

TUMORES DUCTALES DEL AREA PANCREATO-AMPULAR.

Patrones inmunohistoquímicos útiles en el diagnóstico de lesiones pre-invasivas.

Jose María. Martínez-Peñuela Vírveda, Irene Amat Villegas

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona

La incidencia del cáncer de área pancreato-biliar se mantiene estable en los últimos años en nuestro medio. Sin embargo, la tasa de mortalidad es muy alta, debido fundamentalmente a lo tardío de la presentación clínica y lo poco expresivo de sus síntomas iniciales. Probablemente el carcinoma ductal de páncreas, en su presentación habitual, muy avanzada, es el único cáncer que presenta en Occidente el mismo número de diagnósticos que de fallecimientos anuales (7).

Sin embargo, los patólogos nos encontramos con un aumento relativamente considerable de lesiones del área mencionada, por dos razones fundamentales: el aumento del número y precisión de las exploraciones ecográficas y endoscópicas, y la notable mejoría en las técnicas quirúrgicas, que han hecho disminuir la mortalidad operatoria de las grandes operaciones del área pancreato-biliar, permitiendo que puedan ser realizadas con seguridad en mayor número de centros.

Además de los clásicos carcinomas ductales de páncreas, o adenocarcinomas infiltrantes extensos de origen ampular, nos enfrentamos con mayor frecuencia a lesiones pre-invasivas, todavía mal definidas desde el punto de vista anatomopatológico, pero que necesitan un diagnóstico preciso de cara a posteriores intervenciones, o a la mayor o menor probabilidad de comportamiento invasivo. Como en otros órganos y sistemas, se denominan genéricamente estas entidades como “Lesiones precursoras de carcinomas invasivos”.

Los criterios morfológicos convencionales de diagnóstico (arquitecturales y citológicos) no son muy precisos (12), por lo que en los últimos años asistimos a una avalancha de artículos (2) referidos a técnicas moleculares o inmunohistoquímicas que puedan ayudar a definir estas entidades, o a delimitar subgrupos de interés para la evolución de los pacientes (8).

Pretendemos en esta charla comentar la utilización de algunos de estos marcadores inmunohistoquímicos, que ayudan a diagnosticar estas entidades. Nos centramos en el estudio de mucinas (MUC1, MUC2, MUC5AC y MUC6), algunas queratinas (CK 7, CK 20, CK 17), y algunos marcadores clásicos, como el CEA, CA 19.9, MOC 31, p53 o más recientes, como el CDX2, asequibles fácilmente en la mayor parte de nuestros servicios. Como suele suceder, se echa de menos la existencia de marcadores de “benignidad o malignidad”, aunque algunos anticuerpos de desarrollo reciente parecen prometedores, como el KOC (11.).

De forma muy resumida, diremos que la mucina MUC1 (EMA) es un marcador de agresividad en adenocarcinomas en general, sin una localización preferente. La mucina MUC2 es un marcador de origen preferente digestivo-metaplásico y, por tanto, de baja agresividad; la MUC5AC es considerada como “mucina gástrica”, foveolar, y es característica de tumores de diferenciación pancreato-biliar. La MUC6 es una mucina de tipo pilórico. Con carácter general, la CK 20 es un marcador de diferenciación digestiva, y la CK 7 y 17 apoyan una diferenciación pancreato-biliar. El CDX2 es un gen recientemente identificado que codifica un factor de transcripción intestino-específico, expresado en el núcleo de tejido normal colorectal, y en tumores de ese área, así como los mucinosos de ovario de tipo entérico y algunos mucinosos pulmonares.

NEOPLASIA PANCREATICA INTRAEPITELIAL

En 2001 (3) un grupo internacional estableció la nomenclatura “Neoplasia pancreática intraepitelial” (Pan IN), de forma similar a lo que ha sucedido en muchas otras localizaciones. Esta nomenclatura ha sido recogida en las publicaciones más recientes y, en particular, en la clasificación de tumores del páncreas de la OMS (12). Las PanIN se definen como “proliferaciones epiteliales neoplásicas en ductos pancreáticos pequeños” y son, por definición, de carácter incidental, encontradas por tanto en piezas quirúrgicas realizadas por patologías “mayores”. Han sido divididas en tres grados, basándose en la intensidad de la atipia arquitectural y citológica. Por desgracia, la reproducibilidad inter e intraobservadores en lesiones del grado 2 es muy baja, lo que parece aconsejar la simplificación en dos grados. Sin embargo, este consenso ha permitido poner de acuerdo a investigadores básicos y patólogos, pudiéndose establecer un modelo de progresión genética ordenado en el cáncer ductal de páncreas, similar a lo que sucedido en la secuencia adenoma-carcinoma de colon. Los criterios morfológicos y sinonimias de los tres tipos de PanIN están bien definidos en el trabajo inicial (3, 4) y existen buenos ejemplos en la web del hospital John Hopkins (http://pathology2.jhu.edu/pancreas_panin).

La mayor parte de los PanIN expresan MUC1, MUC5A y MUC6, no expresándose en general MUC 2. Existe una peculiaridad en este grupo de lesiones: algunos PanIN de alto grado, equiparables a carcinoma “in situ” expresan MUC1, no expresando en general MUC2, e indicando, por tanto una diferenciación de tipo “pancreatobiliar”, y no “digestiva” (5, 6).

Como hemos dicho, el diagnóstico de PanIN está basado en datos microscópicos, por lo que es de gran importancia, establecida la posibilidad de progresión tumoral, el conocer el estado de los bordes quirúrgicos de las piezas de pancreatectomía en intraoperatoria. Con carácter general, se admite que el borde no debe contener lesiones sugestivas de PanIN3 para prevenir una más que probable recidiva en el páncreas restante (9).

NEOPLASIA MUCINOSAS QUISTICAS DE PANCREAS

Se trata de lesiones quísticas que afectan preferentemente a mujeres de edad madura, y que se caracterizan morfológicamente por tener un revestimiento epitelial mucosecretor de una sola capa, y un estroma idéntico tanto morfológica como funcionalmente al estroma ovárico. Se trata de quistes en general grandes, detectables, por tanto, por técnicas de imagen, y que no comunican con el sistema excretor pancreático. Es importante reconocer esta entidad y realizar un muestreo muy completo, porque la presencia de un adenocarcinoma mucosecretor infiltrante en alguna zona de la pared es particularmente frecuente (alrededor de un tercio de los casos). El componente epitelial es generalmente positivo para MUC2, en las células caliciformes (7), así como MUC5AC (Hay que recordar, en el diagnóstico diferencial en una biopsia pequeña que los carcinomas infiltrantes ductales comunes de páncreas son generalmente MUC5AC positivos).

NEOPLASIAS PAPILARES MUCINOSAS INTRADUCTALES

Se trata quizás de las neoplasias de páncreas cuya incidencia ha aumentado más considerablemente debido a las técnicas de imagen. Corresponden a proliferaciones epiteliales papilares que ocupan la luz de los conductos pancreáticos principales o de sus ramas principales (1). Afectan con ligera mayor frecuencia a varones y se localizan preferentemente en la cabeza del páncreas. El epitelio es típicamente mucosecretor y con crecimiento papilar, siendo la atipia arquitectural de estas papilas muy variable. Lo mismo que sucede en los tumores de tipo ovario mucinosos, puede existir, con menor frecuencia que en aquellos, focos de carcinoma infiltrante. Los focos de malignización pueden ser de dos tipos: el usual carcinoma ductal infiltrante de páncreas, de muy mal pronóstico, o una variedad infiltrante mucosecretora de bajo grado, de tipo “coloide”, con mejor pronóstico. La mucina MUC1 se expresa muy raramente en los de tipo coloide y en las zonas no invasivas, expresándose muy frecuentemente mucina MUC2. Cuando se expresa MUC1 en zonas no infiltrantes, o en zonas infiltrantes, se piensa en una diferenciación “pancreatobiliar”, que dará lugar, a un carcinoma invasivo de muy mal pronóstico. El patrón de mucinas, por tanto, en estos tumores, parece indicar claramente la existencia de dos tipos bien definidos: uno de tipo digestivo y otro de tipo pancreatobiliar. Los de tipo intestinal expresarán MUC2 y CDX2, pero no MUC1.

Recientemente se han descrito tumores mucinosos intraductales con diferenciación “gástrica-foveolar”, que expresan MUC5AC, pero no MUC1 ni MUC2 (3).

Es necesario el estudio retro y prospectivo de mayores series para saber la evolución de estos tres tipos de tumores intraductales. Hasta el momento, parece demostrado que los de diferenciación intestinal evolucionarán hacia carcinoma coloide, y los de tipo pancreatobiliar, hacia carcinoma ductal común.

De nuevo estos tumores presentan el problema del estudio en intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos, pues es muy frecuente la extensión intraductal, así como la presencia de zonas de inflamación aguda, con denudación epitelial. La presencia de epitelio con atipia grave, clasificable como PanIN3 aconseja la ampliación del margen quirúrgico.

Dentro de este grupo existe una variedad muy poco frecuente, con diferenciación oncocítica (5), en la que el epitelio expresa tanto MUC 1 como MUC 2. El aspecto histológico es característico, y no plantea, en general, problemas de diagnóstico diferencial.

Se debe hacer una mención al diagnóstico diferencial de las neoplasias intraductales con las proliferaciones epiteliales ductales reactivas, en el contexto de pancreatitis crónicas, o de obstrucciones ductales. No existen trabajos recientes relacionados con la utilización de marcadores en este problema, que puede ser grave en casos concretos. No obstante, buena parte de las clásicas “hiperplasias mucinosas”, son consideradas actualmente como tumores intraductales de bajo grado. La positividad para p53, CEA, CA19.9 sí como para MUC2 apoyaría este diagnóstico.

LESIONES DEL AREA AMPULAR

De la misma forma que las lesiones que hemos comentado, y teniendo en cuenta las particularidades anatómicas del área ampular, el estudio de estos marcadores puede ser útil a la hora de determinar los subtipos histológicos de los tumores epiteliales. Con carácter general (5,

13.), se puede definir una diferenciación pancreatobiliar, con marcaje para Citoqueratina 7 y 17 y MUC1 y MUC5AC, sin marcaje para CK 20. Correspondería a los carcinomas de origen ampular de peor pronóstico. La diferenciación intestinal, más frecuente, marcaría con MUC2 y CEA, CK20 y CDX, siendo negativa la CK 7 y la 17.

Existe un pequeño grupo residual de tumores de esta localización, que no presentan un patrón inmunohistoquímico definido.

Todo parece indicar que los tumores de ampolla MUC1 (+) y MUC2 (-) tienen peor pronóstico que a la inversa. Como sucede en el páncreas, son necesarios estudios de mayor número de casos para establecer las eventuales diferencias de comportamiento a largo plazo de estos tumores.

TUMORES POCO DIFERENCIADOS O MUY AVANZADOS DEL AREA PANCREATOBILIAR

De nuevo la utilización de un panel como el que estamos describiendo ayuda a determinar el origen de tumores biopsiados en esa peligrosa encrucijada.(2)

La expresión de CDX2, MUC2 define la diferenciación intestinal, y apoya, por tanto, un origen duodenal-digestivo. La positividad para CK7 y 17, así como para MUC1 hace pensar en origen pancreático ductal, generalmente también positivos para MUC5AC. La coexpresión de MUC1 y MUC5AC es compartida por carcinomas ductales de páncreas y por colangiocarcinomas. Es de señalar que tumores de origen digestivo raramente expresan CK 17, por lo que una combinación de positividad para CK17, MUC1 y MUC5AC apoya un origen pancreatobiliar sobre otro origen digestivo.

BIBLIOGRAFIA RECIENTE ACONSEJADA

- 1.- Adsay NV, Merati K, Basturk O. et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:839
- 2.- Chu PG, Schwarz R, Lau S, et al. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:359
- 3.- Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:579
- 4.- Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia (Pan IN) and intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). *Am J Surg Pathol* 2004;28:977

- 5.- Levi E, Klimstra S, Adsay NV, et al. MUC1 and MUC2 in pancreatic neoplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57:456
- 6.- Lüttges J, Zamboni G, Longnecker DS et al. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:942
- 7.- Maitra M, Fukushima N, Takaori K, et al. Precursors to invasive pancreatic cancer. *Adv Anat Pathol* 2005; 12:811
- 8.- Seidel G, Zahurak M, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Almost all infiltrating colloid carcinomas of the pancreas and periampullary region arise from in situ papillary neoplasms: a study of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:56
- 9.- Sharma S, Green KB. The pancreatic duct and its arteriovenous relationship: an underutilized aid in the diagnosis and distinction of pancreatic adenocarcinoma from pancreatic intraepithelial neoplasia. A study of 126 pancreatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:613
- 10.- Terris B, Pnsot P, Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts shows less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1372
- 11.- Yantis R, Woda B, Fanger G, et al. KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer). A novel molecular marker that distinguishes between benign and malignant lesions of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:188
- 12.- Zamboni G, Klöppel G, Hruban RH, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In : Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organisation Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system*. Lyon: IARC Press 2000:234
- 13.- Zhou H, Schaefer N, Wolf M, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater. Comparative Histologic/Immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol* 2004;28:875