

Neoplasias quísticas pancreáticas: enfoque diagnóstico

Diagnostic Approach to Cystic Pancreatic Neoplasms

Raquel Herranz Pérez,¹ Felipe de la Morena López,² Cecilio Santander Vaquero.³

¹ Médico gastroenterólogo del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

² Médico Gastroenterólogo del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

³ Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

Fecha recibido: 04/04/18
Fecha aceptado: 20/06/18

Resumen

Los quistes pancreáticos comprenden una amplia variedad de lesiones cada vez más frecuentemente diagnosticadas debido tanto al empleo creciente de técnicas de imagen como al envejecimiento de la población. Entre ellas, las neoplasias quísticas mucinosas son especialmente relevantes por su potencial de malignización. Aunque la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética suelen ser las pruebas diagnósticas de imagen iniciales, muchas veces los hallazgos morfológicos no son suficientes para su diferenciación. La ecoendoscopia se ha convertido en la mejor prueba para su caracterización ya que permite realizar estudio morfológico y también del líquido obtenido mediante punción, aunque su precisión diagnóstica para la detección de quistes de estirpe mucinosa y de malignidad sigue siendo baja. La importancia de la adecuada caracterización radica tanto en la detección precoz de las lesiones preneoplásicas y malignas como en evitar cirugías innecesarias. La indicación de ecoendoscopia, de tratamiento quirúrgico y de seguimiento varía entre las distintas guías de práctica clínica estando actualmente en duda especialmente el tratamiento y seguimiento de las neoplasias quísticas mucinosas papilares intraductales de rama lateral por el menor riesgo de degeneración y su asociación con el cáncer de páncreas.

Palabras clave

Neoplasias quísticas pancreáticas, neoplasia quística mucinosa, análisis molecular, ecoendoscopia.

Abstract

Cystic pancreatic lesions comprise a wide variety of lesions that are being increasingly diagnosed due to the more frequent use of imaging techniques and the aging of the population. Among these lesions, mucinous cystic neoplasms are especially relevant because of their malignant potential. Although abdominal ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging are usually the initial diagnostic imaging tests, morphological findings are often not enough for their differentiation. Endoscopic ultrasound has become the best test for their characterization because it allows morphological study and fluid analysis obtained by puncture of the lesion, although its diagnostic accuracy for the detection of mucinous and malignant cysts remains low. The importance of proper characterization is the early detection of preneoplastic as well as malignant lesions and to avoid unnecessary surgery. Clinical practice guidelines differ about the indications for endoscopic ultrasound, surgical treatment and follow-up of these lesions. Questions specially remains in the management of side-branch intraductal papillary neoplasm because of their lower risk of degeneration and their association with pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic cystic neoplasms, mucinous cystic neoplasm, molecular analysis, endoscopic ultrasound.

INTRODUCCIÓN

Como resultado del aumento de resonancias magnéticas (RM) y tomografías axiales computarizadas (TAC) abdominales que se realizan actualmente se ha experimentado un aumento en el número de quistes pancreáticos diagnosticados, que a su vez son de menor tamaño, identificándose en un 3 % de los TAC y hasta un 20 % de las RM realizadas por otros motivos (1, 2). Adicionalmente, múltiples estudios han demostrado que la prevalencia de estas lesiones aumenta con la edad (3, 4), lo cual implica un consecuente aumento del número de quistes pancreáticos con el envejecimiento actual de la población. En un reciente estudio prospectivo de cohortes poblacionales tras la realización de colangiografía por resonancia magnética (colangio-RM) se llegaron a encontrar quistes pancreáticos hasta en el 49,1 % de la población del estudio, aunque se estableció un bajo punto de corte (tamaño: 2 mm) (3). No obstante, la mayor parte de estas lesiones se diagnostican de forma incidental y generalmente son inferiores a 10 mm (3, 5, 6). Este aumento en el número de quistes diagnosticados puede generar un elevado grado de preocupación tanto en pacientes como en médicos debido al potencial de malignización de algunos de ellos y a que no siempre se llega al diagnóstico de certeza, lo que genera en ocasiones la realización de múltiples pruebas costosas, en ocasiones invasivas, e incluso su resección de forma innecesaria que conlleva una no despreciable morbimortalidad.

Las lesiones quísticas pancreáticas engloban una amplia variedad de lesiones incluyendo las lesiones neoplásicas y no neoplásicas (**Tabla 1**). Dentro del grupo de las no neoplásicas la más frecuente es el pseudoquiste y es importante diferenciarlo de aquellas lesiones neoplásicas, como las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP) verdaderas con las que en ocasiones es difícil la diferenciación exclusivamente por criterios morfológicos. Además, tan solo alrededor del 4 % de los quistes asintomáticos será pseudoquistes, siendo la mayoría NQP (7).

La importancia de la correcta identificación de estas lesiones quísticas radica en el potencial de malignidad que presentan algunas de estas, como son la neoplasia quística pseudopapilar, las neoplasias sólidas con degeneración quística y los quistes de estirpe mucinosa, englobándose dentro de esta última categoría la NQM y la neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN). Las IPMN pueden ser de conducto principal (MD-IPMN), de rama lateral (BD-IPMN) o mixtas. No todas las neoplasias mucinosas presentan el mismo potencial de degeneración. Según publicaciones recientes, las NQM presentan un potencial de malignidad que oscila entre el 10 % y el 17 % (8, 9), las MD-IPMN del 38 %-68 % (8, 10, 11), las BD-IPMN del 12 %-47 % (8, 10) y del 8 %-20 % para las neoplasias sólidas pseudopapilares (8). En cambio, los quistes serosos, los

quistes simples y los linfoepiteliales se consideran quistes benignos (8), aunque anecdóticamente hay quistes serosos en los que se ha descrito progresión a malignidad (12).

El cáncer de páncreas es una de las causas más frecuentes de muerte relacionada con cáncer y tiene mal pronóstico en el momento del diagnóstico con una supervivencia a 5 años <10 % si se tienen en cuenta todos los tumores, y del 25 % si se consideran solo aquellas lesiones localizadas (13), presentando una mortalidad anual que casi iguala a su morbilidad. Tan solo un 20 %-25 % de los cánceres de páncreas van a ser candidatos a tratamiento quirúrgico al diagnóstico y un 80 % de estas presentarán recurrencia a pesar de la cirugía, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales, siendo de gran importancia la identificación de las lesiones precursoras de adenocarcinoma pancreático, que son las neoplasias pancreáticas intraepiteliales (PanIN) y las NQP (14). Se estima que las lesiones precursoras requieren una media de 11,7 años para evolucionar a malignidad y tardan otros 6,8 años adicionales en metastatizar (15), por lo que teóricamente existe un espacio temporal (ventana diagnóstica) suficiente para detectar estas lesiones de forma precoz. No obstante, en términos generales, el riesgo de malignidad de las NQP detectadas de forma incidental es bajo y representan un 1 %-5 % del total de neoplasias pancreáticas malignas (16).

Tabla 1. Clasificación de las lesiones quísticas pancreáticas

Tipo de quiste	Lesión
No neoplásicos	Pseudoquistes Quistes de retención Quistes verdaderos o epiteliales Quistes linfoepiteliales
Quistes neoplásicos	NQP NQS NQM IPMN BD-IPMN MD-IPMN IPMN mixto Neoplasia sólida pseudopapilar Neoplasias sólidas con componente quístico

NQP: neoplasia quística pancreática; NQS: neoplasia quística serosa; NQM: neoplasia quística mucinosa; IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal; BD-IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal de rama lateral; MD-IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal de rama principal.

DIAGNÓSTICO

Ante el hallazgo de un quiste pancreático el primer paso debe ser diferenciar entre pseudoquiste y NQP fundamentalmente mediante la combinación de historia clínica, antecedentes de pancreatitis, características por imagen y análisis

del líquido citológico y bioquímico. Es importante tener en cuenta que los pacientes con neoplasias quísticas pueden presentar pancreatitis y que otros sin antecedente aparente de pancreatitis aguda pueden presentar pseudoquistes (17). El siguiente objetivo diagnóstico debe ser diferenciar entre NQP, detectar las que presentan potencial de malignización (mucinosas y neoplasia sólida pseudopapilar); y, por último, determinar aquellas con sospecha de malignidad.

La aproximación diagnóstica de los quistes pancreáticos está en continua evolución. La mayor parte se detectan de forma incidental en una prueba de imagen radiológica realizada por otros motivos (TAC o RM). La RM es la prueba radiológica de elección para el diagnóstico y seguimiento de las NQP dado que, por su mayor resolución espacial, ofrece mayor sensibilidad para la identificación de lesiones sólidas pancreáticas de pequeño tamaño y, con la secuencia de colangio-RM, permite detectar lesiones quísticas de menor tamaño, definir mejor la afectación del conducto pancreático principal (CPP), la comunicación con este, la presencia de nódulos murales y de septos (18). En cambio, la TAC es de elección para aquellos con sospecha de comportamiento maligno o enfermedad avanzada, detectando la posible invasión local de estructuras y de metástasis (17). No obstante, la precisión para diferenciar entre los distintos tipos de quistes y el riesgo de malignidad solo por criterios clínicos y morfológicos es subóptima dado que las diferentes lesiones pueden presentar características similares, siendo la precisión diagnóstica para determinar el tipo de quiste del 40 %-95 % para la RM/colangio-RM y del 40 %-81 % para la TAC (18).

La ecoendoscopia (ultrasonido endoscópico [USE]) permite valorar los criterios morfológicos y la realización de punción y análisis del líquido (19). Las características endosonográficas que se han relacionado con malignidad son el tamaño superior a 3 cm, la presencia de componente sólido, el engrosamiento mural, la dilatación del Wirsung, el cambio abrupto del calibre del CPP, atrofia distal de la glándula pancreática y la presencia de linfadenopatías (1, 10). Pero al igual que con otras técnicas de imagen, las características endosonográficas no son suficientes como predictor individual de malignidad. El tamaño >3 cm se asocia con baja sensibilidad y especificidad (74 % y 49 % respectivamente) para el diagnóstico de neoplasia avanzada (14), y se ha descrito malignidad en lesiones de tamaño inferior (20). La elastografía por ecoendoscopia es una técnica complementaria que, aunque no ha demostrado utilidad en la evaluación de las lesiones quísticas pancreáticas, podría ser empleada para la evaluación de lesiones sólidas pancreáticas (5).

La punción-aspiración con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF) es una técnica segura que permite realizar el estudio morfológico de la lesión y la punción-aspiración de su contenido. En un estudio reciente de Kashab y colabora-

dores se concluyó que la realización de USE-PAAF añadida al TAC o a la RM aumenta la precisión para el diagnóstico de neoplasia en lesiones quísticas en un 36 % y 54 %, respectivamente (21). Al permitir optimizar el diagnóstico y, por tanto, modificar el manejo de estos pacientes, la USE-PAAF se ha convertido en la técnica de elección en el diagnóstico de lesiones pancreáticas (19).

Con el líquido obtenido es posible realizar el estudio citológico, bioquímico y molecular que permitirá definir el tipo de quiste y, en el caso de la citología, detectar la presencia de malignidad (**Tabla 2**). La citología ofrece un bajo rendimiento diagnóstico con una sensibilidad inferior al 50 % en quistes mucinosos debido a la obtención frecuente de una muestra acelular o paucicelular (22); sin embargo, es de gran utilidad cuando proporciona un diagnóstico específico (1, 23), y existen estrategias para aumentar su rendimiento como es el empleo de contraste para visualizar el posible componente sólido y dirigir sobre este la obtención de la muestra, evitando áreas de moco o detrito (24).

De forma generalizada se recomienda complementar el estudio del líquido mediante el vaciado completo y la obtención del contenido para realizar análisis bioquímico determinando niveles de amilasa, CEA y, según la evidencia reciente, también de glucosa (25, 26). Unos niveles bajos de amilasa (<250 U/L) excluyen el diagnóstico de pseudoquiste con una especificidad del 98 % (22), mientras que niveles elevados orientan hacia IPMN o pseudoquiste, aunque al haberse encontrado valores de amilasa elevados en NQP sin comunicación con el CPP sus niveles no se consideran clínicamente relevantes para el diagnóstico diferencial entre diferentes tipos de NQP (27). Los niveles de CEA contribuyen a diferenciar lesiones mucinosas de no mucinosas, pero el punto de corte óptimo no ha sido establecido. El más empleado es 192 ng/mL con una sensibilidad del 73 %, especificidad del 84 % y precisión diagnóstica del 79 % (26). Los niveles de CEA han demostrado superioridad respecto a otros marcadores tumorales estudiados como el CA 19,9, CA 72,4 o el CA 15,3. Recientemente se han publicado estudios que describen que los quistes de estirpe mucinosa contienen niveles inferiores de glucosa que aquellos no mucinosos (25), siendo esta determinación especialmente útil debido a su bajo coste. En concreto, en el estudio de Zikos y colaboradores obtuvieron una sensibilidad y especificidad para la detección de quistes mucinosos con su determinación en laboratorio del 95 % y 57 % respectivamente, y del 88 % y 78 % respectivamente con glucómetro, con 50 mg/dL como punto de corte (25). No obstante, ni los niveles de glucosa ni los de CEA se han relacionado con malignidad. Finalmente, conviene resaltar que a pesar del empleo de criterios morfológicos y del análisis citológico y bioquímico, el diagnóstico en ocasiones sigue siendo subóptimo (28).

Tabla 2. Características generales de los quistes pancreáticos más frecuentes

Parámetros	Pseudoquistes	IPMN (BD y MD)	NQM	NQS
Epidemiología	Antecedentes de pancreatitis, abuso de alcohol Hombres de edad media	NQP más frecuente Pacientes >50 años, sin claras diferencias entre ambos sexos	Casi exclusivo de mujeres Edad media: 40-50 años	Generalmente mujeres Edad media: >60 años
Localización	Frecuentes en cola pancreática Tamaño variable	Frecuentes en cabeza pancreática A veces multifocales	En cuerpo y cola pancreáticas Lesiones únicas	Sin predisposición de lugar
Morfología	Generalmente quistes uniloculares, peripancreáticos, con detritos en su interior Cambios inflamatorios en el parénquima circundante	MD: dilatación difusa o segmentaria del CPP sin causa obstructiva BD: espacios quísticos separados por septos internos y comunicados con el CPP, a veces multifocales	Generalmente quistes únicos, a veces con septos y en ocasiones nódulos murales y calcificaciones	Frecuentemente microquístico; menos frecuentes: oligo/macroquísticos 20 %-30 % cicatriz central estrellada
USE	Lesión unilocular no septada, anecoica, con detritos internos (no nódulos); pared gruesa Cambios de pancreatitis aguda/crónica	MD: dilatación segmentaria o difusa del CPP con posibles nódulos o crecimiento papilar en su interior BD: dilatación de ramas secundarias con <i>imagen en racimo de uvas</i> , comunicación con el CPP, posibles nódulos murales	Lesiones macroquísticas, a veces septadas Ocasionalmente calcificación periférica en <i>cáscara de huevo</i> (asociada con malignidad) Sin dilatación del CPP	Múltiples quistes de pequeño tamaño en <i>panal de abeja</i> , septos internos hipervasculares, contornos en ocasiones mal definidos, dificultad para ver cicatriz central
Citología	Detrito, células inflamatorias, histiocitos <i>Sin</i> células epiteliales	Tinción positiva para mucina, células mucinosas epiteliales con atipia variable, escasamente celular	Estroma de tipo ovárico, células productoras de mucina con atipia variable, tinción positiva para mucina	Células cuboidales, tinción positiva para glucógeno Bajo rendimiento diagnóstico
Bioquímica	Baja viscosidad, a veces marrónáceo Amilasa elevada (>250 U/L) Glucosa elevada CEA bajo (<5 ng/mL)	Viscoso, <i>string sign</i> Amilasa elevada Glucosa baja (<50 mg/dL) CEA elevado (>192 ng/mL)	Viscoso, <i>string sign</i> Amilasa generalmente baja Glucosa baja CEA elevado (>192 ng/mL)	Baja viscosidad, a veces hemático Amilasa baja Glucosa elevada CEA bajo (<5 ng/mL)
Marcadores moleculares	Sin presencia de mutaciones	Mutaciones en KRAS, GNAS y RNF43 Orientan a malignidad: TP53, PIK3CA, PTEN, CDKN2A y SMAD4	Mutaciones en KRAS y RNF43	Mutación en VHL

CEA: antígeno carcinoembrionario.

Otro punto importante es seleccionar de entre todos los pacientes diagnosticados de quistes pancreáticos aquellos que deben ser estudiados mediante USE o USE-PAAF. Varias guías como la International Association of Pancreatology (IAP) en 2012 (10) (conocida como *guía de Fukuoka*), la Guía Europea sobre NQP (6) en 2013 y, posteriormente, la American Gastroenterological Association (AGA) (23) en 2015 (**Tabla 3**), por medio de parámetros como el tamaño del quiste, la presencia de componente sólido y de la afectación del conducto pancreático principal, han tratado de identificar aquellas NQP que se benefi-

ciarían de mayor investigación empleando ecoendoscopia y punción para obtener una muestra para análisis del líquido y realizan recomendaciones de seguimiento y de tratamiento quirúrgico (1). Recientemente, tras una reunión en Sendai de la IAP realizada en 2016 y debido principalmente a las restricciones en el seguimiento de las NQP propuestas por la AGA, se llevó a cabo una actualización de las recomendaciones emitidas en la guía de 2012, publicada en 2017, en la que prestan especial interés a la importancia de la presencia de nódulos murales, y se recomienda la cirugía en caso de certeza de nódulo >5 mm en la USE por ser un hallazgo

Tabla 3. Recomendaciones de realizar USE-PAAF diagnóstica

Guía de Fukuoka 2012 sobre NQP mucinosas (actualizada 2017)	Guía europea, 2013	Guía AGA, 2015	Guía ESGE, 2017
<p>Presencia de hallazgos sospechosos:</p> <p>Clinicos: pancreatitis</p> <p>Imagen: tamaño ≥ 3 cm, nódulo mural con realce < 5 mm, conducto pancreático principal 5-9 mm, nódulo mural sin realce, engrosamiento parietal, cambio abrupto del calibre del conducto pancreático principal con atrofia pancreática distal, linfadenopatías, aumento del CA 19,9 sérico, crecimiento del quiste > 5 mm/2 años</p>	<p>Emplean la USE como técnica complementaria a la TAC o RM.</p> <p>Consideran que la USE-PAAF puede aportar información en algunos casos, pero no lo recomiendan de forma sistemática.</p>	<p>Deben presentar <i>al menos</i> 2 criterios sugestivos de malignidad por imagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tamaño ≥ 3 cm Presencia de componente sólido Dilatación del conducto pancreático principal ≥ 5 mm <p>O presencia de cambios significativos durante el seguimiento.</p>	<p>Se recomienda realizar USE-PAAF si el diagnóstico preciso puede modificar el manejo del paciente, salvo en lesiones ≤ 10 mm sin estigmas de alto riesgo.</p>

AGA: American Gastroenterological Association; ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

claramente relacionado con malignidad, además de mantener la recomendación de continuar el seguimiento de las IPMN (29).

Sin embargo, los resultados con el empleo de estas guías son subóptimos y han sido criticados por múltiples autores, especialmente las recomendaciones de la AGA acerca de interrumpir el seguimiento (19, 30, 31). El tratamiento y seguimiento de las BD-IPMN está especialmente poco aclarado (9, 19, 30, 32, 33). En esta línea, Lekkerkerker y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 115 pacientes que fueron sometidos a resección de los quistes y evaluaron el porcentaje de cirugías innecesarias y la ausencia de detección de malignidad si se hubiesen empleado las principales guías de práctica clínica. Se concluyó que las guías IAP y la europea conllevan mayor número de cirugías innecesarias, mientras que si se hubiesen seguido las recomendaciones de la AGA se habría evitado la cirugía en un 28 %, aunque un 12 % de las lesiones con displasia de alto grado o invasivas no se habría detectado, lo que demuestra una pérdida de sensibilidad de la AGA para la detección de malignidad (9).

La progresión de células pancreáticas ductales normales a células tumorales se caracteriza por el acúmulo de mutaciones genéticas. El análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) se ha investigado con el fin de contribuir en la diferenciación entre quistes mucinosos (pre malignos) de aquellos no mucinosos y para detectar malignidad (28). Diversos estudios han demostrado que existen mutaciones asociadas con un determinado tipo de quistes y que, por tanto, podrían ayudar en su adecuada caracterización (34, 35). Las IPMN se asocian con mutaciones en KRAS, GNAS

y RNF43; las NQM se asocian con mutaciones en KRAS y RNF43, pero no en GNAS; las NQS pueden presentar mutaciones en VHL; y las neoplasias sólidas pseudopapilares se caracterizan por mutaciones en CTNNB1, pero no en KRAS, GNAS, RNF43 ni en VHL. Además, las mutaciones en TP53, PIK3CA, PTEN, CDKN2A y SMAD4 son típicas de neoplasia avanzada en el seno de un quiste de estirpe mucinosa, por lo que el análisis molecular podría ayudar tanto en la caracterización de quistes como en la identificación de quistes con presencia de malignidad (34, 35). Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan la determinación de KRAS y GNAS para la identificación de neoplasias de estirpe mucinosa en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas y en los que su adecuada caracterización pueda modificar el tratamiento (5, 18). Para el resto de marcadores son necesarios más estudios aunque es posible que, debido a los resultados preliminares, pueda implementarse en un futuro su uso en casos concretos.

Otra herramienta de la que se dispone actualmente, que no aumenta los efectos adversos y que podría mejorar el diagnóstico es el empleo de contrastes ecográficos (USE-CEH). Estos permiten detectar las estructuras vascularizadas (tabiques y nódulos), mientras que el contenido del quiste (moco, detrito) va a permanecer invisible. Va a ser de utilidad para diferenciar nódulos murales de acúmulos de mucina o de detrito, y para diferenciar los tumores quísticos de los pseudoquistes, puesto que los últimos presentan ausencia de captación en todas las fases salvo aquellos pseudoquistes recientes en los que la cápsula puede realzar (36). La adecuada detección de nódulos murales es subóptima con TAC, RM y USE (37); en diversos estu-

dios se ha demostrado una mejoría en su detección con USE-CEH (38), siendo este punto de especial relevancia puesto que es uno de los criterios para tomar la decisión de tratamiento quirúrgico en pacientes con IPMN o NQM al haberse relacionado con malignidad (10, 29, 38). En un estudio reciente de 70 pacientes en el que se disponía de pieza quirúrgica se evaluó la precisión de la USE y USE-CEH realizadas de forma preoperatoria y encontraron que la USE-CEH es superior frente a la USE en modo B para determinar si la presencia de nódulo mural se asocia con malignidad (respectivamente, sensibilidad: 97 % frente a 97 %; especificidad: 75 % frente a 40 %; precisión: 84 % frente a 64 %) (38). Además, se concluyó que los nódulos murales con una altura ≥ 4 mm detectados con USE-CEH se asociaban con malignidad (*Odds ratio* [OR]: 56); mientras que, en caso de medirse con USE convencional, el tamaño debe ser mayor (≥ 8 mm, OR: 15).

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Mientras que la cirugía está indicada en casos sintomáticos, en aquellos con malignidad o quistes de alto riesgo de malignización la dificultad radica en detectar correctamente dichos pacientes. Los pseudoquistes y las NQS pre-

sentan un potencial de malignidad nulo o muy bajo, por lo que el tratamiento de estas lesiones queda reservado a los casos sintomáticos y aquellos en los que existan dudas diagnósticas (12). Las guías de Fukuoka, europea y AGA recomiendan el tratamiento quirúrgico de las NQM, la neoplasia sólida pseudopapilar, de los MD-IPMN e IPMN mixtos debido al riesgo de malignidad siempre que el paciente sea candidato quirúrgico (6, 10, 23). Sin embargo, existen diferencias en el umbral para la recomendación de tratamiento quirúrgico en el caso de las BD-IPMN (**Tabla 4**) (1). En el caso de las IPMN multifocales se recomienda evaluar y recomendar el tratamiento atendiendo a las características individuales de cada lesión (39).

La indicación de seguimiento va a depender del tipo de quiste e implica la evaluación del tamaño y de la morfología en busca de parámetros precoces que sugieran una posible malignización mediante RM o USE. Los intervalos recomendados de seguimiento son variables según las diferentes guías. La guía de Fukuoka recomienda seguimiento con RM o USE con periodicidad variable en función del tamaño de los quistes, e interrumpir el seguimiento en NQM y NQS resecaos en ausencia de neoplasia invasiva. En cambio, la AGA recomienda interrumpir el seguimiento de los quistes pancreáticos tras 5 años en ausencia de cam-

Tabla 4. Indicaciones de tratamiento quirúrgico según las principales guías

Diagnóstico	Guía Fukuoka, 2012	Guía europea, 2013	AGA, 2015
NQM	Cirugía	Cirugía	Cirugía
NQS	No referida en la guía	Sintomáticos y dudas diagnósticas	Solo si después de USE-PAAF presentan hallazgos preocupantes o malignidad en citología
Neoplasia sólida pseudopapilar	No referida en la guía	Cirugía	Cirugía
IPMN de conducto principal	Cirugía	Cirugía	Cirugía*
IPMN mixto	Cirugía	Cirugía	Cirugía*
BD-IPMN	Indicaciones absolutas: Ictericia Nódulo con realce CPP ≥ 10 mm Citología positiva para malignidad Indicaciones relativas: Tamaño ≥ 3 cm en pacientes jóvenes Engrosamiento mural Conducto pancreático principal 5-9 mm o cambio abrupto del calibre con atrofia distal Nódulo sin realce Pancreatitis recurrente	Indicaciones absolutas: Ictericia, diabetes, pancreatitis aguda Nódulo mural CPP > 6 mm Tamaño ≥ 4 cm Indicaciones relativas: Aumento rápido del tamaño Aumento del CA 19,9	Componente sólido y conducto pancreático principal ≥ 5 mm (por RM y USE) Hallazgos preocupantes por USE (confirmación de nódulo mural) o citología positiva para malignidad

*Aunque requiere, además de la dilatación del CPP, confirmación de nódulo sólido o de citología positiva para malignidad.

bios y de aquellas NQM, NQS e IPMN reseca­das sin dis­plasia de alto grado ni carcinoma invasivo (10, 30).

Es importante conocer que la simple presencia de una IPMN implica un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que el de la población general (7, 13, 31), habién­dose descrito un riesgo hasta 19,6 veces superior (2). Según estudios realizados, varios autores han informado que en pacientes intervenidos de IPMN existe riesgo de desarrol­lar nuevas IPMN, de recurrencia de IPMN y de desarrollar adenocarcinoma pancreático metacrónico en el páncreas remanente (40). Además, este riesgo de adenocarcinoma pancreático se mantiene tras más de 5 años de seguimiento (31), por lo que se recomienda mantener el seguimiento a largo plazo (7). Por ello, múltiples autores han criticado la guía de la AGA y proponen un abordaje alternativo a estas guías incluyendo el descenso del umbral para la realización de USE-PAAF y la determinación de marcadores moleculares (19, 33).

CONCLUSIONES

Las NQP son un hallazgo frecuente en pruebas de imagen. La importancia de su caracterización radica en el potencial de malignidad que presentan algunas de ellas. Inicialmente, se debe excluir el diagnóstico de pseudoquistes y diferenciar entre neoplasias de estirpe mucinosa (IPMN y NQM) y serosa (NQS). En muchos casos, el diagnóstico por criterios clínicos y morfológicos no va a ser definitivo, por lo que es necesario realizar USE-PAAF con análisis citológico y bioquímico, planteándose el análisis molecular en centros especializados y como una herramienta que en el futuro próximo pueda contribuir a identificar en casos dudosos los quistes mucinosos y a detectar la presencia de malignidad. Una vez se han diagnosticado MD-IPMN, IPMN mixto o NQM se recomienda realizar tratamiento quirúrgico en aquellos casos en los que sea posible. El manejo de los BD-IPMN se realiza en función de los criterios de alarma propuestos por las guías de práctica clínica. Las NQS no precisan tratamiento salvo en casos sintomáticos o en aquellos en los que existan dudas diagnósticas. Actualmente se recomienda no interrumpir el seguimiento de los IPMN incluso después de haber sido sometidos a resección quirúrgica por el riesgo de desarrollar nuevas IPMN o adenocarcinoma pancreático a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1236-45. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1236.

2. Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):81-6. doi: 10.1016/j.gie.2015.10.030.
3. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):138-45. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313127.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):1-9. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.014.
5. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017;49(7):695-714. doi: 10.1055/s-0043-109021.
6. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):703-11. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.010.
7. Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, Rozenblit AM, Bellin E. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology*. 2015;274(1):161-9. doi: 10.1148/radiol.14140796.
8. Basar O, Brugge WR. Pancreatic cyst guidelines: Which one to live by? *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):1032-1035. doi: 10.1016/j.gie.2016.11.003.
9. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):1025-1031. doi: 10.1016/j.gie.2016.09.027.
10. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*. 2012;12(3):183-97. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
11. Sugimoto M, Elliott IA, Nguyen AH, Kim S, Muthusamy VR, Watson R, et al. Assessment of a Revised Management Strategy for Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Involving the Main Pancreatic Duct. *JAMA Surg*. 2017;152(1):e163349. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3349.
12. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multi-national study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65(2):305-12. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309638.
13. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of Unresected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms

- of the Pancreas to Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1509-1520.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.020.
14. Singh H, McGrath K, Singhi AD. Novel Biomarkers for Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1796-1807. doi: 10.1007/s10620-017-4491-4.
 15. Overbeek KA, Cahen DL, Canto MI, Bruno MJ. Surveillance for neoplasia in the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(6):971-986. doi: 10.1016/j.bpg.2016.10.013.
 16. Xu MM, Sethi A. Imaging of the Pancreas. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(1):101-16. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.010.
 17. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(4):375-88. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057.
 18. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
 19. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, Nikiforova MN, Chennat JS, Fasanella KE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1107-1117.e2. doi: 10.1016/j.gie.2015.12.009.
 20. Goh BK, Thng CH, Tan DM, Low AS, Wong JS, Cheow PC, et al. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am J Surg.* 2014;208(2):202-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.031.
 21. Khashab MA, Kim K, Lennon AM, Shin EJ, Tignor AS, Amateau SK, et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. *Pancreas.* 2013;42(4):717-21. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182883a91.
 22. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(3):383-9.
 23. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;148(4):819-22. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
 24. Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology.* 2010;139(3):708-13. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.025.
 25. Zikos T, Pham K, Bowen R, Chen AM, Banerjee S, Friedland S, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):909-14. doi: 10.1038/ajg.2015.148.
 26. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1330-6.
 27. Nakai Y, Isayama H, Itoi T, Yamamoto N, Kogure H, Sasaki T, et al. Role of endoscopic ultrasonography in pancreatic cystic neoplasms: where do we stand and where will we go? *Dig Endosc.* 2014;26(2):135-43. doi: 10.1111/den.12202.
 28. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, Masica DL, Jiao Y, Kinde I, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1501-10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.041.
 29. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol.* 2017;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
 30. Lennon AM, Ahuja N, Wolfgang CL. AGA Guidelines for the Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology.* 2015;149(3):825. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.062.
 31. Date K, Ohtsuka T, Nakamura S, Mochidome N, Mori Y, Miyasaka Y, Oda Y, et al. Surveillance of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with and without pancreatotomy with special reference to the incidence of concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery.* 2018;163(2):291-299. doi: 10.1016/j.surg.2017.09.040.
 32. Basar O, Brugge WR. Which guidelines should be used for branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms? *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):446-9. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.044.
 33. Ridditid W, DeWitt JM, Schmidt CM, Roch A, Stuart JS, Sherman S, et al. Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):436-45. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.008.
 34. Jones M, Zheng Z, Wang J, Dudley J, Albanese E, Kadayifci A, et al. Impact of next-generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):140-8. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.047.
 35. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut.* 2018;67(12):2131-2141. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313586.
 36. Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging: basic principles, present situation and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15549-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15549.
 37. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions.

- Gastroenterology. 2013;144(6):1303-15. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.073.
38. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2016;48(1):35-41. doi: 10.1055/s-0034-1393564.
39. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015;9(5):571-89. doi: 10.5009/gnl15063.
40. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K, Mori Y, Shindo K, Yamada D, et al. Predictive Factors for the Metachronous Development of High-risk Lesions in the Remnant Pancreas After Partial Pancreatectomy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg*. 2016;263(6):1180-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001368.