Se ha propuesto un uso novedoso del software de procesamiento del lenguaje natural para revelar lesiones preocupantes del páncreas por malignidad potente en la TC realizada por otras razones no relacionadas³².
- Además, un modelo del marco GaWRDenMap se basa en los conceptos de regresión ponderada geográficamente y un modelo de clasificación basado en funciones de densidad. Se aplicó a imágenes de inmunofluorescencia multiplex de enfermedades pancreáticas. Esta aplicación puede discriminar entre el cáncer de páncreas y la IPMN³³.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe plantearse con el carcinoma ductal que se presenta como un tumor sólido que compromete al conducto, la pancreatitis crónica que muestra una ectasia ductal distorsionada e histológicamente la proliferación papilar nunca es la lesión dominante, cistoadenocarcinoma y pseudoquiste pancreático (Tabla 1).

Algunos autores han evaluado la significación de determinados marcadores en el líquido aspirado del interior de la formación quística (CEA, CA19.9, CA15-3, CA72-4, amilasa, lipasa, viscosidad, etc.) con resultados divergentes. Unos concluyen que el valor del CEA asociado a otros factores, como grosor de la pared, presencia de nódulos o grado de viscosidad permite diferenciar las neoplasias quísticas benignas de las malignas. Otros consideran que los valores de CEA solo son útiles para diferenciar las neoplasias quísticas mucinosas de las no mucinosas pero no permiten identificar con claridad la existencia de malignidad (Tabla 2).

FACTORES PREDICTIVOS DE MALIGNIDAD

Existen criterios diagnóstico anatómicos para predecir la malignidad de estas neoplasias y son: Neoplasia intraductal papilar mucinosa localizada en el conducto principal del páncreas y que mida más de 10 mm de diámetro; neoplasia intraductal papilar mucinosa localizada en conductos secundarios que mida más de 4 cm de diámetro con septos irregulares y la presencia de nódulos en la pared mayores de 1cm de diámetro. Las características que sugieren malignización se describen en la Tabla 3.

Como factores predictivos independientes de malignidad en las NMPI tipo MD se han identificado la presencia de síntomas, conducto pancreático principal igual o mayor a 10 mm de diámetro, pared engrosada, nódulo mural y atrofia del parénquima distal³⁴.

Existen diversas guías que orientan hacia la predicción de malignidad:

- Las guías de Sendai (2006)³⁵ propuestos por Asociación Internacional de Pancreatología y Fukuoka (2012)³⁶ que dividen las características de degeneración maligna entre estigmas de alto riesgo y características preocupantes de malignidad (tabla 4).
- La Asociación Internacional de Pancreatología establece que si la neoplasia asienta sobre el conducto principal tiene un mayor riesgo que si está implantada en una rama colateral, si el calibre de aquel es superior a 6mm tiene más riesgo y en las NMPI de rama un diámetro mayor de 30mm, la existencia de componente sólido en su interior o si el paciente ha presentado síntomas atribuibles al tumor (dolor abdominal, pérdida de peso o pancreatitis) deben hacer sospechar un mayor riesgo de degeneración maligna.
- Según Ingkakul, los factores predictivos de aparición de carcinoma ductal concomitante en un área no afectada por NMPI, se identifican el empeoramiento del control de la diabetes y el aumento sérico del marcador tumoral

CA19.9 como parámetros independientes de predicción de malignidad³⁷.

- Existen algunos biomarcadores que predicen el carcinoma invasivo y la transformación maligna, como el antígeno carbohidrato sérico 19-9. Los casos de IPMN con niveles elevados de CEA manifiestan un mayor riesgo de transformación maligna³⁸. La presencia de características citomorfológicas indicativas de displasia de alto grado (más común en las IPMN del conducto principal) o adenocarcinoma en las muestras de citología se asocia con un mayor riesgo de malignidad³⁹.
- El riesgo de malignidad aumenta con la edad avanzada, presencia de síntomas, la afección del ducto principal, la dilatación de éste > 10mm, la presencia de nódulos murales, para las ramas secundarias el tamaño > 3 cm.
- Otro factor predictivo es la relación neutrófilos- linfocitos (NLR) es un biomarcador útil para distinguir entre IPMN de bajo y alto grado.
- En los últimos años se han determinado diversos parámetros clinicoradiológicos que indiquen la presencia de una degeneración maligna o un peor pronóstico del TPMI (tabla 5).

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La estrategia terapéutica que debe aplicarse viene condicionada por su elevado riesgo de degeneración maligna, ya que pueden desarrollar ACDP de forma sincrónica, sobre la misma NMPI, o metacrónica, en una zona libre de NMPI. La cirugía continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento de las NMPI, cuya tasa de reseabilidad es del 87%, pero debido a la posible afectación multifocal y difusa del Wirsung, es difícil la obtención de un margen quirúrgico libre de tumor. Los TPMI subtipo MDT presenta una tasa de malignidad >80% y el subtipo BDT del 20%, siendo la estrategia terapéutica es diferente con distintas opciones de tratamiento:

1. Subtipo BDT el tratamiento es quirúrgico si:

- Pacientes sintomáticos con tumor >30mm
- Pacientes sintomáticos con tumor <30mm, pero con crecimiento rápido.
- Presencia de nódulos murales
- Dilatación del conducto pancreático principal
- Invasión extraductal que indica la presencia de degeneración maligna del propio tumor
- Antecedente de pancreatitis aguda
- Observación de atipias en la citología del material intraquístico obtenido mediante punción.

2. Subtipo MDT siempre deben ser intervenidos quirúrgicamente.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las neoplasias quísticas pancreáticas

	Cistoadenoma seroso	Cistoadenoma mucinoso	Neoplasia papilar mucinosa intraductal	Neoplasia sólida pseudopapilar
Edad (años)	50-70	40-60	50-70	20-30
Sexo	M>V	M>>V	M=V	M>V
Clínica de presentación	Incidental Dolor abdominal Efecto masa	Incidental Dolor abdominal Malignidad	Incidental Dolor abdominal Pancreatitis Malignidad	Incidental Dolor abdominal Efecto masa Rara malignidad
Imagen característica	Microquística / imagen en panal de abeja	Unilocular con septos finos visibles post contraste y calcificaciones laminares y periféricas. No conexión con conducto pancreático	Dilatación del conducto pancreático	Masa sólida y quística que puede contener calcificaciones

Tabla 2. Análisis del líquido por PAAF con alta especificidad para diferenciar lesiones quísticas mucinosas de las no mucinosas

		NQM	NQS	PSQ
PAAF	TPMI	Mucinoso	Seroso	Pseudoquiste
Aspecto	Cristalino	Cristalino	Cristalino	Color
Fluidez	Filante	Filante	Líquido	Líquido
Mucina	SI	SI	NO	NO
Glucosa (50 mg/dl)	Muy bajo	Muy bajo	Alta	-
Amilasa	Alta	Normal-Alta	Normal	Alta
CEA (192 ng/ml)	Muy alta	Alta	Muy bajo	Bajo
Riesgo malignidad	Bajo-alto*	Mod-alto	Ninguno	Ninguno
		MUCINOSAS		NO MUCINOSAS

Para decidir la estrategia terapéutica se puede seguir el algoritmo propuesto por el grupo de Boston (**Figura 9**).

Actualmente el tratamiento se basa en el consenso de la Guía europea⁴⁰ que divide sus recomendaciones de resección quirúrgica en indicaciones absolutas y relativas comparándolos con la guía de Fukuoka (**Tabla 6**).

Guía europea "Basada en evidencia" de manejo de las neoplasias quísticas del páncreas. Marzo 2018: La guía se basa en nueve puntos: Biomarcadores, radiología, endoscopia, IPMN, neoplasias mucinosas quísticas, neoplasias quísticas serosas, quistes raros, neoadyuvancia y patología. Describimos los más relevantes:

1. Biomarcadores

- CEA con sensibilidad de 18% y una especificidad de 93%. En predicción de invasividad tiene una sensibilidad de 18% y una especificidad de 95%.
- CA 19-9 elevado, predicción de malignidad con una sensibilidad de 40% y una especificidad de 89%; en predicción de invasividad tiene una sensibilidad de 52% y una especificidad de 88%.

2. Líquido del quiste

- Marcadores de DNA, en particular mutaciones KRAS y GNAS.

Tabla 3. Datos y características que sugieren malignización en las TPMI

	NMPI ductal	NMPI de rama lateral
Características que sugieren malignidad	Nódulo mural	Nódulos murales
	Componentes sólidos	Componentes sólidos
	Componente quístico unilocular grande	Tamaño >30mm
	Realce del conducto pancreático principal	
	Diámetro del Wirsung >18mm	
Guía Consenso de Sendai		
Sospecha de posibilidad de degeneración maligna	Diámetro del wirsung > 6mm o ramas colaterales >3mm	
	Nódulos > 3mm	
	Irregularidad en la pared del tumor	
	Atipia celular en el material de la PAAF intraquística	

Tabla 4. Factores pronósticos de degeneración maligna: características preocupantes y factores de riesgo (Sendai y Fukuoka)

	GUÍAS DE SENDAI	GUÍAS FUKUOKA
CARACTERÍSTICAS PREOCUPANTES	-quiste ≥3cm -paredes quísticas engrosadas -nódulos murales no intensificados -conducto pancreático principal 5-9 mm -cambios abruptos calibre del wirsung con atrofia pancreática distal. -linfadenopatías	-quiste > 3cm -engrosamiento wirsung -nódulo mural no captante -cambio abrupto en wirsung con atrofia pancreática distal -linfadenopatías -pancreatitis
FACTORES RIESGO	-componente solido que realza con contraste -conducto Wirsung ≥ 10mm	-ictericia -wirsung >10mm -componente solido hipercaptante -citología (+) para DAG o adenocarcinoma

- La amilasa. No distingue entre estirpe mucinosa o no mucinosa. < 250 U/L puede excluir el pseudoquiste pancreático. Tiene sensibilidad 44%, especificidad 98%.

3. Radiología: El rendimiento diagnóstico

- RM / colangiopancreatografía: 40-95%.
- Tomografía: 40 - 81%. El método de imagen de elección de vigilancia es la RM.

4. Endoscopia

- Indicaciones para realizar USTE: Es útil para identificar

características que deben ser consideradas para resección quirúrgica.

- Indicaciones y contraindicaciones de aspiración guiado por USTE de las neoplasias quísticas del páncreas: La punción del quiste mejora la certeza diagnóstica para diferencias entre quistes mucinosos vs. no mucinosos y malignos vs. benignos en casos donde la TC y RM no sean claros.
- La punción guiada por USTE sólo debe realizarse cuando el resultado esperado cambiaría el manejo. No se debe realizar si el diagnóstico ya se estableció por imagen.

Tabla 5. Parámetros clinicoradiológicos que sugieren la presencia de una degeneración maligna o un peor pronóstico del TMPI

- Tamaño del tumor : > 30 mm
- Diámetro del conducto pancreático principal
 - > 10 mm (BDT)
 - > 15 mm (MDT)
- Contenido quístico heterogéneo
- Nódulos murales: > 5 mm
- Septos y paredes engrosadas
- Visualización del conducto de comunicación con el conducto pancreático principal (BDT)
- CEA del jugo pancreático: > 110 ng/ dl
- Crecimiento rápido
- Presencia de diabetes mellitus
- Linfadenopatías
- Extensión peripancreática
- Extensión extrapancreática (duodenal, peritoneal, hepática)

- Contraindicación relativa para realizar USTE: Distancia > 10 mm entre el quiste y el transductor, alteraciones de coagulación con riesgo alto de sangrado o el uso de doble antiagregantes.

Técnicas quirúrgicas: Una vez decidida la necesidad de resección quirúrgica de la lesión deberá plantearse el tipo de cirugía más adecuado para cada situación. El tipo de resección pancreática dependerá de la localización y extensión de la lesión, de la edad del paciente y de sus expectativas de vida y de la necesidad de preservar el máximo de función exocrina y endocrina.

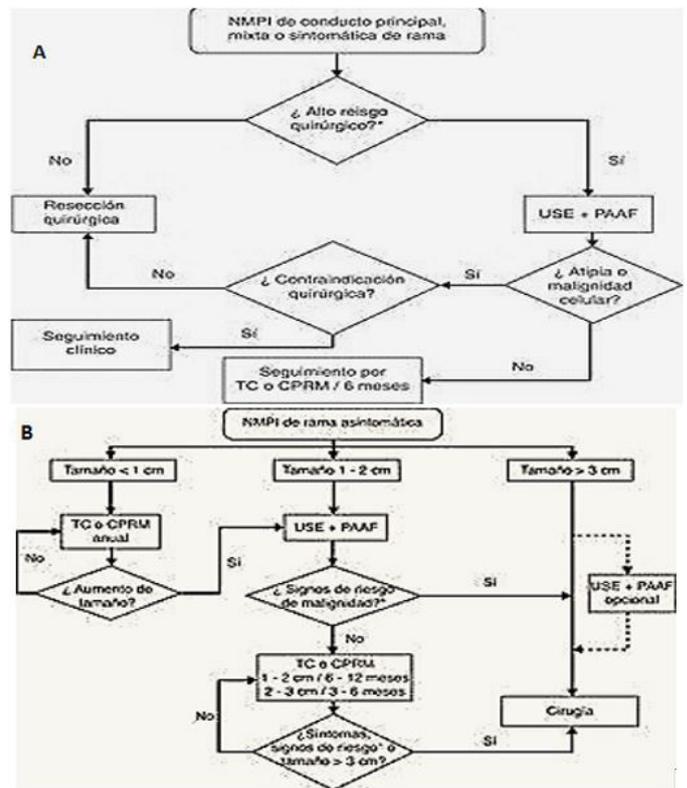


Figura 9 A: Algoritmo aconsejado para el manejo de las neoplasias mucinosas papilares intraductales de conducto principal, mixtas y sintomáticas de rama. *Factores de alto riesgo quirúrgico: edad avanzada y comorbilidad. B: Algoritmo de seguimiento de las neoplasias mucinosas papilares intraductales de rama asintomáticas. *Signos de riesgo de malignidad: nódulos murales y atipia celular neoplásica.

Tabla 6. Comparación de las indicaciones absolutas y relativas de cirugía entre Guía Fukuoka y la europea. Imagen de European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. Gut 2018

Guía de Fukuoka 2012 Indicación absoluta	Guía Europea 2018	
	Indicación absoluta	Indicación relativa
Todas las IPMN de conducto principal tienen indicación quirúrgica	Citología positiva de malignidad	Crecimiento anual de 5 mm o más
Todas las neoplasias quísticas mucinosas tienen indicación quirúrgica	Masa sólida	Elevación de niveles de Ca 19-9 > 37 U/ml
*IPMN de rama incluso < 3 sin "estigmas de alto riesgo", se puede observar sin resección inmediata	Ictericia (asociada a lesión).	Dilatación del conducto pancreático principal entre 5 - 9.9 mm
*Estigmas de alto riesgo: ictericia obstructiva con lesión quística en cabeza de páncreas, componente sólido que realza, conducto pancreático principal > 10 mm.	Nódulo mural < 5mm	Diámetro del quiste ≥ 40 mm
	Dilatación del conducto pancreático principal > 10 mm.	Desarrollo de diabetes. Pancreatitis aguda (causada por IPMN). Nódulo mural que realza < 5mm

1. Neoplasia mucinosa papilar intraductal de conducto principal tipo I: Puede afectar todo el Wirsung o solo a un segmento y, en este caso, asentarse en la parte proximal o distal del conducto. Las técnicas quirúrgicas son:

- Duodenopancreatectomía cefálica en las neoplasias de cabeza pancreática.
- Pancreatectomía corporocaudal en las de páncreas izquierdo.
- Pancreatectomía segmentaria en las de cuerpo que preservar mejor la función exocrina y endocrina, pero tiene un mayor número de complicaciones, en particular la fístula pancreática (22%).

Pancreatectomía total en los tumores difusos. Se deberá valorar previamente, además de la edad del paciente, la comorbilidad y la existencia de diabetes preoperatoria.

Todas estas técnicas se asocian a una baja mortalidad y a una aceptable morbilidad en los centros con un elevado volumen de intervenciones. Hoy en día las resecciones pancreáticas por laparoscopia se llevan a cabo con gran éxito, especialmente en las lesiones corporocaudales. Mediante esta técnica se consigue una estancia hospitalaria más corta y una más rápida recuperación.

2. Neoplasia mucinosa papilar intraductal de rama colateral o tipo II: Estas lesiones tienen indicación quirúrgica si presentan riesgo o sospecha de malignidad o si son sintomáticas. Las técnicas aplicadas dependerán de la localización del tumor.

- La pancreatectomía segmentaria puede ser de elección en tumores sintomáticos de cuello de páncreas, incluso con tamaño inferior a 30mm y no existan datos que hagan sospechar malignidad.
- Enucleación si: Ausencia de cirugía pancreática previa; tumor de ramas periféricas localizadas en la cabeza del páncreas o proceso uncinado; ausencia de dilatación del conducto pancreático principal, ausencia de nódulos murales o engrosamiento de la pared del quiste y capacidad de preservar el conducto pancreático principal.
- Lavado intraquístico con etanol, se han realizado en escaso número de pacientes y no existe un seguimiento lo suficientemente prolongado que permita demostrar su eficacia a largo plazo

La cirugía mínimamente invasiva se ha convertido en el estándar de atención de la cirugía general incluida la cirugía pancreática⁴¹. Las desventajas de la cirugía laparoscópica en la cirugía pancreática, incluida la visualización de imágenes bidimensionales, la mala coordinación mano-ojo y el grado limitado de libertad de movimiento de los instrumentos laparoscópicos impiden que los cirujanos pancreáticos la adopten ampliamente. El advenimiento del sistema quirúrgico robótico, ha ayudado a que la cirugía pancreática mínimamente invasiva sea mucho más accesible para los cirujanos⁴², presenta notables ventajas y revoluciona los abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos; mejora la destreza y la precisión, aportando

visibilidad tridimensional. La pancreatectomía central robótica es segura y factible para tumores benignos y borderline en el cuello y el cuerpo proximal del páncreas; la enucleación pancreática robótica también se puede aplicar en tumores benignos superficiales⁴³.

Vigilancia de los márgenes de resección: se debe examinar los bordes de resección, puesto que al tratarse de una neoplasia multifocal existe el riesgo de dejar lesión residual (alrededor del 28% de ocasiones). Es importante el estudio intraoperatorio de los márgenes de resección. Estos pueden clasificarse como negativos (epitelio normal / sin displasia) o positivos (adenoma, displasia moderada, de alto grado o adenocarcinoma). Recientemente, Partelli demostró que la presencia de desepitelización de las estructuras del margen de resección estaba asociada a un peor pronóstico, probablemente por una mayor dificultad en la interpretación de los datos anatómo-patológicos, por lo que se aconseja en estos casos ampliar la resección. Un borde de resección negativo no permite asegurar la ausencia de células neoplásicas en el páncreas residual dado el carácter multifocal de las NMPI; por lo cual se precisa controles periódicos de estos pacientes.

PRONÓSTICO

El TPMI es un tumor de crecimiento lento, presenta un pronóstico excelente en comparación con otras neoplasias pancreáticas. Las NMPI benignas tienen una supervivencia a los 5 años del 77 y el 100%. La tasa de transformación maligna es del 30-60%, de los cuales el 17-43% son cánceres invasivos en el momento del diagnóstico, con una supervivencia del 28-62% a los 5 años.

Existen factores asociados al pronóstico como son:

- Enfermedad maligna: los TIPM benignos tienen mejor pronóstico que lo malignos y es el principal factor asociado a la supervivencia
- Metástasis linfáticas: Se asocian a un peor pronóstico, afecta el 29-46% de los casos, disminuyendo la supervivencia a los 5 años de 83 % al 30 %
- Invasión neural y vascular: Está asociado a un peor pronóstico, pacientes sin invasión la supervivencia a los 5 años es de 83 % y disminuye hasta un 57% en los pacientes con invasión.
- Tipo histológico: El tipo coloideo tiene mejor pronóstico que el tubular. que se asocia a mayor compromiso ganglionar y vascular. El subtipo histológico pancreato-biliar es más agresivo, y el intestinal el de mejor pronóstico.
- Bordes quirúrgicos: según Sohn la supervivencia a 1, 2 y 5 años con bordes negativos fue de 78 %, 62 % y 46 % y con bordes positivos fue de 40 %, 0 % y 0 %.
- La IPMN del conducto pancreático principal se asocia con un mayor riesgo de progresión a adenocarcinoma invasivo que las IPMN de rama secundaria⁴⁴. La mayoría de los casos de IPMN de rama son benignos; sin embargo, existe riesgo de transformación maligna hasta el 15% de los casos.

- Las NMPI con carcinoma in situ (supervivencia del 80%), superior a la del adenocarcinoma ductal pancreático que oscila entre el 5 y el 20% a los 5 años.
- Otros factores son: edad mayor de 70 años, rama del conducto IPMN con un diámetro mayor a 3 cm, dilatación del conducto pancreático principal, presencia de nódulos sólidos murales y/o engrosamiento de una rama del conducto IPMN o de la pared del conducto pancreático principal, adenopatías linfáticas, extensión peripancreática y la presencia de infiltración (No infiltración supervivencia del 90% a 5 años, con infiltración supervivencia del 40%).

Las IPMN pancreáticas recurren en el 10,7% de los pacientes después de la resección quirúrgica. La recurrencia se correlaciona con el grado de displasia. La tasa de supervivencia posterior a la resección a los 5 años es del 60 %, y a los 10 años del 40 %. No hay diferencia en las tasas de supervivencia a 5 y 10 años en los IPMN del conducto principal versus los de rama secundaria⁴⁵. Los pacientes con IPMN con displasia de alto grado o con antecedentes familiares positivos tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias subsiguientes de alto riesgo en el páncreas remanente.

MÉTODOS DE SEGUIMIENTO

Dependerá de las características clínicas y morfológicas de la lesión y de si el paciente ha requerido o no intervención quirúrgica.

- Pacientes asintomáticos con IPMN de rama: requieren controles periódicos mediante técnicas de imagen (TC o, mejor, CPRM) y de valoración clínica para estimar el crecimiento de la lesión (30mm es un tamaño que se considera determinante). El desarrollo de nódulos murales y/o la aparición de sintomatología. Hará modificar la inicial actitud conservadora a intervencionista.
- Pacientes con IPMN reseçada: La estrategia está condicionada al carácter multifocal de estas lesiones que se observa hasta en un 30% de casos. Esto determina la necesidad de vigilancia de los pacientes, puesto que una vez reseçada la zona afectada no excluye que pueda desarrollarse otra lesión en una nueva localización. En los pacientes en que se ha resechado la lesión dominante conociendo que existían otras formaciones quísticas sincrónicas, pero de escaso desarrollo, también deberá mantenerse un control estricto sobre estas lesiones y valorar su evolución. El seguimiento de estos pacientes depende del grado histopatológico de la lesión extirpada.

Se describió un algoritmo de vigilancia adaptado del planteado por Ohtsuka (Figura 10); en estos pacientes el seguimiento está en función de la edad, la presencia de comorbilidades y el tipo de TPMI.

El Internacional Consensus Guidelines for Management of IPMN⁴⁰, sugiere un protocolo de seguimiento de estos tumores (Tabla 7). El seguimiento radiológico estaría indicado en caso de:

- NMPI asintomáticas de rama secundaria.

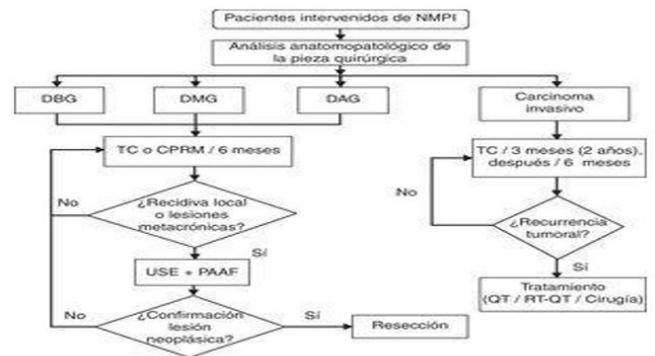


Figura 10

Algoritmo de vigilancia de las neoplasias mucinosas papilares intraductales Adaptada de Ohtsuka et al. después de la resección quirúrgica, según su grado histopatológico.

Tabla 7. Protocolo de seguimiento propuesto en el Consenso Internacional para el manejo del tumor papilar mucinoso intraductal (TMIP)

	Riesgo de malignización/recurrencia	Intervalo de seguimiento	Método diagnóstico
BDT no resechado	A los 12-36 meses de seguimiento: bajo riesgo	Anual	USE
		Si < 10 mm	
		6-12 meses	
		Si 10-20 mm	
		3-6 meses	
TPMI benigno resechado	En relación con bordes quirúrgicos: libres/infiltrados	No hay consenso	TC
			RM
TPMI invasivo resechado	Alto riesgo	6 meses	TC
			RM

[fn] BDT: branch duct type, dependiente de colaterales del conducto pancreático principal; MDT: main duct type, dependiente de conducto pancreático principal; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TPMI: tumor papilar mucinoso intraductal;

- Entre 10-20mm de forma anual durante 2 años y entre 20-30mm EUS a los 6 meses.
- Otros documentos recomiendan la realización de RM al año, y después cada 2 años hasta un total de 5 si no existen cambios. En caso de cambios en el quiste se recomienda la realización de EUS.

CONCLUSIONES

Los TPMI se diagnostican cada vez más en la práctica diaria. La mayoría de estas lesiones se visualizan durante un estudio de imagen realizado por causas no pancreáticas y, en muchos de los casos, el estudio no es capaz de aportar la información necesaria para decidir la estrategia de manejo. Mediante la combinación de una técnica de imagen con una USE-PAAF y biomarcadores se aumenta la eficacia diagnóstica para la caracterización de estas lesiones. El tratamiento actualmente suele ser quirúrgico en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohashi, Y, Murakami, T, Takekosshi. Four cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of papilla of Vater. *Prog Dig Endosc* 1982; 20: 348-351.
2. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas*. In: World Health Organization International Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer 1996; pp: 11-20.
3. Bülow R, Tjaden C, Ittermann T, Hinz U, Klaiber U, Weiss FU, Aghdassi A, Heckler M, Kromrey ML, Völzke H, Hosten N, Büchler MW, Lerch MM, Hackert T. Faktor epidemiologis yang terkait dengan neoplasia musinosa papilla intraductal pankreas: studi kontrol kasus pusat ganda. *Pankreas*. 2022; 51 (3):250-255.
4. Jabłońska B, Szmigiel P, Mrowiec S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: current diagnosis and management. *Mundo J Gastrointest Oncol*. 2021; 13 (12): 1880-1895.
5. Assarzagdegan N, Babaniamansour S, Shi J. Updates in the diagnosis of intraductal neoplasms of the pancreas. *Front Physiol*. 2022; 13 :923917-923917.
6. Rye BA, Stockwell JW, Lewandrowski KB. Cytology of cyst fluid and chemical characteristics in a case of lymphoepithelial cyst of the pancreas: a rare and difficult preoperative diagnosis. *Cytopathological diagnosis*. 1999; 21: 328 - 330.
7. Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas: a consensus study. *Arch of Virchows*. 2005; 447: 794 - 799.
8. Bournet B, Vignolle-Vidoni A, Grand D, et al. Aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico más mutación KRAS y GNAS en neoplasia mucinosa papilar intraductal maligna de páncreas. *Endosc Int Abierto*. 2016; 4: E1228 - E1235 .
9. Visani M, Acquaviva G, De Leo, Sanza V, Merlo L, Maloberti T, Brandes AA, Franceschi E, Di Battista, Masetti M, Jovine E, Fiorino S, Pession A, Tallini G, de Biase. Alteraciones moleculares en tumores pancreáticos. *Mundial J Gastroenterol*. 2021; 27 (21):2710-2726.
10. Geramizadeh B, Marzban M, Shojazadeh A, Kadivar A, Maleki Z Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Cytomorphology, imaging, molecular profile, and prognosis. 2021;32(4):397-406.
11. Castellano-Megias, VM, Andres CI, Lopez-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological and diagnostic features of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas *Mundo J Gastrointest Oncol*. 2014; 6: 311 - 324.
12. Ren B, Liu X, Suriawinata AA. Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions: histopathology, cytopathology and molecular pathology. *I'm J Patol*. 2019; 189: 9- 21.
13. Aronsson L, Andersson R, Ansari D. Neoplasia musinosa intraductal papiler pankreas: epidemiologi, faktor risiko, diagnosis dan pengobatan. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52: 803 - 815.
14. Elta GH, enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG. Clinical Guideline: Diagnosis and management of pancreatic cysts. *American journal of Gastroenterology* 2018; 113 (4): 464-479.
15. Hecht EM, Khatri G, Morgan D, Kang S, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: recommendations for Standardized Imaging and Reporting from the Society of Abdominal Radiology IPMN disease focused panel. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46(4):1586-1606.
16. Hsiao CY, Yang CY, Wu JM, Kuo TC, Tien YW. Usefulness of the Sendai 2006 and Fukuoka 2012 guidelines for the treatment of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas: a single-center experience with 138 surgically treated patients. *Medicine (Baltimore)*2016; 95(38): e4922.
17. Longnecker DS. Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. 1998; 45: 1973-80.
18. Hoshi H, Zaheer A, El Abiad RG, et al. Management of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *Curr Probl Cirug*. 2018; 55: 126 - 152.
19. Susana Seijo Ríos, José Lariño Noia, Julio Iglesias García, Antonio Lozano León, Juan Enrique Domínguez Muñoz. Intraductal papillary mucinous tumor: Diagnostic and therapeutic approach. 2008; 31. Núm. 2.: 92-97.
20. Scialpi M, Reginelli A, D'Andrea A, Gravante S, Falcone G, Baccari P, et al. Pancreatic tumors imagings: an update. *Int J Surg*. 2016; 28:142-55.
21. Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, Takahashi N, Chari S, Fernandez-del Castillo C. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *American Journal of Roentgenology*. 2013; 200: 343-354.
22. Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, et al. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:12-8.
23. Telford JJ, Carr-Locke DL. The role of ERCP and pancreatoscopy in cystic and intraductal tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12:747-57.
24. Yamashita Y, Kawaji Y, Shimokawa T, Yamazaki H, Tamura T, Hatamaru K, Itonaga M, Ashida R, Kawai M, Kitano M Usefulness of Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *.Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2141.

25. Tag-Adeen M, Ozawa E, Ogihara K, et al. The role of pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110: 775–781.
26. 81eramizadeh B, Marzban M, Shojazadeh A, Kadivar A, Maleki Z Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Cytomorphology, imaging, molecular profile, and prognosis. *Cytopathology.* 2021 Jul;32(4):397-406.
27. Puşcaşu CI, Rimbaş M, Mateescu RB, Larghi A, Cauni V. Advances in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 (8): 1779–1779.
28. Shipley LC, Ahmed AM. New and emerging technology in the diagnosis and treatment of pancreatic cysts. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7 :15–15.
29. Lang M, Spektor AM, Hielscher T, Hoppner J, Glatting FM, Bicu F, Hackert T, Heger U, Pausch T, Gutjahr E, Rathke H, Giesel FL, Kratochwil C, Tjaden C, Haberkorn UA, Röhrich M. PET/CT with static and dynamic 68Ga-FAPI for the detection of malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *J Nucl Med.* 2023; 64(2): 244–251.
30. Vehviläinen S, Fagerström N, Valente R, Seppänen H, Udd M, Lindström O, Mustonen H, Swahn F, Arnelo U, Kylänpää L. Single-operator peroral pancreatoscopy in the preoperative diagnosis of suspected intraductal papillary mucinous neoplasms: efficacy and novel knowledge of complications. *Endosc Surgery.* 2022; 36 (10):7431–7443.
31. Sánchez-Ocaña R, Foruny Olcinab JR, Vila Costasc J, et al. SEED Consensus Document on SpyGlass-DS. *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46(1):69-79.
32. Kooragayala K, Crudeli C, Kalola A, Bhat V, Lou J, Sensenig R, Atabek U, Echeverria K, Hong Y. Use of natural language processing software to identify worrisome pancreatic lesions. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29 (13):8513–8519
33. Krishnan SN, Mohammed S, Frankel TL, Rao A. GaWRDenMap: a quantitative framework for studying local variation in cell-cell interactions in pancreatic disease subtypes. *Scientific Representative* 2022; 12 (1):3708–3708.
34. Jung HS, Han Y, Kang JS, Sohn H, Lee M, Lee KB, Kim H, Kwon W, Jang JY. Predicción de malignidad en el conducto principal o neoplasias mucinosas papilares intraductales de tipo mixto del páncreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022; 29 (9):1014–1024.
35. Tanaka, S, Cari, V, Adsay, C, Fernandez del Castillo, M, Falconi, M, Shimizu, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32.
36. Tanaka, C, Fernández-del Castillo, V, Adsay, S, Chari, M, Falconi, J.Y, Jang, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology,* 2012; 12: 183-197.
37. Inggakul, Y, Sadakari, J, Ienaga, N, Satoh, S, Takahata, M, Tanaka. Predictors of presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2020; 252: 70-75.
38. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Buchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *Br J Surg.* 2011; 98: 104 – 110.
39. Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, et al. Role of pancreatic juice cytology in the preoperative management of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas in the era of international consensus guidelines 2012. *World Surgery J.* 2014; 38: 2994 - 3001.
40. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: pp. 789-804.
41. Kim SC, Song KB, Jung YS, Kim YH, Park DH, Lee SS, et al. Short-term clinical outcomes of 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-sparing pancreatoduodenectomy: improvement with surgical experience. *Endosc Surgery.* 2013; 27: 95 - 103.
42. Hong S, Song KB, Madkhali AA, Hwang K, Yoo D, Lee JW, et al. Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy for left-sided pancreatic tumors: the single-surgeon experience of 228 consecutive cases. *Endosc Surgery.* 2020; 34: 2465 – 73.
43. Shi Y, Jin J, Qiu W, Weng Y, Wang J, Zhao S, et al. Short-term outcomes after robotic-assisted versus open pancreaticoduodenectomy after the learning curve. *JAMA surgery.* 2020; 155 (5): 389- 94.
44. Gilani SM, Adeniran AJ, Cai G. Cytologic evaluation by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *J. Clin Pathol.* 2020; 154: 559 – 570.
45. McGinnis T, Bantis LE, Madan R, et al. Survival outcomes of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) versus intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) associated with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Med.* 2020; 9 (10): 3102.