

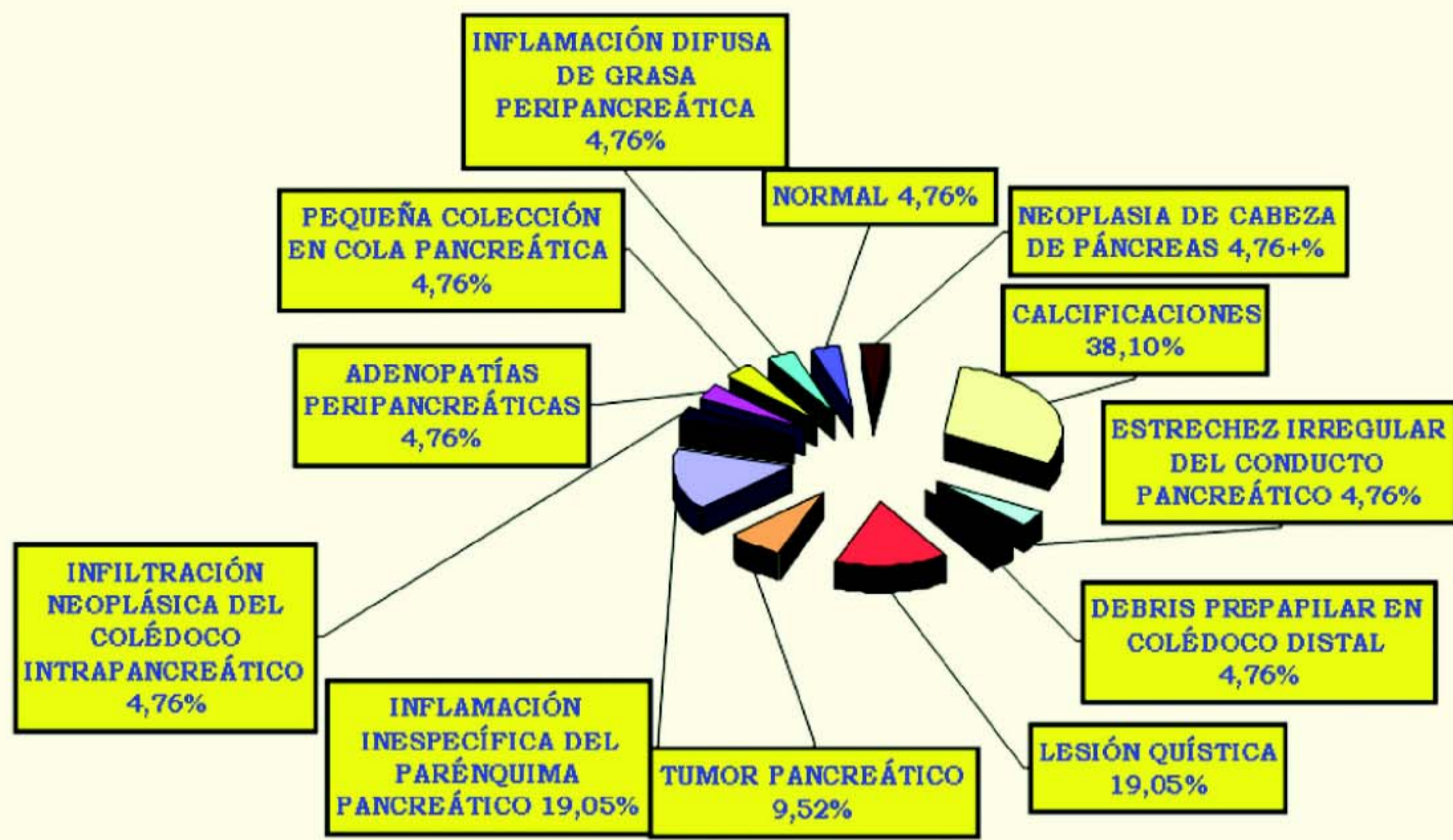
# CONGRESO PANAMERICANO DE CANCUN 2006

## DIAGNÓSTICO ENDOSONOGRÁFICO PANCREÁTICO

### ¿Inflamación crónica? ¿Cáncer Pancreático?

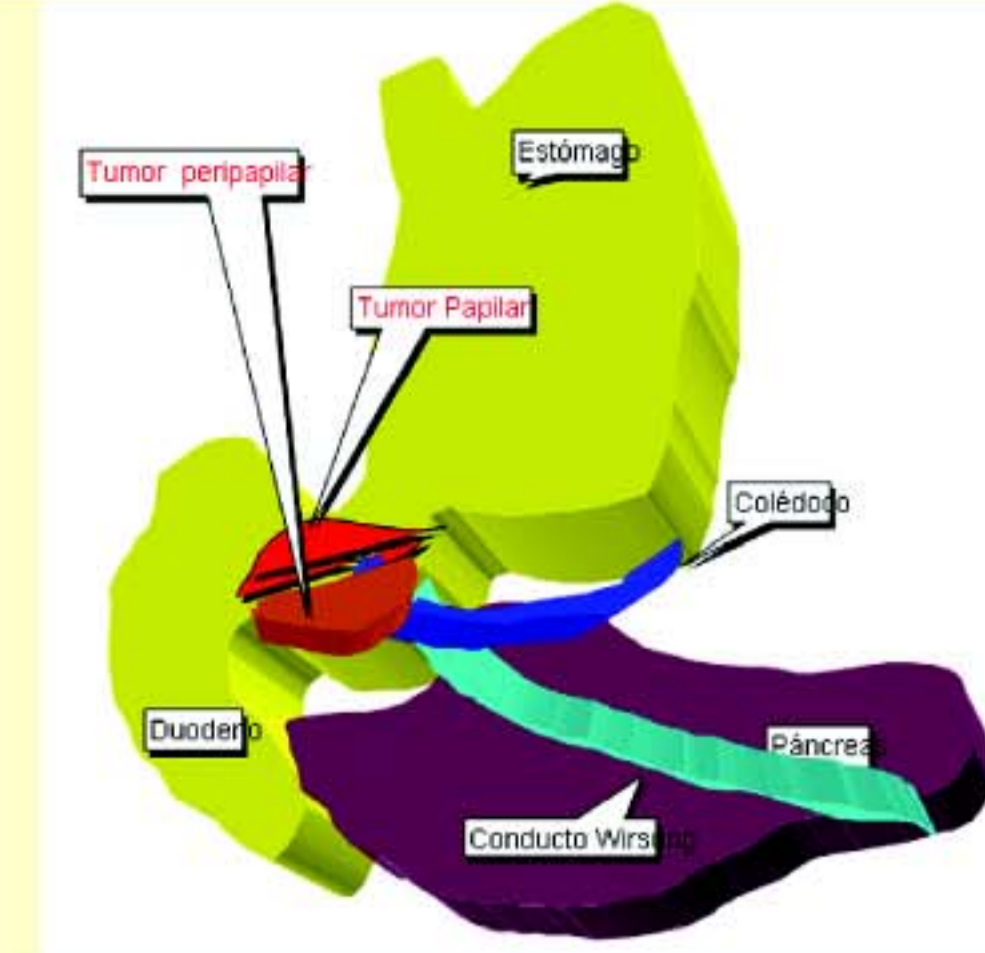
( 2002-2003, HOSPITAL TRABAJADOR CONCEPCIÓN-HOSPITAL REGIONAL CONCEPCIÓN )

F KAWAGUCHI MD PHD, G VENEGAS MD, F RIQUELME MD, CG YAÑEZ MD, C BRICEÑO MD, R LOAIZA MD, T PEREZ AL, D ASTUDILLO AL, J PACHECO AL, N NAVARRO AL, JL CASTILLO MG CS MED, O VENEGAS MD, A HEISSER EU, A SEPÚLVEDA ING COM, R CAAMAÑO AL ED FIS, MJ AVENDAÑO PSC, Y GIDI NUTR, G TORRES, P CANALES, M VALDEBENITO EU, G ZULOAGA MD, V VERA MD, R ABRIGO MD



### CASO CLINICO 2. TECNICA UTILIZADA: RESECCION ENDOSCOPIA MEDIANTE EUS ( EN DOS TIEMPOS). NOV 2003 HTC

Paciente: Sr. Mario V. 39 años, lesión cistomucosa vecina a la papila. Hombre 39 2003 Visitador medico.  
**Diagnóstico inicial:** Ictericia Obstr, 6 meses evolución, CEG, Estenosis Colédoco Distal por Obs Neo Páncreas.  
 US,CT,RM,Colangio Rm (2 centros), punción percutánea Hepática.



**Dgco post EUS:** Lesión Quística Papila – cabeza páncreas (+) pancreatitis ag.  
 Tio: Apertura con Pre-cut y resección Papilar con Técnica de Resección en "Gajos Naranja" de 3 lesiones quísticas adheridas a paredes de la Papila.

Costo EUS (+) Cirugía Endoscópica; esfinterotomía, prótesis naso biliar: \$ 1.500.000,-

**Conducta posterior:** Segundo Tiempo EUS para corroborar ausencia Neo, con raspado de lecho pancreático con Bps(-) previa consulta grupo Brasil 15 días después: \$150.000,-  
 Costo Paciente (Incluida hospitalización y medicamentos): \$ 4.902.893,-  
 Costo Tradicional: Resección abierta con operación de Whipple costo: \$15.000.000,  
 Significó ahorro para pae de \$10.097.107,-  
 Morbimortalidad resección Quirúrgica=30%

TABLE 1: THE CLASIFICATION OF "SO CALLED MPT" OR THE MCT.

1) Takagi et al	1. Main duct type	2. Branch Type
2) Yamao, Kozuka Kawaguchi et al	2. Main duct type	3. Peripheral type
3) Kato et al	1. Mucinous carcinoma	2. Mucinous cystadenocarcinoma
	3. a) Megacystic type b) Ductectatic type	4. Intraductal papillary adenocarcinoma
4) Kuroda et al.	1. Intraductal adenoma, carcinoma	2. 1. Main duct type 1b Branch type
	3. 1e Couple type	4. II Mucinous cystadenoma carcinoma

NAKAZAWA S, YAMAO K, KAWAGUCHI F ; Dig. Endosc. 1991; 3: 144-156, Dpt of Internal Medicine, HOSPITAL FUJITA HEALTH UNIVERSITY,

### MUCINAS Y SU ROL EN PANCREATITIS Y CANCER PANCREAS.

#### CORRELACION ENTRE SIALOMUCINA Y LESIONES PRENEOPLASICAS Y NEOPLASICAS DEL TUBO DIGESTIVO Y ARBOL BILIOPANCREÁTICO

#### TUMOR PANCREATICO MUCOPRODUCTOR(TMP)

El pronóstico del cáncer pancreático es aún pobre. Sin embargo existen algunos tipos como el carcinoma de las células de los islotes y el cistoadenocarcinoma mucinoso (TMP), que presentan un pronóstico favorable.

Este último, a pesar de ser un tipo de cáncer muy difundido en Japón, no es conocido universalmente y ha sido sujeto de mucha controversia

Unidad Gastroenterología  
 Hospital Trabajador Concepción Dpto Med Interna, Pediatría, Anatomía Patológica, Fac Med U De Concepcion Nov 2006

#### DEFINICION DEL TMP:

a) Contexto Clínico :Tumor Pancreático en el cual es posible observar la secreción mucosa. El conducto pancreático está dilatado debido a la mucina producida por el tumor. Además se observa una papila duodenal protuberante con secreción de mucosa en su orificio. (1,16,17,18,19).

b) Contexto Clínico-Patológico: Corresponde a Cáncer Pancreático con un gran volumen de producción y/o retención de mucina "intraductal , intraquística o parenquimatosas, clínicamente reconocible". (21,22).

### INTRODUCCION:

#### CRITERIOS HISTOLOGICOS DE BENIGNIDAD Y MALIGNIDAD:

Los criterios utilizados en este sentido son discutibles y difíciles de comprender debido fundamentalmente a tres razones:

- Hasta hace poco tiempo atrás el diagnóstico patológico de cáncer pancreático se establecía solamente a través de aquellos casos resecaos operatoriamente o en estudios de autopsias. Evidentemente correspondían a casos muy avanzados.
- Estos tumores se caracterizan por tener una pobre capacidad de infiltración y por un predominio de células bien diferenciadas.
- Las áreas de hiperplasia, adenoma y cáncer pueden coexistir en un cáncer-in-adenoma e incluso en un mismo tumor canceroso.

Para evitar la subjetividad derivada fundamentalmente de los dos últimos puntos mencionados proponemos utilizar la clasificación establecida por el Dr. Kozuka et al. (31)

Esta clasificación utiliza 2 conceptos básicos:

1)El sitio dónde el tumor se establece y crece.

2)El grado de atipismo del epitelio ductal pancreático. Los estudios histoquímicos con DUPAN-2, CEA, CA14-4 pueden ser efectivos para juzgar esta atipia en algunos casos. (42).

En este sentido resulta útil destacar la importancia del análisis inmunohistoquímico de mucina en estas lesiones. Yamao et al. Han demostrado una tendencia estadísticamente significativa a la secreción de sialomucina en aquellas lesiones con mayor grado de atipia.(42,43). Por el contrario, las lesiones adenomatosas benignas muestran una mayor tendencia a la secreción de mucina neutra y/o sulfomucina.

### DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

1)TPM: Mayor prevalencia en hombres, la edad de presentación más frecuente es entre 60 y 70 años. Se localiza preferentemente en la cabeza del páncreas.(44)

2)MCN: Mayor prevalencia en mujeres de + 60 años y se localiza más frecuentemente en el cuerpo y cola del páncreas.(45). En general se presenta como dolor abdominal, ictericia, fiebre, DM, pérdida de peso y fatigabilidad. (26,46) . Cabe destacar que un número importante de casos son asintomáticos (hasta un 40% según Hayashi ) (46).

### INTRODUCCION 2

#### ESTUDIO ENDOSCÓPICO E IMAGENOLOGICO:

Los exámenes imagenológicos de mayor utilidad son:

Ecotomografía Abdominal, ERCP,TAC, siendo la más importante la Ecotomografía Abdominal.

Esta nos permite reconocer el Número, tamaño, forma patrón del eco mural y patrón del eco interno, además de entregarnos una información más detallada acerca de las lesiones quísticas del páncreas.(46,47) Utilizando la endosonografía se logra dicha información más detallada y con excelente resolución.

EITAC es útil en evidenciar las calcificaciones asociadas con tumores pancreáticos mucoproducentes quísticos. (50,51) El TAC dinámico permite la detección del crecimiento extra pancreático del tumor, siendo imprescindible para determinar su reseccabilidad.

La ERCP a través de duodenoscopia visualiza las características del orificio papilar y observa las dilataciones de los conductos a través del pancreatograma. La pancreatografía transpapilar peroral permite observar las alteraciones ductales facilitando el diagnóstico de tumor papilar y el diagnóstico diferencial con pancreatitis crónica. Además si se utiliza, tanto pre como intra operatoria permite determinar la línea de resección. Son muy útiles también la biopsia pancreática a través de punción percutánea bajo guía ultrasonográfica. La citología, incluyendo la citología por cepillado resulta efectiva en algunos casos. Es recomendado para aquellos casos de ramas ductales en la que la biopsia resulta difícil de realizar. La angiografía es de poca utilidad.

### APORTE DE LA EUS AL ESTUDIO DE LA PATOLOGIA PANCREÁTICA NO TUMORAL

El estudio del páncreas es de mayor complejidad por la localización retroperitoneal y la similitud de los procesos inflamatorios y tumorales. Hasta la reciente aparición de la colangiorensonancia, la CPRE con su limitada pero valorable morbilidad, suponía la única técnica para explorar el sistema ductal biliar y pancreático. Aún en la actualidad , ni la CPRE, RMN, o TAC permiten un dgco 100% adecuado del parénquima o lesiones quísticas pancreáticas. De esta manera, la asociación de un transductor al endoscopio permitió visualizar estructuras ubicadas más allá del tubo digestivo. La alta frecuencia de los transductores empleados (5-20MHz) ofrece la capacidad de distinguir estructuras y lesiones menores a 2-3 mm.

La incorporación del doppler y la posibilidad de realizar punciones estructuras profundas, la convierten en una técnica idónea para la valoración del páncreas. La exploración debe comenzar desde tercera porción duodenal con proceso uncinado; la porción dorsal cabeza pancreática se explora desde segunda porción, dónde se obtiene visión inmediata del área papilar y vía biliar distal. Ya en 3ra porción, se completa exploración cabeza. Aquí, es importante confluencia esplenoporto-mesentérica, vía biliar prox. y biliar e hilio hepático. Con el balón adaptado al transductor, el extremo del endoscopio queda anclado en el bulbo con lo que se visualiza también el cuerpo del páncreas. Desde estómago se completa exploración cuerpo, cola y retroperitoneo. El páncreas normal aparece como una estructura homogénea o finamente granular (imagen en sal y pimienta), de ecogenicidad superior al hígado.

El área papilar puede objetivarse como engrosamiento focal de pared duodenal del que parten los conductos biliares y pancreático; este último se muestra como estructura lineal, anecoica de paredes apenas visibles y calibre menor a 3mm en cabeza, 2mm en el cuerpo y 1mm en la cola. La imagen de las colaterales, se esquematiza habitualmente con la "Espina de pescado".

### RESULTADOS:

#### PC-CANCER PANCREAS MEDIANTE EUS GRUPO CONCEPCION CHILE (1995 – 2005):

En nuestra experiencia, tras un período de 10 años, en que se nos derivó 68(28%) pacientes con sospecha de PC de un Universo Total de 244 pacientes, derivados para EUS.

Además, 85 pacientes(35%) fueron derivados a nuestro Centro para una EUS por la sospecha de una Neoplasia Quística.

Por otra parte, en 29 pacientes(12%), luego de un estudio imageneológico no confirmatorio con exámenes de Imagenología incluidos los de Colangio resonancia y de Resonancia pancreática de lesiones sugerentes de neoplasias pero con la sospecha clínica de alteración pancreática crónica inflamatoria o neoplásica basada en:

- A) Dolor Crónico: 92%
- B) Estatorrea: 78%
- C) Baja de Peso: 55%
- D) PA Recurrente: 32%
- E) Antecedente Perfil Clínico Inmunológico: 38%

En 62 pacientes, su derivación sugería imageneológicamente una imagen heterogénea sugerente de patología inflamatoria, pero sin:

- A) Amputación de colaterales (100% no demostró esta alteración)
- B) Calcificación (sólo se observó en un 16% de todos los casos de PC por RM)
- C) Irregularidad del Wirsung y colaterales (86% fue observado en los casos de PC por RM)
- D) En aquellos casos en que la sospecha por Clínica, RM y EUS de PC fueron 100% concordantes (30 pacientes/13%).

Con CPRE posterior que resultó negativa para lesión del conducto pancreático principal y colaterales, el segundo intento por evaluar estas alteraciones de PC en Wirsung, resultó positivo en 21 pacientes(73%) .

NOTA: En un paciente con RM, TAC helicoidal y EUS de páncreas heterogéneo y de calcificación a nivel de cabeza pancreática de 4 cms en un paciente de 62 años con Cirrosis hepática, e hiperbilirrubinemia resultó luego de una biopsia dirigida debido a un aumento acelerado de la imagen calcificada en el parénquima pancreático(1 año) resultó corresponder a un cáncer pancreático dentro de la calcificación.

Se concluye que la correlación entre EUS y RM pancreática es superior al 97% para pancreatitis crónica.

Se concluye también que la CPRE inicial no es un buen método para determinar alteraciones sugerentes de PC; pero en un segundo intento esta correlación sube a un 73%, lo cual es compatible con autores españoles, japoneses y alemanes, quienes observan entre un 69% a 80% de sensibilidad para CPRE en el caso de la PC.

Al menos el 4-12%(según autores españoles, alemanes y japoneses) de los pacientes sometidos a duodenopancreaticotomía cefálica por sospecha de neoplasia, tienen en la pieza operatoria una PC focal.

Rösch y cols, obtuvieron una precisión del 76% en el dgco diferencial de lesiones malignas y PC. Brand y cols, diagnosticaron correctamente el 95% de las masas tumorales mediante EUS.

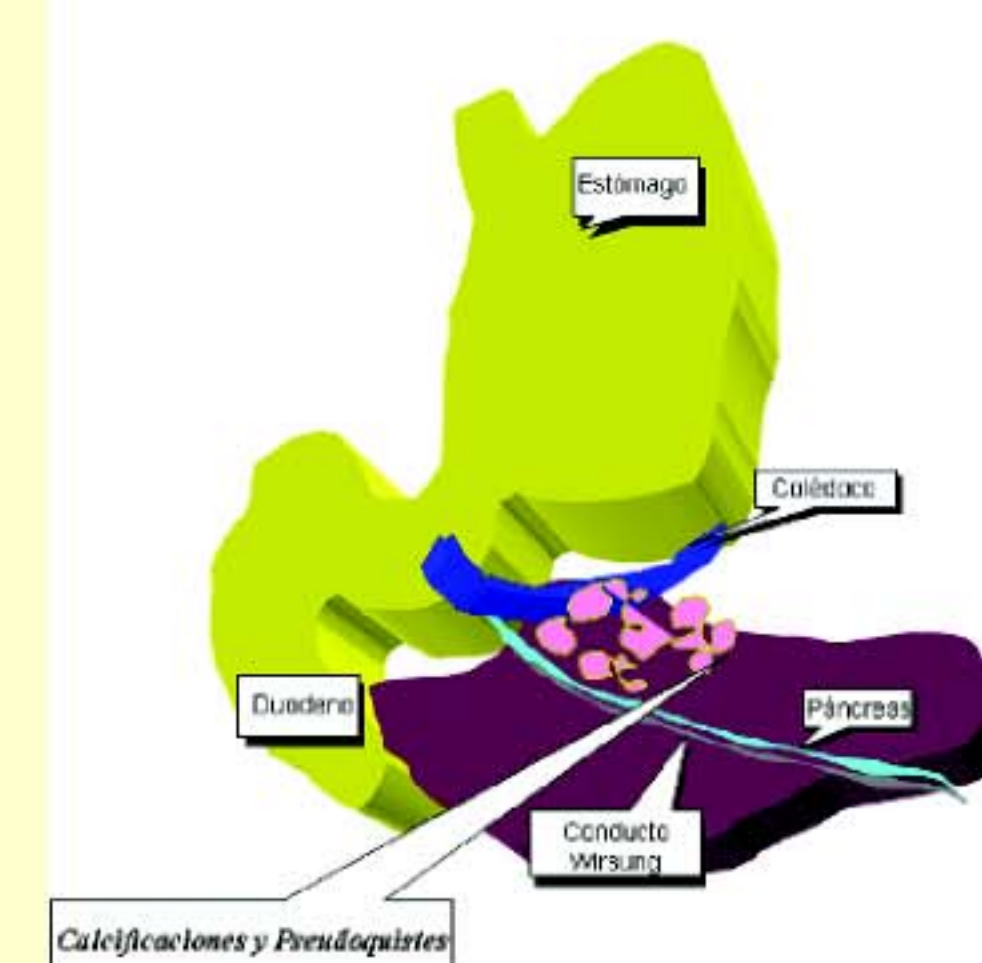
Nuestra experiencia concluye que de 68 pacientes derivados por PC, se encontraron elementos concordantes en 30 pacientes (44,1%), resultando finalmente un caso con cancer en una calcificación (3% de falso positivo).

No hay falsos negativos hasta este momento, resultando los métodos ideales junto a la RM. Otras alteraciones, correspondieron a 3 pacientes Páncreas Divisum, 2 lesiones neoplásicas de la papila y se evitó una cirugía resectiva del páncreas en 7 pacientes (23%).

A Continuación mostraremos una paciente que se evitó la pancreatocistomía, evaluando en pesos chilenos el ahorro para el paciente y la disminución de la morbilidad de un 30% a un 1%.

En otro caso muy interesante de un visitador médico se presentará la evolución posterior al resecar una papila con lesiones cavitarias mucinosas, las que fueron resecaas en 2 tiempos evitando una pancreatocistomía en un hombre de 39 años.

### CASO CLINICO 1. PANCREATITIS CRONICA CON PSEUDOQUISTES RESIDUALES



Paciente: Sra. Lidia L. S. 65 a

**Diagnóstico Inicial:** Ictericia obstructiva por lesión Neoplásica Páncreas (Dgco. Realizado en enero 2002 en Temuco por TAC y ERCP. Corroborado en Stgo en ERCP,TAC y RM.

**Tio Propuesto:** Resección de Whipple.  
 Se envía a Hosp. Trabajador de Concepción para EUS Biliopancreática que reveló sólo Pancreatitis crónica, con signos inflamatorios en región subcapilar, aliviando posteriormente la Ictericia Obstructiva. ERCP, Colangio RM y TAC abdomen posterior así lo corroboran. Último control hace 1 mes y medio, sin alteraciones obst. Biliopancreáticas clínicas ni de laboratorio (CONTROL : 4,5 AÑOS)

Costo Hospitalización: \$200.000-  
 Costo EUS Biliopancreática: \$ 150.000-  
 Costo Total Paciente: \$ 350.000, -603 Dolares  
 Cirugía tradicional: Resección abierta con operación de Whipple Costo: \$15.000.000, significó ahorro para pae de 14.650.000,-  
 Morbimortalidad resección EUS =1,3%  
 Morbimortalidad resección quirúrgica=30%

Mayor Información :  
[www.bioarrayanes.cl](http://www.bioarrayanes.cl)

### MATERIAL Y METODOS: CORRELACION DE MI EN MUCINAS BILIOPANCREATICAS OBTENCION DEL ANTICUERPO MONOCLONAL PARA SIALOMUCINA PANCREATICA.

Se dispusieron de muestra de material celular fresco de acuerdo a procedimiento previamente descrito en tercer tubo . La purificación se realizaba a partir del lisado según protocolo (Spielman 1987).

El protocolo general para la producción AM, se basaba en técnica descrita por Kohler y Milstein. Se inmunizaba grupo de ratones cepa BALB-c como la sialomucina purificada. Se determinaba el título de anticuerpos producidos en el suero de cada ratón mediante técnica de ELISA. Se seleccionaba el ratón con mayor título de anticuerpos séricos. Los linfocitos esplénicos del ratón se fusionan con células de mieloma de la línea NSO2, en polietilenglicol. Los híbridos obtenidos cultivados en medio selectivo de temperatura humedad y CO2. La identificación mediante ELISA siendo los híbridos positivos expandidos y congelados en Nitrogeno líquido. Para asegurar la estabilidad de los clones productores de anticuerpos se realiza el proceso de dilución primaria, y luego se inyecta en la cavidad peritoneal de los ratones para producción de líquido ascítico, con el objeto de obtener una alta producción de anticuerpos. Los híbridos seleccionados eran sometidos a clonación por dilución secundaria, para obtener una población celular derivada de una sola célula madre, homogénea , que garantizara que los anticuerpos producidos por ella eran estructuralmente idénticos , repitiendo este proceso a lo menos dos veces. Los clones seleccionados eran congelados en nitrogeno líquido para su conservación siendo inyectado una fracción de ellos en la cavidad peritoneal de estos ratones logrando así la obtención de un líquido ascítico con altos títulos del AM deseado. Para demostración histológica de variedades de sialomucina pancreática se usaron : PAS, ALCIANBLUE, HID ultravioleta también para la discriminación de sialomucina. Para la determinación de los sub tipos de sialomucinas los cortes histológicos se tiñeron en base al complejo Avidina- Biotina, para la determinación de Epiisialina MUC1. Para la determinación de la proyección tumoral se utilizaba la técnica inmunohistoquímica para la identificación del complejo de superficie ASP1 y 2 , correlacionando ambos en su doble función como factores de reconocimiento inmune y moduladores de la proliferación celular. Según Tesis de Bíoq Verónica Sepúlveda, 1996, Univ de Concepción.

### DETERMINACION DEL ISOTIPO DE LOS ANTICUERPOS PRODUCIDOS:

La determinación era mediante técnica de ELISA, con anticuerpos dirigidos contra las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas de ratón : AntilgG1, IgG2a-b, IgG3 e IgM. La purificación del AM desde el líquido ascítico se realizaba mediante técnica de cromatografía de inmunoadfinidad en agarosa-proteína G, según protocolo (Producción de AM anti apoA-1. Sepúlveda 1994). La determinación de la especificidad y reactividad del AM producido contra Sialomucina Pancreática se evaluaba mediante técnica de Immunoblotting y ELISA . El AM producido era utilizado como marcador de la expresión de sialomucina pancreática mediante la técnica inmunohistoquímica. Finalmente se correlacionaba la expresión de sialomucina pancreática específica con los hallazgos histológicos de páncreas normal y en el espectro de lesiones inflamatorias crónicas, metaplasias , hiperplasias y neoplasias.

### LA SINTESIS Y SECRECION MUCINA TIPO MUC1 POR CELULAS DE CANCER PANCREATICO Y FIBROSIS QUISTICA.

Las características bioquímicas y moleculares de la mucina sintetizada por las células de pacientes con fibrosis quística (CFPAC-1) correspondiente a una línea celular pancreática que comparte las mismas características de las líneas celulares SW-1990 (TMP) corresponden a glicoproteínas de alto peso molecular (HGM) cuantificadas mediante glucosamina y la técnica de cromatografía sepharose CL-4B. La expresión del gen de la mucina fue para diferenciar dos tipos de mucinas tumorales (Muc2 y Muc3) y una mucina gástrica Muc1 el epítipo específico para estas mucinas fue confirmada mediante inmunoblot usando AM QUE RECONOCIAN Muc 1 Muc2, Muc3, y sialosylITn.

Los resultados demostraron que las células CFPAC-1, contenían 1,4 veces más (HGM) tanto en la membrana como en el citoplasma. Sin embargo secretaban cuatro veces más HGM que las células SW-1990. El HGM de las SW-1990 se descubrió que eran de naturaleza principalmente mucinosa y no proteoglicanos no siendo de esta manera susceptibles a la hialuronidasa , heparinasa, y condroitinasa.

En cambio el HGM de las células SFPAC-1 a pesar de que también eran de origen predominantemente mucinosa (80%) también contenían pequeñas cantidades de proteoglicanos. El análisis por inmunoblot y mRNA sugieren que estas células CFPAC-1 y SW-1990 expresaban predominantemente la apo mucina muc1, pequeñas cantidades de muc2, pero no muc3. Estos hallazgos eran asociados con una actividad mayor de la polipeptidil nacetilgalactosamiltransferasa y b1,3-galactosamiltransferasa.

### CORRELACION ENTRE FIBROSIS QUISTICA Y TMP BASADOS EN LOS SUB TIPOS DE MUCINAS

Se concluye en estos estudios por primera vez que las células de las fibrosis quística del páncreas, secretan y sintetizan altos niveles de sialomucina (muc1-gástricas), y a pesar de que mantienen niveles detectables de sulfomucina y mucinas neutras (muc2-, y muc3-colónicas y biliopancreáticas ), los niveles de estas últimas son mucho menores a los de un epitelio colónico o biliopancreático normal. Dahiya R; Kwak Ka et al ; Biochem Mol Biol Int.1995; 35(2) p351-62 ; Balague C et al Gastroenterology, 1995;109,(3)p953-64. Finalmente , diferentes estudios multidisciplinarios actuales hemos corroborado lo que inició Ho J en Cancer Research el año 1995 ; El demostró que las células pancreáticas TMP de la línea SW-1990 contienen tanto el ligando para el carbohidrato sialyl-Lewis(X) como también el Sialyl- Lewis(X) relacionado con las metastasis tumorales y con el polipeptido Muc1 (Cancer Res), 55(10)p3659-63 Carr-Locke DL Gastrointest Endosc Clin N Am ; 1995 5 (1) p237-58

Se concluye la importancia del diagnóstico y tratamiento de los MPT y TMP . Constituyendo para el gastroenterólogo endoscopista terapéutico actual , un desafío mayor establecer la diferencia entre quistes pancreáticos de otra naturaleza, Seudoquistes posteriores a una pancreatitis crónica o a un TMP del páncreas

Logramos de esta manera reconocer las lesiones premalignas y las lesiones inflamatorias crónicas, diferenciando a su vez estas lesiones del adenocarcinoma ductal franco con localización, capacidad de crecimiento tumoral y de metastasis mucho mayor.