

Caso aislado

Tumor papilar sólido-quístico del páncreas: estudio clinicopatológico de un caso y revisión de la literatura

O. Burgués, E. Botella, S. Navarro, A. Peydro-Olaya y A. Llombart-Bosch

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

SUMMARY

We present a case of a cystic papillary tumor of the pancreas, an uncommon neoplasm that arises from undifferentiated pluripotent pancreatic cells, which usually appears in young women in the form of abdominal pain and/or palpable mass. In most cases the tumor is benign, although in some malignancy and metastatic disease have been reported. Microscopic findings are typical and consist of papillary structures composed of epithelial cells without atypia which at immunohistochemical level express enolase, vimentin, α -1-antitrypsin and progesterone receptors. At an ultrastructural level, neoplastic cells show a diverse type of granulation in the cytoplasm. Prognosis is excellent after complete surgical resection even in the presence of metastases. A good method for diagnosis is fine needle aspiration biopsy with typical cytologic features, such as papillary groups of homogeneous epithelial cells with scarce atypia.

Rev Esp Patol 1998; 31(3): 261-267.

Key words: Cystic papillary tumor - Pancreatic neoplasms

RESUMEN

Presentamos un caso de tumor papilar sólido-quístico pancreático, una neoplasia poco frecuente que tiene su origen en células pancreáticas indiferenciadas pluripotenciales y que se caracteriza por aparecer en mujeres jóvenes, generalmente en forma de dolor abdominal vago que puede acompañarse de masa abdominal palpable. Aunque en la mayoría de los casos el tumor queda circunscrito al páncreas, con un crecimiento expansivo y un comportamiento benigno, pueden darse formas agresivas, con invasión local y metástasis a distancia. Su histología es característica, con estructuras papilares tapizadas por células homogéneas con escasa atipia, e inmunohistoquímicamente es positivo para enolasa, vimentina, alfa-1-antitripsina y receptores de progesterona. Ultraestructuralmente destaca la presencia de gránulos de aspecto variable en el citoplasma, junto a características de indiferenciación. Estos tumores tienen un excelente pronóstico tras la cirugía, incluso existiendo metástasis. El tratamiento es quirúrgico, y la cirugía conservadora está indicada siempre que se asegure la resección completa. Un buen método diagnóstico es la punción aspiración con aguja fina (PAAF), mediante la cual se obtienen frotis donde característicamente aparecen estructuras papilares con células homogéneas.

Rev Esp Patol 1998; 31(3): 261-267.

Palabras clave: Tumor papilar quístico - Neoplasias pancreáticas

INTRODUCCIÓN

El tumor papilar sólido-quístico de páncreas es una neoplasia poco frecuente que se caracteriza por aparecer en mujeres jóvenes (1-10). Sus características biológicas le otorgan un pronóstico muy favorable, siendo susceptible de curación tras cirugía conservadora (11). Sin embargo, se han descrito formas malignas con un comportamiento localmente agresivo y con capacidad metastatizante (12-16).

El aspecto más oscuro con respecto a este tumor sigue siendo su histogenia. La hipótesis más aceptada habla de un posible origen en células primordiales de los pequeños ductos pancreáticos, capaces de diferenciarse en sentidos acinar, ductal o insular (3, 5, 8, 12-15, 17).

Quizás el aspecto práctico más importante sea la trascendencia de un diagnóstico correcto preoperatorio, pues la cirugía conservadora se ha mostrado como el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Este diagnóstico tiene una base cada vez más fundada en la punción aspiración con aguja fina (PAAF) (1, 3, 7, 16, 18, 19).

Presentamos un caso de tumor papilar sólido-quístico pancreático sobre el que se realiza un estudio citológico, microscópico, inmunohistoquímico y ultraestructural, revisando después las características que sobre estos tumores se recogen en la literatura.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 25 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que solicitó asistencia médica por una contusión abdominal tras un accidente de tráfico. La exploración abdominal fue anodina. No se detectaron alteraciones analíticas bioquímicas ni en el hemograma. En la ecografía abdominal se evidenció una imagen hiperecogénica y heterogénea en cola pancreática, de un tamaño de 4,9 × 3,7 cm. La TAC abdominal puso en evidencia una neoplasia sólida en cola pancreática con una discreta hipodensidad y heterogeneidad en su interior, aunque con contornos regulares y sin afectación de la grasa peripancreática. La PAAF confirmó la naturaleza sólida de la tumoración, siendo diagnosticada de carcinoma compatible con tumor acinar de bajo grado de malignidad. Se indicó la intervención quística, practicándose una esplenopancreatectomía corporocaudal. Tras un postoperatorio sin incidencias significativas, la

paciente fue dada de alta, estando libre de recidiva neoplásica en el control a los 6 meses de la intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio citológico se realizó con tinción de Papanicolaou sobre extensiones fijadas en alcohol. Para el estudio histológico se efectuaron secciones del tumor fijadas en formol, incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina. También sobre este material se practicaron las técnicas de PAS y azul alcian. El estudio inmunohistoquímico se llevó a cabo sobre material incluido en parafina, utilizando la técnica de la avidina-biotina-peroxidasa. Los anticuerpos primarios, diluciones y procedencia de los mismos fueron los siguientes: vimentina (1/50, Dako); enolasa neuronal específica (1/50, Biogenex); alfa-1-antitripsina (1/500, Dako); receptores de progesterona (Puro, Novocastra); receptores de estrógenos (Puro, Novocastra); citoqueratina AE1-AE3 (1/40, Dako); cromogranina (1/50, Biomedica); HNK-1 (10 µg/ml, ATCC). Para el estudio ultraestructural se emplearon cortes ultrafinos de material fijado en glutaraldehído al 2,5%, que fueron examinados con un microscopio electrónico Jeol 100B.

RESULTADOS

La citología mostró un frotis de fondo limpio con abundantes placas ocasionalmente tridimensionales de células de hábito epitelial, núcleo redondeado, citoplasma claro, granular, y escasa atipia, configurando estructuras de tipo acinar así como agregados papilares centrados por un fino eje fibrovascular (Fig. 1).

Macroscópicamente se trataba de una pieza de esplenopancreatectomía parcial que presentaba en cola de páncreas una formación nodular de 5,5 × 4,5 × 4 cm, bien delimitada por una cápsula fibrosa fina, mostrando a la sección un aspecto sólido y coloración pardo-grisácea con numerosas áreas hemorrágicas y pequeñas zonas quísticas (Fig. 2).

Histológicamente la tumoración presentaba áreas sólidas con sábanas y cordones de células dispuestas alrededor de septos fibrovasculares finos, coexistiendo con otras donde se evidenciaban formaciones papilares, mono o pluriestratificadas, centradas por un eje fibrovascular, quedando entre ellas espacios quísticos (Fig. 3). En las

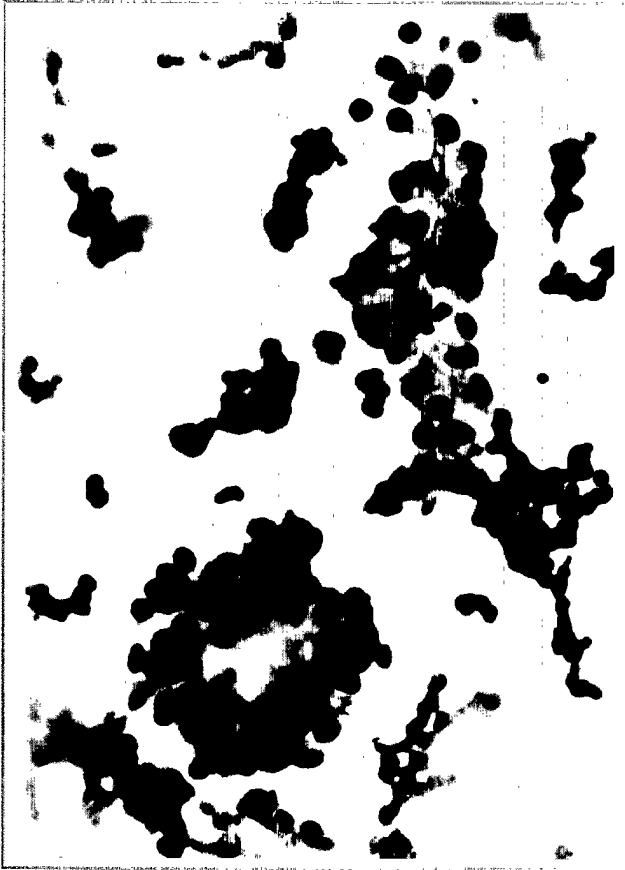


Figura 1. Aspecto del frotis obtenido mediante PAAF: grupos acinares, papilares y células aisladas con núcleos ovales homogéneos y citoplasma pálido (Papanicolaou, original $\times 40$).



Figura 3. Imagen de la tumoración a poco aumento. Aparecen estructuras papilares con un eje conectivo mixoide tapizado por varias capas de células de aspecto homogéneo (original, HE $\times 10$).



Figura 2. Aspecto macroscópico de la pieza de esplenopancreatectomía parcial con el fragmento de páncreas hemiseccionado mostrando una tumoración bien delimitada, sólida, con áreas hemorrágicas y pequeños espacios quísticos.



Figura 4. Detalle de una estructura papilar en que destaca la degeneración mixoide en torno al eje de tejido conectivo vascularizado (original, HE $\times 40$).

zonas sólidas podían identificarse cambios degenerativos como agregados de macrófagos espumosos, hialinización del colágeno perivascular y hemorragias, siendo el cambio más llamativo la degeneración mixoide del estroma, en forma de material amorfo basófilo, positivo para la tinción de PAS y de azul alcian. No se identificaron fenómenos de necrosis ni invasión neoplásica de los vasos. Las células tumorales eran de pequeño tamaño, uniformes, con núcleos homogéneos de cromatina fina y pequeño nucléolo, siendo el citoplasma pálido o algo eosinófilo, finamente granular (Fig. 4). No se evidenciaron mitosis. La tumoración aparecía regularmente delimitada por una banda fina de tejido conectivo, sin infiltración del parénquima pancreático normal adyacente.

El estudio inmunohistoquímico reveló positividad para vimentina, enolasa neuronal específica y alfa-1-antitripsina; expresión positiva nuclear intensa para los



Figura 5. Inmunohistoquímica: positividad nuclear para receptores de progesterona en las células tumorales (original, $\times 40$).

receptores de progesterona (Fig. 5), con positividad difusa leve para los receptores de estrógenos, y negatividad para citoqueratina (AE1-AE3) y para marcadores neuroendocrinos (cromogranina y HNK-1).

Ultraestructuralmente se trataba de una tumoración epitelial de elementos poligonales unidos entre sí por rudimentarios desmosomas e interdigitaciones, y separados del tejido conjuntivo circundante por una membrana basal. En general los núcleos eran grandes y ovoides, con cromatina laxa y nucléolos únicos, grandes y excéntricos. El citoplasma era rico en orgánulos, con acúmulos electrodensos variables en tamaño y ubicación, así como gránulos de zimógeno y, de forma aislada, presentaba pequeños gránulos densos con halo claro compatibles con neurosecreción (Fig. 6). Otros hallazgos fueron acúmulos lipídicos y cisternas tipo *annulate lamellae*.



Figura 6. Ultraestructura: presencia de gránulos de diferentes características en el citoplasma de las células tumorales.

DISCUSIÓN

El tumor papilar sólido-quístico de páncreas es una neoplasia poco frecuente que se caracteriza por aparecer en mujeres jóvenes, con una media de edad situada en torno a los 25 años (1-6, 12-14, 18). Clínicamente suele debutar con dolor o malestar abdominal, que puede acompañarse de masa abdominal palpable. No es raro el hallazgo incidental. No se encuentran síntomas de disfunción endocrina (1-6, 12-14, 18). Radiológicamente pueden observarse calcificaciones (3, 12, 14, 15, 21). Con ultrasonidos suelen detectarse como masas heterogéneas bien circunscritas que en la TAC muestran áreas sólidas y otras quísticas (2, 20-22).

Citológicamente el dato clave para el diagnóstico es la presencia de estructuras papilares con un eje fibrovascular cubierto por varias capas de células con escasa atipia (1, 3, 7, 16, 18, 19, 24). Ocasionalmente se identifican cuerpos de psammoma (1, 3, 19). En las formas ma-

lignas se describen células pleomórficas y figuras mitóticas (16). El diagnóstico diferencial se realiza con tumores pancreáticos mucinosos y formas quísticas de adenocarcinoma ductal (1, 7, 18, 23).

Estos tumores asientan con mayor frecuencia en cuerpo y cola del páncreas (14). Su tamaño medio es de 8-10 cm (3, 8, 12-14). Al seccionarse muestran áreas sólidas de color pardo, con hemorragias, junto a otras necrótico-quísticas de coloración amarillenta, pudiendo presentar en el centro fibrosis y calcificación (3, 8, 9, 12, 13, 15). Se han descrito formas de crecimiento agresivo, con invasión de estructuras adyacentes o con metástasis ganglionares, hepáticas e implantes en el mesenterio (8, 13, 14, 16).

Histológicamente la tumoración está constituida por áreas sólidas con células homogéneas dispuestas en torno a septos fibrovasculares, que en algunas zonas degeneran dando lugar a un patrón papilar por la aparición de espacios quísticos confluentes. Las células tumorales son pequeñas, con escasa atipia. Es característica la degeneración mixoide en los ejes fibrovasculares así como la hialinización perivascular. También aparecen agregados de células espumosas, hemorragias y granulomas de colesterol (1, 3, 4, 6-9, 13, 17). Los casos con comportamiento agresivo presentan invasión de la cápsula tumoral por cordones neoplásicos, embolización venosa, mayor pleomorfismo celular, mitosis y focos de necrosis extensos (13, 25).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras lesiones tumorales del páncreas que puedan tener componente quístico, sobre todo con los tumores mucinosos (9, 30-32).

Inmunohistoquímicamente las células tumorales expresan vimentina, enolasa y alfa-1-antitripsina, y de forma ocasional S-100, citoqueratina, CAM 5.2, tripsina, quimotripsina y desmoplaquina, siendo negativas para sinaptofisina, EMA, CEA y cromogranina (3, 5, 8, 9, 12, 13). Algunos estudios encontraron expresión nuclear de receptores de progesterona (26), presentes en los islotes pancreáticos normales y en tumores endocrinos. Esta expresión coincide con trabajos bioquímicos que encontraron un aumento en la cantidad de estos receptores y de los estrogénicos en estos tumores con respecto a la que se encuentra en el parénquima pancreático normal (27).

Ultraestructuralmente es característica una población de células poliédricas con núcleos redondeados, a veces

indentados, y pequeños nucléolos excéntricos. El citoplasma presenta rasgos de células secretorias. También se describen desmosomas y estructuras membranosas conocidas como *annulate lamellae* (3-5, 12, 13, 28).

Los resultados del estudio ultraestructural e inmunohistoquímico de distintas series de tumores papilares sólido-quísticos pancreáticos sugieren diversos orígenes para las células tumorales: la expresión citoplasmática de enolasa, junto a la ocasional positividad focal para algunas hormonas, puede hacer pensar que las células tumorales son de origen neuroendocrino (2, 3, 5, 8, 10, 17). Sin embargo, no se ha podido demostrar la producción hormonal, y marcadores inmunohistoquímicos más específicos de neurosecreción, como la cromogranina y la sinaptofisina, han sido negativos (3, 5).

El origen acinar se sugiere por la presencia de enzimas exocrinas pancreáticas como la tripsina, la quimotripsina y la amilasa. Sin embargo, éstas no se encuentran en todos los tumores, y cuando lo hacen suele ser en una cantidad pobre (3, 5, 8). Otros marcadores acinares se han mostrado negativos, como el antígeno peptídico tisular. Otro dato argumentado para sustentar el origen acinar es la expresión de alfa-1-antitripsina. Sin embargo, esta enzima no es exclusiva de las células exocrinas pancreáticas, y se detecta en carcinomas ductales, tumores endocrinos y células normales de los islotes (3, 8, 12).

Todos estos datos han llevado a la conclusión de que el tumor papilar sólido-quístico pancreático tiene un origen en células pancreáticas indiferenciadas, capaces de manifestar rasgos de diferenciación tanto exocrinos como endocrinos. Serían células epiteliales primitivas pluripotenciales que no han completado su diferenciación y que pueden mostrar algunos rasgos de diferenciación en sentido acinar o insular (3, 5, 8, 12-15, 17). Esta hipótesis es consistente con el hallazgo ultraestructural de las *annulate lamellae*, acúmulos amorfos de membranas que se consideran indicativos de inmadurez celular o pobre diferenciación (3, 12).

Aunque algunos casos han respondido a la quimio o radioterapia (14, 29), el tratamiento aceptado para estos tumores es la extirpación quirúrgica completa (2, 3, 10, 11, 14). La resección completa evita recidivas locales y posibles metástasis a distancia y cura a los pacientes, siendo el pronóstico excelente en comparación con otros tumores pancreáticos (3, 10, 11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelosi G, Ianucci A, Zamboni G, Bresaola E, Iacono C, Serio G. *Solid and cystic papillary neoplasm of the pancreas: A clinico-cytopathologic and immunocytochemical study of five new cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology and a review of the literature.* *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 233-246.
2. Zinner MJ. *Solid and papillary neoplasm of the pancreas.* *Surg Clin North Am* 1995; 75(5): 1017-1024.
3. Pettinato G, Manivel JC, Ravetto C y cols. *Papillary cystic tumor of the pancreas. A clinicopathologic study of 20 cases with cytologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric observations, and a review of the literature.* *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 478-488.
4. Lieber MR, Lack EE, Roberts JR y cols. *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. An ultrastructural and immunocytochemical study of six cases.* *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 85-93.
5. Mettinen M, Partanen S, Fräki O, Kivilaakso E. *Papillary cystic tumor of the pancreas. An analysis of cellular differentiation by electron microscopy and immunohistochemistry.* *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 855-865.
6. Todani T, Shimada K, Watanabe Y, Toki A, Fujii T, Urushihara N. *Frantz's tumor: A papillary and cystic tumor of the pancreas in girls.* *J Pediatr Surg* 1988; 23: 116-121.
7. Wilson M, Adams D, Garen P, Gansler T. *Aspiration cytologic, ultrastructural and DNA cytometric findings of solid and papillary tumor of the pancreas.* *Cancer* 1992; 69: 2235-2243.
8. Stömmer P, Kraus J, Stolte M, Giedl J. *Solid and cystic pancreatic tumors. Clinical, histochemical and electron microscopy features in ten cases.* *Cancer* 1991; 67: 1635-1641.
9. Rosai J. *Pancreas and periampullary region.* En: Ackerman's *Surgical Pathology*. 8ª Ed. Mosby, St. Louis 1996; 969-1013.
10. Chuanyan M, Guvendi M, Domenico DR. *Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: A pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature.* *Surgery* 1995; 118: 821-828.
11. Jeng LB, Chen MF, Tang RP. *Solid and papillary neoplasm of the pancreas. Emphasis on surgical treatment.* *Arch Surg* 1993; 128: 433-436.
12. Matsunou H, Konishi F. *Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases.* *Cancer* 1990; 65: 283-291.
13. Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I. *Papillary cystic tumors of the pancreas. Assessment of their malignant potential.* *Cancer* 1993; 71: 82-92.
14. Selaiani LM, Reuter VE, Coit DG, Brennan M. *The malignant nature of papillary and cystic neoplasm of the pancreas.* *Cancer* 1991; 68: 153-158.
15. Matsunou H, Konishi F, Yamamichi N, Takayanagi N, Mukai M. *Solid, infiltrating variety of papillary cystic neoplasm of the pancreas.* *Cancer* 1990; 65: 2747-2757.
16. Cappellari J, Geisinger K, Albertson D, Wolfman N, Kute T. *Malignant papillary cystic tumor of the pancreas.* *Cancer* 1990; 66: 193-198.
17. Mendelshon G. *Papillary cystic tumor of the pancreas: An enigma.* *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 476-477. (Editorial).
18. Karsh KN, Borges AM, Chinoy RF, Soman C, Krishnamurthy S. *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. Diagnosis by*

- fine needle aspiration cytology in four cases.* Acta Cytol 1995; 39: 489-493.
19. Granter S, Dinisco S, Granados R. *Cytologic diagnosis of papillary cystic neoplasm of the pancreas.* Diagn Cytopathol 1995; 12: 313-319.
 20. Frantz VK. *Tumors of the pancreas.* En: Atlas of tumor pathology VII. Fascicles 27 and 28. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1959; 32-33.
 21. Buetow PC, Buck SL, Pantongrag-Brown L. *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. Imaging-pathologic correlation in 56 cases.* Radiology 1996; 199: 704-707.
 22. Savci G, Kilicturgay S, Sivri Z. *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: CT and MR findings.* Eur Radiol 1996; 6: 86-88.
 23. Koss LG, Zajicek J. *Aspiration biopsy requiring imaging guidance: The pancreas.* En: Koss LG (Ed.). Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 4ª Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1992; 1355-1359.
 24. Kåovaeri E, Jaeardy B, Pulay J. *Papillary cystic neoplasms in the ectopic pancreas.* Orv Hetil 1996; 137: 923-925 (Abstract).
 25. Cho NH, Go JH, Jung SH, Jung WH, Lee KK. *Correlation between proliferating index and prognostic factors in papillary cystic tumors of the pancreas.* J Korean Med Sci 1995; 10: 342-351 (Abstract).
 26. Zamboni G, Bonetti F, Scarpa A y cols. *Expression of progesterone receptors in solid-cystic tumour of the pancreas: A clinicopathological and immunohistochemical study of ten cases.* Virchows Archiv A Pathol Anat 1993; 423: 425-431.
 27. Ladanyi M, Mulay S, Arseneau J, Bettez P. *Estrogen and progesterone receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas with immunohistochemical and ultrastructural observations.* Cancer 1987; 60: 1604-1611.
 28. Balercia G, Zamboni G, Bogina G, Maurizzi GM. *Solid-cystic tumor of the pancreas. An extensive ultrastructural study of fourteen cases.* J Submicrosc Cytol Pathol 1995; 27: 331-340 (Abstract).
 29. Strauss JF, Hirsch VJ, Rubery CN. *Resection of a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas following treatment with cisplatin and 5-fluorouracil. A case report.* Med Pediatr Oncol 1993; 5: 365-367.
 30. Fernández del Castillo C, Warshaw AL. *Cystic neoplasms of the pancreas.* Surg Clin North Am 1995; 75: 1007-1016.
 31. Crawford JM, Cotran RS. *El páncreas.* En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (Eds.). Patología estructural y funcional. 5ª Ed. Interamericana-McGraw Hill, Madrid 1995: 993-1024.
 32. Morohoshi T, Kanda M, Horie A y cols. *Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors: Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid-cystic (papillary-cystic) tumor.* Cancer 1987; 59: 739-747.

