



**Clase magistral: Guías Clínicas en el manejo de las neoplasias quísticas de páncreas: puntos de encuentro y controversias.**

**Autor: María Moris**

Las neoplasias quísticas de páncreas (NQP) engloban las siguientes entidades:

- **Neoplasia sólida pseudopapilar (NSP)**: Lesiones raras, típicamente en mujeres jóvenes y localizadas en cualquier parte del páncreas con prevalencia distal. Presentan comportamiento tumoral agresivo en un 10% de los casos, pero dada la edad típica del diagnóstico y el pronóstico excelente tras su resección (98% supervivencia tras 5 años<sup>1</sup>) está indicada la cirugía.

- **Cistoadenoma seroso (CAS)**: Típicamente en mujeres entre los 50-70 años. Su localización es difusa y presentan un patrón típico microquístico (en “panal de abeja”) presentando una calcificación central patognomónica en <30% de los casos. El riesgo de malignización es extremadamente bajo (0.1%<sup>2</sup>) por lo que se manejan como lesiones benignas.

- **Cistoadenoma mucinoso (CAM)**: Casi exclusivamente en mujeres de mediana edad. Localizado en cuerpo/cola principalmente. Mayoritariamente no comunican con el árbol ductal. Típicamente son oligocísticos presentando un epitelio de estroma ovárico en su interior. Anteriormente, se recomendaba resección a todos. Actualmente, se sabe que el riesgo es menor que el pensado (sólo 10% tienen displasia de alto grado (DAG) o cáncer (Ca)<sup>3</sup>) y parece estar íntimamente relacionado con tamaño, siendo los 3-4 cm el punto de corte.

- **Tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI)**: Se definen como neoplasias intraductales productoras de mucina que presentan un epitelio con células altas, columnares, con o sin proyecciones papilares. El principal problema con estas lesiones es su potencial de malignidad que va desde lesiones indolentes hasta carcinomas invasivos. Una de las clasificaciones más sencillas es la morfológica, englobando los de rama principal, secundaria o mixta (sin afectan a ambas). Esta clasificación es relevante ya que su



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA**  
Y HEPATOLOGÍA

potencial de malignización varía significativamente de los de rama principal / mixta (en torno al 60%) a los de rama secundaria (8-20%) y por tanto, así lo hace su manejo.

A lo largo de los últimos años, han ido apareciendo múltiples guías clínicas cuyo principal objetivo es tratar de estratificar el riesgo de malignización de las lesiones. Sin embargo, la evidencia de la que disponemos es bastante pobre y estas guías no dejan de ser recomendaciones u opiniones de expertos.

Las primeras guías que aparecieron fueron las de la Asociación Internacional del Páncreas (IAP) siendo dirigidas a los CAM y TPMI.

Inicialmente, se publicaron en 2006 las guías Sendai<sup>4</sup> que mostraron una capacidad subóptima de detectar cáncer por lo que se realizó una revisión en 2012, llamadas guías de Fukuoka<sup>5</sup>, cuya última revisión se publicó en el 2017<sup>6</sup>.

Estas guías definieron la piedra angular del manejo de los TPMI al diferenciar criterios de alto riesgo (ictericia obstructiva, nódulo mural >5mm que capte contraste y dilatación del conducto principal (CP)  $\geq 10$  mm), cuya indicación es quirúrgica si se encuentran presentes, y criterios de preocupación (pancreatitis previa, tamaño  $\geq 3$ cm, nódulo mural que capte contraste <5mm, paredes engrosadas, dilatación del CP 5-9 mm, cambio abrupto del calibre del ducto principal con atrofia distal, linfadenopatías, aumento del Ca 19.9 y crecimiento del quiste  $\geq 5$ mm/2 años) que indican realización de una ecoendoscopia (USE) +/- PAAF.

No parece que todos los criterios de preocupación tengan el mismo peso a la hora de discernir el potencial de malignización de las lesiones. En un metaanálisis de 2014<sup>7</sup> se evidenció que la presencia de nódulos murales era el factor con más riesgo de malignidad con una Odds Ratio (OR) diagnóstica de 6.0. El tamaño del quiste >3cm, aunque mostró una asociación estadísticamente significativa, no tenía un valor absoluto



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA  
Y HEPATOLOGÍA**

diagnóstico lo suficientemente relevante como para ser considerado un factor de riesgo de forma aislada.

En los últimos años, se ha introducido el concepto de “tasa de crecimiento” además del tamaño del quiste en el momento del diagnóstico. En un artículo publicado en 2018<sup>8</sup> se demostró que la incidencia de dilatación del CP y la aparición de nódulos murales aumentaba proporcionalmente al tamaño del quiste a lo largo del seguimiento. De esta forma, los autores abogaban por definir los periodos de seguimiento en función tanto del tamaño del quiste en el momento del diagnóstico como de su tasa de crecimiento.

Por otro lado, en 2015 la Sociedad Americana de Gastroenterología (AGA) publicó sus guías que, en este caso, iban dirigidas a cualquier tipo de quiste en pacientes asintomáticos<sup>9</sup>. Estas guías aportaron una estrategia globalmente más conservadora al considerar que la malignización de estas lesiones era más infrecuente de lo que se pensaba. Sin embargo, uno de sus puntos de controversia fue en cuanto al cese de seguimiento.

Estas guías propusieron finalizar el seguimiento de aquellos quistes que a lo largo de 5 años no habían desarrollado ninguno de los criterios de riesgo que ellos proponían (tamaño >3 cm, dilatación del CP y presencia de componente sólido intraquístico). Esta propuesta no fue apoyada por varios estudios entre los que se encuentra uno de 2017<sup>10</sup> donde se evidenció que, a los 6.5 años de seguimiento, el 18% de los quistes desarrollaban factores de riesgo o preocupación, 73% de los cuales no había mostrado cambios durante los primeros 5 años de estudio. Por otro lado, una revisión sistemática del 2017 mostró que los valores de progresión a malignidad aumentaban linealmente con el tiempo y, por tanto, un abandono del seguimiento no era correcto.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA**  
Y HEPATOLOGÍA

Abordando ya las guías más recientes, están la guía de la Sociedad Europea de Gastroenterología (UEG)<sup>11</sup> y la del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG)<sup>12</sup> ambas del 2018.

La guía de UEG abarca todos los tipos de quistes pero presenta un algoritmo específico para los TPMI con indicaciones absolutas y relativas que se asemejan a los factores de alto riesgo y de preocupación ya descritos en las últimas guías de IAP. Como novedades más relevantes, la tasa de crecimiento pasa a ser de  $\geq 5\text{mm/año}$ , el límite del tamaño del quiste sube a  $\geq 4\text{ cm}$ , la diabetes mellitus se considera una indicación relativa de cirugía y el Ca 19.9 se recomienda no solo en el momento del diagnóstico sino también a lo largo del seguimiento.

Las guías ACG, aunque también se refieren a todos los tipos de quistes, hacen la salvedad de no incluir a aquellos pacientes con una historia significativa de cáncer de páncreas o mutaciones genéticas que predispongan a ello. Respecto a este tema, un artículo del 2018 evidenció que tener un antecedente familiar de primer grado no aumentaba el riesgo de malignización de los quistes, ni el desarrollo de factores de riesgo o de preocupación<sup>13</sup>. Por otro lado, otro artículo retrospectivo del 2017 comparó la prevalencia de NQP y su historia natural en pacientes con alto riesgo para desarrollar un cáncer de páncreas, por ser portadores de mutaciones de alto riesgo, mostrando que las NQP de este grupo tiene más probabilidades de progresar<sup>14</sup>. Volviendo a las guías, estas presentan un algoritmo que por primera vez incluye también los CAS y los pseudoquistes recomendando cese de seguimiento en ambos casos. Algo distintivo de estas guías es el papel central que juegan los síntomas (ictericia y pancreatitis), así como que no se centran en definir criterios de alto riesgo, sino que directamente determinan aquellos factores que requieren valoración por un comité multidisciplinar. Por otro lado, llama la atención el algoritmo de seguimiento tan detallado que definen, pero este ha de tomarse con cautela ya que todas las recomendaciones de estas guías, al igual que en las previas, se basan en una evidencia científica de calidad pobre o muy pobre.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA  
Y HEPATOLOGÍA**

Respecto al cese de seguimiento, estas guías únicamente mencionan que no hay suficiente evidencia para recomendar su cese a los cinco años, e incluso apoyan la idea de intensificarlo tras un cierto periodo de tiempo.

En 2020 se publica uno de los pocos artículos hasta la fecha que compara las últimas guías UEG y las ACG. Su objetivo fue determinar la capacidad de ambas guías para predecir lesiones avanzadas en quistes que por imagen se consideraban mucinosos. Los resultados se compararon mediante el área bajo la curva mostrando una eficacia semejante entre ambas guías, pero persistiendo un sobretratamiento de lesiones benignas, así como fallos en la detección de lesiones cuya anatomía patológica fue de malignidad.

El resumen es que incluso las guías más actuales carecen de una evidencia científica adecuada para considerarse más que recomendaciones u opiniones de expertos. La aplicación de los criterios actuales sigue siendo ineficaz, con falsos positivos y negativos consistentes en lesiones benignas enviadas a resección quirúrgica y cánceres de páncreas no diagnosticados a tiempo.

Hasta la fecha, las guías clínicas no han incluido en sus algoritmos herramientas diagnósticas como los biomarcadores, la microscopía confocal o las microbiopsias intraquísticas, entre otros. El diseño y realización de diversos estudios que demuestren su eficacia y seguridad son necesarios para poder implementar estas pruebas en la práctica clínica diaria.

Asimismo, la elaboración de estudios prospectivos a largo plazo es fundamental para conocer mejor la historia natural de las NQP, especialmente los TPMI de rama secundaria, y responder así con un nivel óptimo de evidencia preguntas como el potencial de malignidad o el cese de seguimiento de estas lesiones.



## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Law JK, Ahmed A, Singh VK *et al.* A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas* 2014;43:331–7.
- 2- Jais B, Rebours V, Malleo G *et al.* Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club. *Gut* 2016;65:305–12.
- 3- Park JW, Jang JY, Kang MJ *et al.* Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: Is surgical resection recommended for all surgically fit patients? *Pancreatology* 2014;14:131–6.
- 4- Tanaka M, Chari S, Adsay V, *et al.* International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17–32.
- 5- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, *et al.* International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:183–97.
- 6- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Kamisawa T, *et al.* Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17:738–53.
- 7- Kim KW, Park SH, Pyo J *et al.* Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. A meta-analysis. *Ann Surgery* 2014;259:72-81
- 8- Han Y, Lee H, Kang JS, *et al.* Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size. *Gastroenterology*. 2018;154:576-584.
- 9- Vege SS, Ziring B, Jain R, *et al.* American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819–22.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA**  
Y HEPATOLOGÍA

- 10- Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, et al. Active Surveillance Beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1153-1161.
- 11- European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. European Study Group of Cystic Tumors of the Pancreas. *Gut.* 2018;67:789-804
- 12- Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018 113(4):464-479
- 13- Mukewar SS, Sharma A, Phillip N, et al. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cysts and family history of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1123–1130.
- 14- Konings IC, Harinck F, Poley JW, et al. Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer. *Pancreas.* 2017;46:28–34.
- 15- Sun L, Wang W, Wang Y, et al. Validation of European evidence-based guidelines and American College of Gastroenterology guidelines as predictors of advanced neoplasia in patients with suspected mucinous pancreatic cystic neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1644-1651