

## Artículos especiales



# Tumores quísticos del páncreas: revisión de la literatura

Juan Ángel Fernández

Servicio Cirugía I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

### Introducción

Las neoplasias quísticas del páncreas son lesiones poco frecuentes que suponen aproximadamente el 10% del total de las lesiones quísticas pancreáticas y el 1% de los tumores del páncreas<sup>1-3</sup>. A pesar de este dato, cada vez son diagnosticadas con mayor frecuencia. Así, en algunos centros, a principios de la década de 1990, estas lesiones suponían el 15% del volumen de la cirugía pancreática, hasta llegar al 25% hacia el año 2000<sup>4</sup>. Existe una enorme variedad de lesiones quísticas (tabla 1), pero cuando hacemos referencia sólo a las lesiones neoplásicas, el 90% está constituido por cistoadenomas serosos, neoplasias quísticas mucinosas, neoplasias intraductales papilares mucinosas y neoplasias quísticas solidopapilares<sup>3,5,6</sup>.

Este tipo de tumores suponen un desafío para el clínico, pues su diagnóstico diferencial respecto del pseudoquistes, la lesión quística pancreática más frecuente, o el diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de neoplasias quísticas es difícil y de gran importancia<sup>3,7,8</sup>. Los pseudoquistes constituyen una entidad de origen, pronóstico y tratamiento completamente distintos a los de los tumores quísticos. Asimismo, el tratamiento y pronóstico de estos tumores también difiere dependiendo del tipo tumoral que se trate, pues las formas serosas son de carácter benigno y pueden ser manejadas con la sola observación, mientras que las formas mucinosas poseen un elevado potencial premaligno, pudiendo incluso ser malignas en el momento del diagnóstico, por lo que deben ser resecaadas<sup>3,8</sup>.

En la presente revisión se detallan en profundidad las características propias de cada tumor, así como su diagnóstico diferencial.

### Neoplasias quísticas del páncreas: descripción individualizada

#### *Cistoadenoma seroso*

Es un tumor benigno, originado a partir de las células centroacinares pancreáticas<sup>9</sup>, que supone el 25% del total

de tumores quísticos del páncreas<sup>10</sup>. Afecta predominantemente a mujeres (65-85%) alrededor de los 65 años (rango: 35-90 años) y cursa de forma asintomática, por lo que con frecuencia es diagnosticado de forma incidental<sup>1,3,11</sup>. En ocasiones cursa con síntomas inespecíficos, tales como malestar epigástrico o masa abdominal<sup>11</sup>.

Los cistoadenoma serosos se localizan en el cuerpo/cola pancreáticos y son tumores polilobulados formados por múltiples quistes (más de 6, translúcidos y de menos de 2 cm de diámetro cada uno de ellos), que le dan una apariencia típica "en panal de abejas" o "en esponja"<sup>1,3,11,12</sup> con calcificaciones centrales (fig. 1). Los quistes están separados unos de otros por tabiques o septos fibrosos que irradian desde el centro, lo que ocasionalmente da lugar a una cicatriz central en forma de estrella en el 10-38% de los casos, de carácter patognomónico<sup>12,13</sup>.

TABLA 1. Clasificación de las lesiones quísticas del páncreas (De Fernández del Castillo<sup>2</sup>)

<i>Neoplásicas</i>
Cistoadenoma seroso
Neoplasias quísticas mucinosas
Neoplasia intraductal papilar mucinosa
Neoplasia quística solidopapilar (tumor de Frantz)
Tumores neuroendocrinos quísticos
Adenocarcinoma coloide
Quistes epiteliales solitarios verdaderos
Quistes epiteliales solitarios linfoepiteliales
Quistes epiteliales múltiples
Linfoma pancreático
Metástasis pancreáticas
Linfangioma
<i>Pseudoquistes</i>
Postinflamatorios
Postraumáticos
Asociados a necrosis tumoral
<i>De retención</i>
Pancreatitis crónica
Cáncer de páncreas
Ascaris
<i>Clonorquis sinensis</i>
<i>Congénitos</i>
Fibrosis quística
Enfermedad poliquistica
Duplicación intestinal
Quistes coledocianos intrapancreáticos
<i>Parasitarios</i>
<i>Equinococcus</i>
Amebianos
Cisticercosis

Correspondencia: ...

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

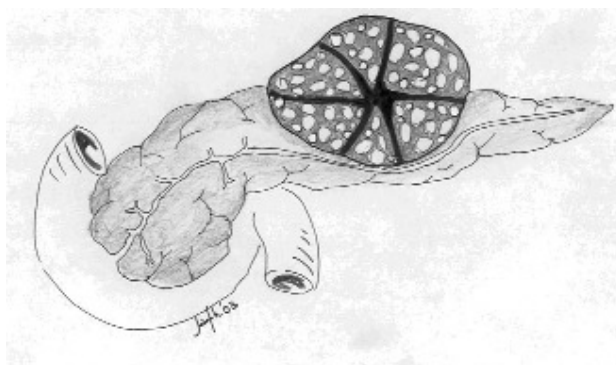


Fig. 1. Dibujo esquemático de un cistoadenoma seroso de páncreas. Se observa la presencia de múltiples quistes < 2 cm que conforman la típica imagen "en esponja", así como la característica imagen "en estrella" central.

La apariencia de estos tumores en la TAC o la RMN depende del tamaño de los quistes así como de la cantidad de tejido estromal existente<sup>14</sup>. Si los quistes son muy pequeños y el contenido estromal grande, el tumor tendrá un aspecto sólido; de hecho, el gran problema diagnóstico radica en su diferenciación respecto de masas sólidas y no respecto de otros tumores quísticos<sup>15</sup>. En caso de tumores con quistes de gran tamaño, la apariencia radiológica será similar a la de las lesiones quísticas mucinosas.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de una monocapa de células cuboideas ricas en glucógeno PAS+ que tapizan la superficie del quiste, por lo que estos tumores ocasionalmente se denominan cistoadenomas ricos en glucógeno<sup>16</sup>. El estroma quístico es fibroso, muy vascularizado y ocasionalmente calcificado<sup>3,16</sup>.

Se describen tres variantes tumorales<sup>1</sup>: a) el cistoadenoma seroso clásico o microquístico, el más frecuente (60%) y el que hemos descrito hasta ahora; b) la variante oligoquística o macroquística (30%), y c) la variante asociada a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (10%). A diferencia del tipo tumoral clásico, la forma oligo o macroquística afecta con igual frecuencia a hombres y mujeres alrededor de los 65 años de edad, localizándose más fre-

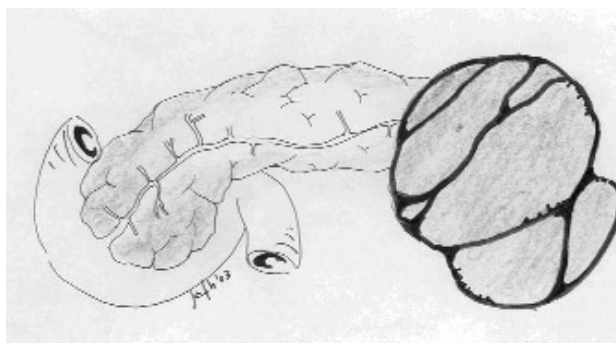


Fig. 2. Dibujo esquemático de una neoplasia quística mucinosa de páncreas. Se observa una lesión multilocular formada por un escaso número de quistes, cada uno de ellos de > 2 cm de diámetro. También es posible observar la presencia de septos e incluso papilas.

cuentemente en la cabeza pancreática. Está formada por quistes > 2 cm de diámetro y no presenta la infrecuente, aunque característica, calcificación central de la forma clásica. La variante asociada al Von Hippel-Lindau afecta por igual a hombres y mujeres, a una edad media de 42 años, afectando difusamente la glándula pancreática.

El cistoadenoma seroso es un tumor benigno del páncreas, y en la literatura mundial sólo se han descrito 10 casos de degeneración maligna<sup>17,18</sup>. Este hecho, así como su lento crecimiento, su escasa sintomatología y la gran precisión diagnóstica preoperatoria ofrecida por las técnicas de imagen hacen que, en opinión de la mayoría de los autores<sup>3,17,18</sup>, su tratamiento deba consistir únicamente en la observación periódica, y la cirugía sólo está indicada en caso de síntomas o imposibilidad de diagnóstico diferencial con otras formas tumorales<sup>17-21</sup>. En este último caso, el tratamiento consistirá en la resección pancreática y no en la enucleación<sup>22</sup>, dada la alta tasa de complicaciones, y en particular de fístulas, de esta última técnica.

#### Neoplasias quísticas mucinosas

Suponen más del 50% de las neoplasias quísticas pancreáticas<sup>21</sup> y afectan, en el 84% de los casos, a mujeres alrededor de los 53 años de edad (rango: 18-82 años)<sup>1,3</sup>. Sus síntomas de presentación son vagos e inespecíficos, aunque más frecuentes que en las formas serosas<sup>1,3</sup>: dolor abdominal, masa abdominal, pérdida de peso, etc.<sup>21</sup>. La presencia de estos síntomas es mucho más frecuente en caso de malignidad.

Se trata de tumores grandes, de más de 5 cm de diámetro, localizados en el 75% de los casos en cuerpo/cola pancreática y que, al igual que las formas serosas, no comunican con el conducto pancreático<sup>1,3,22</sup>. Son tumores multiloculares, de bordes bien definidos y superficie lisa, compuestos por varios quistes (normalmente menos de 6 de más de 2 cm de diámetro cada uno) rellenos de mucina. Suelen presentar en su interior septos y proyecciones papilares, observándose ocasionalmente calcificaciones periféricas a modo de "cáscara de huevo"<sup>12,13</sup> (fig. 2). La superficie de los quistes está tapizada por una monocapa de células epiteliales columnares productoras de mucina que se disponen sobre un estroma similar al ovárico ocasionalmente hialinizado<sup>1,3,22</sup>. En el 70% de los casos la capa epitelial es incompleta (denudación multifocal), lo que puede dar lugar a falsos negativos en la biopsia de estas lesiones<sup>6</sup>.

Histológicamente se diferencian tres tipos tumorales<sup>22-24</sup>: a) el cistoadenoma mucinoso (65%), que es una lesión benigna sin atipias epiteliales; b) las neoplasias quísticas mucinosas proliferativas no invasivas (30%), que presentan diferentes grados de displasia e incluso carcinoma *in situ*, y c) el cistadenocarcinoma mucinoso invasivo (5%), que es un tumor maligno de mal pronóstico. Este último se supone originado desde una neoplasia quística mucinosa benigna. A favor de este origen está la observación de que tumores quísticos mucinosos observados por largos períodos de tiempo acaban malignizándose<sup>25,26</sup>; que la edad media de los pacientes con este tipo tumoral es mayor que en el caso de tumores benignos.

nos<sup>27,28</sup>, y que hasta en el 55% de los casos coexisten epitelios benignos y malignos en un mismo tumor<sup>23,29</sup>. Esta última razón apoya el hecho de que estas neoplasias deban ser estudiadas por el patólogo en su totalidad, pues la malignización suele ser focal<sup>22,30</sup>.

El manejo de estas lesiones es menos controvertido que en el caso del cistoadenoma seroso, pues, debido a su potencial maligno, todas estas lesiones deben ser resecadas<sup>6</sup>, recomendándose como procedimiento de elección la resección pancreática parcial (pancreatectomía distal o Whipple). En ocasiones es posible efectuar enucleaciones<sup>31</sup>, aunque éstas sólo deben ser consideradas en caso de lesiones benignas (cistoadenomas mucinosos) de cabeza pancreática o proceso uncinado en enfermos de alto riesgo quirúrgico. Fuera de estas situaciones, y debido a que con frecuencia el diagnóstico patológico final de la pieza es de malignidad, su empleo no está recomendado<sup>31</sup>.

El seguimiento postoperatorio debe ser estricto, independientemente del diagnóstico patológico final, debido al alto potencial maligno de estos tumores y a la imposibilidad de efectuar un examen histológico completo<sup>6</sup>. La diferenciación entre los tres tipos histológicos es de gran importancia pronóstica, pues si bien la resección es el tratamiento de elección para las tres formas tumorales<sup>24,30</sup>, en las dos primeras es curativa pero no en la tercera, en la que el pronóstico es mucho peor, con tasas de supervivencia a los 5 años del 50-72%<sup>6</sup>, aunque mejor que en el caso del adenocarcinoma ductal clásico<sup>1,3,5,6,22,24,30</sup>. Estas altas tasas de supervivencia se relacionan con el hecho de que la resección "potencialmente curativa" es posible casi en el 65% de los casos<sup>32</sup>, pues se trata de tumores de crecimiento expansivo y no infiltrativo, y al hecho de que hasta en un 64% de los casos no existe afectación ganglionar<sup>33</sup>.

### Neoplasia intraductal papilar mucinosa

El término neoplasia intraductal papilar mucinosa (NIPM) designa un tipo tumoral caracterizado por la proliferación de células mucinosas en forma de papilas a nivel ductal con hiperproducción de moco<sup>34,35</sup>. Este tumor fue descrito por primera vez por Ohhashi en 1982<sup>36</sup>, y aunque ha recibido más de 25 denominaciones diferentes<sup>37,38</sup>, lo que ha contribuido al mal conocimiento de esta entidad, la introducción del término NIPM en 1994, admitido por la OMS en 1996<sup>39</sup>, ha permitido clarificar muchos aspectos de esta neoplasia<sup>40</sup>.

Estas neoplasias, desconocidas antes de la década de 1980, suponen tan sólo el 2-7% de los tumores pancreáticos<sup>34</sup>, aunque su incidencia se ha incrementado de forma exponencial en los últimos años. Este aumento puede ser debido a un aumento real en su incidencia, tal vez por la existencia de algún nuevo factor etiológico medioambiental o incluso una nueva mutación<sup>1,3,41,42</sup>; a la unificación de términos<sup>43</sup>, o a un mejor conocimiento de esta patología combinada con una mejor capacidad diagnóstica<sup>34,42</sup>, pues con frecuencia era confundida con patologías como la pancreatitis crónica<sup>44,45</sup>.

Afecta con mayor frecuencia a hombres alrededor de los 68 años de edad (rango: 40-80 años) con síntomas

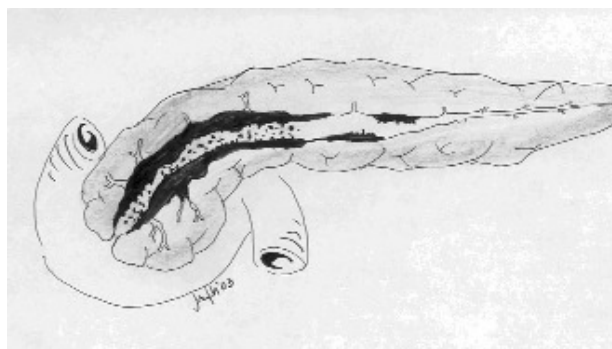


Fig. 3. Dibujo esquemático de una neoplasia intraductal papilar mucinosa main duct type (MDT). Se aprecia la proliferación epitelial mucinosa intraductal que provoca una importante dilatación retrógrada del ducto pancreático principal. En detalle es posible apreciar la presencia de papilas, así como la presencia de defectos de repleción ductales debidos a la existencia de moco.

sugestivos de pancreatitis crónica clásica tales como dolor epigástrico crónico, episodios repetidos de pancreatitis aguda, esteatorrea, diabetes, etc., en ausencia de factores etiológicos predisponentes para la misma (alcohol, hiperlipemia, etc.). Estos síntomas parecen secundarios a la obstrucción ductal por moco<sup>34,43</sup>. Ocasionalmente (10-20% de los casos) se diagnostica de forma incidental<sup>1,3,46-48</sup>.

La NIPM se localiza con mayor frecuencia en la cabeza y proceso uncinado, aunque puede afectar difusamente la glándula pancreática. Macroscópicamente es posible diferenciar tres tipos de NIPM<sup>37,49-51</sup>: a) la que afecta predominantemente al conducto pancreático principal (*main duct type*, MDT), bien de forma difusa o segmentaria<sup>37</sup>; b) la que afecta a ramas secundarias (*branch duct type*, BDT), de forma macro o microquística<sup>14,52</sup>, y c) la que afecta tanto al ducto principal como a las ramas secundarias (tipo mixto). La variante MDT es la más frecuente (75%) y se localiza en la cabeza de páncreas, aunque debido a la producción de moco genera una importante dilatación ductal corporocaudal retrógrada (fig. 3)<sup>46</sup>. En el 67-100% de los casos es maligna<sup>53-56</sup>. Por contra, la variante BDT suele localizarse a nivel del proceso uncinado, afecta a pacientes más jóvenes y no genera grandes dilataciones ductales sino que da lugar a una imagen de "bronquiectasias" o "racimo de uvas" muy característica<sup>46</sup>. Aproximadamente el 0-47% de los casos son malignos<sup>43-56</sup>.

La ERCP (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) permite identificar las características típicas de este tumor<sup>36,48,57-64</sup>, definidas por la tríada: a) dilatación quística del conducto pancreático; b) mucina intraductal o intraquística, y c) papila abombada por donde mana abundante moco. Sin embargo, la propia mucina puede impedir una correcta delineación ductal, por lo que cada vez son usadas con mayor frecuencia la ecografía endoscópica (EE) y la colangiografía-RMN (RMN-C), pues permiten una adecuada visualización del sistema ductal pancreático con escasa invasividad. La ERCP debe quedar reservada para pacientes con hallazgos dudosos en la RMN-C o en caso de necesidad de tomar biopsias transpapilares.

Desde el punto de vista microscópico, esta lesión se caracteriza por la proliferación intraductal, a modo de papilas<sup>65</sup>, de células productoras de moco que no poseen estroma ovárico<sup>22</sup> y que dan lugar a la dilatación quística del sistema ductal pancreático. En base al predominio del componente mucinoso o papilar se diferencian dos tipos tumorales<sup>37,43,66</sup>: a) el ductoectásico, caracterizado por la presencia de conductos muy dilatados y rellenos de mucina muy densa, que se tapizan por una línea epitelial plana o con papilas microscópicas, normalmente de carácter benigno<sup>67</sup>, y b) el veloso papilar, que presenta importantes proyecciones papilares con escasa cantidad de material mucoso, frecuentemente maligno<sup>67</sup>. El parénquima pancreático que rodea los ductos afectados suele presentar signos típicos de pancreatitis crónica, tales como fibrosis, atrofia acinar e inflamación crónica<sup>42</sup>.

Según el grado de displasia epitelial existente se diferencia entre<sup>22,68</sup>: a) *adenoma intraductal papilar mucinoso*, que no presenta atipias citológicas; b) *neoplasia intraductal papilar mucinosa borderline*, que presenta un grado moderado de displasia; c) *neoplasia intraductal papilar mucinosa con carcinoma in situ*, que presenta atipias graves (estas tres últimas formas se incluyen bajo el epígrafe común de formas no-invasivas), y c) *adenocarcinoma infiltrante en asociación a una NIPM*, en donde existe un carcinoma invasor. Se calcula que el 30-60% de las NIPM son malignas en el momento de su diagnóstico<sup>41,69-71</sup>, mientras que el resto presenta diferentes grados de displasia, lo que confirma su potencial premaligno<sup>34,40</sup>. No es infrecuente encontrar tumores con múltiples focos, cada uno de ellos con diferente grado de diferenciación, como tampoco es infrecuente que estas alteraciones sean de carácter multifocal o difuso<sup>34,40</sup>. La variedad MDT es la que con mayor frecuencia presenta invasividad y extensión intraductal de las lesiones<sup>50,72</sup>.

A diferencia del adenocarcinoma ductal de páncreas, las NIPM presentan una baja incidencia de mutaciones en k-ras y p53<sup>40,73</sup>, una ausencia total de mutaciones a nivel de p16 y una escasa frecuencia de deleciones del gen DPC4<sup>40,74</sup>. Estos hallazgos abogan por un mecanismo oncogénico diferente al del adenocarcinoma ductal clásico<sup>40</sup>. Recientemente se ha observado que las NIPM que expresan mucina tipo MUC2 poseen un peor comportamiento clínico y peor pronóstico que las MUC2-, sugiriéndose que deberían clasificarse aparte<sup>75</sup>.

El manejo de este tipo de neoplasias es muy controvertido, y debe centrarse en tres aspectos fundamentales (tabla 2): a) diagnóstico de NIPM, lo que implica su diagnóstico diferencial y la indicación de cirugía; b) determi-

nación del grado de extensión intraductal de la enfermedad, lo que permitirá ajustar el tamaño de la resección pancreática a efectuar, y c) caracterización del grado de malignidad del tumor (invasivo/no-invasivo), imprescindible a la hora de establecer un pronóstico e, incluso, aplicar tratamientos adyuvantes postoperatorios.

El diagnóstico de NIPM debe efectuarse de forma preoperatoria y estará basado en la clínica del enfermo, así como en los datos aportados por las técnicas de imagen. Debe remarcar la dificultad que ocasionalmente presenta la diferenciación de una NIPM respecto de otras patologías<sup>76-79</sup> (ver más adelante). Una vez establecido el diagnóstico de NIPM debe procederse a la resección quirúrgica, ya que a) éste es el único tratamiento con potencial curativo, dado que se trata de una enfermedad premaligna y no existen modalidades terapéuticas alternativas, y b) se desconoce la historia natural de la NIPM no tratada<sup>34,67,76,77</sup>. Aun así, es muy difícil recomendar la resección quirúrgica a pacientes añosos o asintomáticos<sup>77</sup>.

Existe gran controversia respecto a si estos pacientes deben ser tratados mediante una pancreatectomía parcial –normalmente un procedimiento de Whipple– o una pancreatectomía total<sup>3,34,43,67,69,78,79</sup>. La verdadera dificultad del tratamiento no estriba en si se debe o no reseccionar, sino en saber cuánto reseccionar<sup>64</sup>. La elección entre uno u otro tipo de resección debe tener en cuenta tres aspectos fundamentales: a) Los inconvenientes que posee cada una de las técnicas, esto es, la morbimortalidad que genera una pancreatectomía total debido a la insuficiencia pancreática endocrina y exocrina creada, y la posibilidad de recurrencia tumoral, al existir páncreas remanente, en caso de pancreatectomía parcial. El tratamiento quirúrgico debe buscar un equilibrio entre la consecución de una alta probabilidad de curación y una mínima tasa de recurrencia tumoral, así como lograr una mínima morbimortalidad<sup>35</sup>. b) Las características del paciente, entre las que se incluyen la edad, la condición médica general y el consentimiento informado una vez conocidas las ventajas y los inconvenientes de cada técnica. c) Tal vez el aspecto más importante, las características de la NIPM, con especial referencia a si posee componente invasivo o no y cuál es el grado de diseminación ductal existente.

La diferenciación entre formas no-invasivas e invasivas, así como la determinación del grado de extensión intraductal de la neoplasia, de gran importancia tanto pronóstica como de planteamiento quirúrgico, puede hacerse de forma preoperatoria<sup>3,22,51,76,80</sup> o intraoperatoria<sup>50,72,81</sup>.

TABLA 2. **Objetivos a lograr en el manejo de la NIPM**

	Objetivos	Medios
Preoperatorio Determinar resecabilidad local Excluir metástasis a distancia ERCP (opcional)	Diagnóstico del tumor más diagnóstico diferencial TAC de contraste i.v. RMN y RMN-C	Clínica
Intraoperatorio	Determinar la extensión intraductal de la enfermedad	Biopsia intraoperatoria del borde de sección
Pancreatoscopia Postoperatorio	Diagnóstico patológico final de invasividad/no-invasividad	Examen patológico definitivo de la pieza quirúrgica

De forma preoperatoria se han utilizado datos clínicos<sup>78,81-83</sup>, los niveles de diferentes marcadores tumorales<sup>66,78,81,82,84-86</sup> y las características macroscópicas de las NIPM. La presencia de síntomas<sup>66,70</sup>, y en particular la presencia de pancreatitis aguda, ictericia y diabetes, sobre todo si son de corta duración<sup>76</sup>, o los antecedentes de ingesta alcohólica<sup>66</sup>, parecen asociarse con mayor frecuencia a las formas malignas<sup>66,70,84,87</sup>, aunque no todos los autores comunican idénticos hallazgos<sup>82,88</sup>. Asimismo, los resultados obtenidos con el empleo de marcadores tumorales tampoco han sido uniformes<sup>42,66,76,81,82,88</sup>. Sólo los datos anatómicos aportados por las técnicas de imagen, en general complejas e invasivas<sup>51,67,69,80,89,90</sup>, parecen proporcionar mejores resultados. Entre las diferentes técnicas empleadas destacan la ERCP con toma de muestras por cepillado<sup>47,66,84</sup>, la ecografía intraductal<sup>89,91,92</sup>, la pancreatoscopia peroral —con la que se puede evaluar de forma directa el epitelio ductal pancreático y tomar biopsias dirigidas<sup>89,93</sup>—, la EE —que permitiría además la toma de biopsias dirigidas por punción<sup>94-97</sup>—, la TAC<sup>98</sup>, el examen citológico del jugo pancreático<sup>48,89,99-101</sup>, la RMN<sup>52,70</sup> y la PET<sup>102</sup>. En la actualidad, los principales criterios anatómicos predictivos de malignidad son<sup>34,103,104</sup>: NIPM tipo MDT con ducto > 10 mm de diámetro, NIPM tipo BDT > 4 cm de diámetro con septos irregulares, o la presencia de nódulos murales > 1 cm diámetro<sup>37,88</sup>.

A pesar de esto, una extensa evaluación preoperatoria no es recomendable<sup>76,77,105</sup> porque a) la decisión de operar es independiente de sus resultados; b) la localización del tumor puede ser equívoca, dada la frecuente diseminación ductal existente, y c) el uso combinado de TAC, ERCP y EE es capaz de diagnosticar correctamente el 89% de los casos, pero sólo posee un 66% de sensibilidad para diferenciar entre formas no-invasivas e invasivas, fracasando en el 41% de los casos a la hora de predecir la extensión intraductal de la enfermedad<sup>106,107</sup>. La evaluación preoperatoria de estos tumores debe limitarse, como ya vimos, a establecer el diagnóstico, confirmar la reseccabilidad tumoral local y excluir metástasis a distancia, lo que sólo se puede efectuar con el empleo de la TAC con contraste intravenoso<sup>77</sup> (tabla 2).

La evaluación del grado de extensión intraductal de la enfermedad debe efectuarse de forma intraoperatoria mediante el empleo de la ecografía intraoperatoria<sup>70</sup>, de la pancreatoscopia con toma de biopsias múltiples, con la que se han obtenido buenos resultados<sup>51,69,108</sup> —sobre todo porque permite la identificación de las *skip lesions* o lesiones multifocales<sup>88,105</sup>—, y de la biopsia intraoperatoria por congelación del borde de resección. Esta última técnica es la más empleada<sup>43,66,69,83,109-111</sup> y con la que se han comunicado modificaciones en la técnica de resección hasta en el 40% de los casos<sup>107</sup>. Su empleo contribuye a descartar la presencia de malignidad o de lesiones atípicas en el borde de sección<sup>69,80</sup>. La presencia de hiperplasia mucinosa o displasia leve debe considerarse un resultado negativo<sup>80,107</sup> que no debe obligar a la pancreatectomía total<sup>83,107,109</sup>, mientras que la ausencia de epitelio no debe considerarse un resultado negativo<sup>105</sup>. No se recomienda la pancreatectomía total “profiláctica” en pacientes con enfermedad limitada y bordes de resección negativos. La pancreatectomía total sólo debería

efectuarse en el caso de presencia de enfermedad (displasia o carcinoma *in situ*) en el borde de sección en pacientes jóvenes, debido al alto riesgo de recidiva<sup>43,80</sup>.

El grado de malignidad de la neoplasia es el principal factor de riesgo de recurrencia tumoral, y éste sólo puede establecerse una vez la pieza ha sido estudiada en su totalidad por el patólogo<sup>90</sup>. En caso de tumores invasivos las tasas de recidiva pueden alcanzar hasta el 70%<sup>80</sup>, normalmente en forma de metástasis hepáticas, lo que indica que la NIPM invasiva es una enfermedad sistémica debido a la presencia de micrometástasis, y no local, por lo que no se recomienda la pancreatectomía total en caso de enfermedad localizada<sup>80,107</sup>. En la NIPM no-invasiva las cifras de recurrencia son mucho más bajas, alrededor del 10-20%<sup>80,82,107</sup>, normalmente a modo de recidiva tumoral en el muñón pancreático remanente. Estas recidivas pueden ser debidas a la presencia de tejido displásico en el margen quirúrgico, a la existencia de una NIPM multifocal sincrónica en el páncreas remanente (21% de los casos)<sup>53,84,108,112,113</sup>, o al desarrollo de un tumor metacrónico por “efecto campo”<sup>77</sup>. El hecho de que algunos enfermos con NIPM no-invasiva con bordes de resección negativos presenten recidivas confirma la dificultad de delinear de forma precisa la extensión de la enfermedad tanto de forma pre como intraoperatoria<sup>77</sup>.

En resumen (tabla 2), el manejo actual<sup>35</sup> de las NIPM debe ir dirigido, de forma preoperatoria, a su diagnóstico mediante el empleo de la TAC y la ERCP/RMN-C, mientras que de forma intraoperatoria se evaluará la extensión intraductal de la enfermedad. Si la neoplasia está localizada, se efectuará pancreatectomía parcial más biopsia intraoperatoria por congelación del borde de resección. La pancreatectomía sólo se completará cuando la biopsia sea positiva. En caso de enfermedad difusa o multifocal se efectuará pancreatectomía total de inicio<sup>35</sup>. Si el estudio patológico final de la pieza evidencia enfermedad en el borde de sección se recomienda la reoperación, dado el alto porcentaje de recurrencias existente. Sólo el pequeño subgrupo de pacientes de avanzada edad o de alto riesgo quirúrgico con tumores tipo BDT < 3 cm de diámetro, localizados en el proceso uncinado, sin nódulos murales y asintomáticos, podría ser subsidiario de un tratamiento médico observacional<sup>34,75,88,105,114</sup> o incluso de una resección limitada, como la enucleación<sup>88,103</sup>.

El pronóstico de las NIPM es mejor que el del adenocarcinoma ductal clásico<sup>22</sup>, con tasas de reseccabilidad cercanas al 90%<sup>113</sup> y de supervivencia a los 5 años del 60-70%<sup>34</sup>. Cuando estas tasas son analizadas según diferentes factores pronósticos, se observan importantes diferencias. Si la NIPM es no-invasiva, la supervivencia es del 80-92% a los 5 años, mientras que se reduce hasta el 35-70% en caso de NIPM invasiva<sup>41,66,67,80</sup>. La neoplasia tipo MDT posee una supervivencia del 47% a los 5 años, frente a la del 90% comunicada para el tipo BDT<sup>50</sup>, diferencias que se relacionan con la frecuente malignidad de las formas MDT frente a las de tipo BDT<sup>50</sup>. La afectación ganglionar, presente hasta en el 23% de las formas invasivas<sup>70</sup>, es para algunos<sup>115</sup> el principal factor pronóstico, con cifras de supervivencia del 75% a los 3 años en caso de no existir afectación ganglionar, frente al 15% en caso de afectación<sup>115</sup>. Este dato ha favorecido el empleo

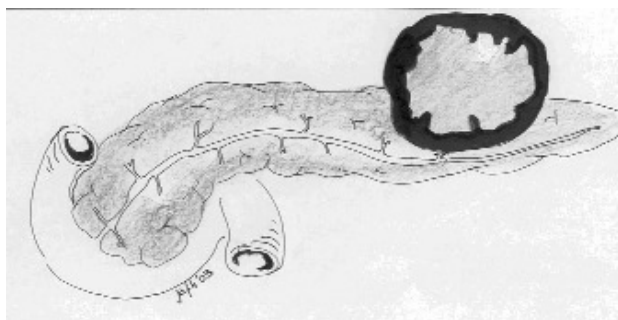


Fig. 4. Dibujo esquemático de una neoplasia solidopapilar pancreática. En la zona corporocaudal se aprecia la presencia de una masa bien definida de cápsula gruesa y contenido hiperdenso.

de la disección ganglionar extendida, sobre todo por parte de autores japoneses<sup>70,116</sup>. Otros, dada la imposibilidad de establecer de forma preoperatoria la invasividad/no-invasividad de la tumoración, recomiendan la disección ganglionar sistemática del nivel I<sup>41,70,87,88</sup>. No se conoce el impacto que estas estrategias puedan tener sobre el pronóstico de la enfermedad<sup>34</sup>.

Se desconoce cuáles son los mejores medios de vigilancia postoperatoria y cuáles las mejores estrategias para el diagnóstico temprano de las recurrencias<sup>34</sup>. La vigilancia postoperatoria debe recomendarse a aquellos pacientes a los que se les haya efectuado una pancreatometomía parcial por NIPM no invasiva con bordes de resección negativos, dado el riesgo de recurrencia existente<sup>34</sup>. Sin embargo, y debido a que la tasa de recurrencias es baja, algunos<sup>80</sup> sólo investigan la posible recurrencia, normalmente mediante TAC, en presencia de síntomas. La vigilancia no es necesaria en pacientes sometidos a una pancreatometomía total por NIPM no invasiva<sup>80</sup>. La ERCP y la TAC son recomendados por muchos<sup>87</sup> como técnicas de elección en el seguimiento de estos pacientes. Algunos autores<sup>69</sup> recomiendan el acceso directo al páncreas remanente mediante ERCP y EE, acceso facilitado por el empleo de una anastomosis pancreatogástrica<sup>69,87,111</sup>.

El papel del tratamiento adyuvante en estos pacientes es desconocido<sup>34</sup>. No existen datos que favorezcan su empleo —lo que sí ocurre en el caso del adenocarcinoma ductal—, pero diferentes centros han adoptado la política de emplearla tras la resección de formas invasivas<sup>34</sup>.

La NIPM se ha descrito asociada a otros tumores malignos en un 23-36% de los casos<sup>42,117-119</sup>. Si bien no se ha observado predilección alguna por ningún tipo tumoral<sup>42</sup>, estos datos obligan al despistaje pre y postoperatorio de los tumores más frecuentes mediante las técnicas de cribado habituales<sup>42</sup>.

#### Neoplasia quística solidopapilar o tumor de Frantz

Esta neoplasia, descrita por primera vez por Frantz en 1959<sup>120</sup>, es un tumor muy raro, del que se han descrito unos 500 casos<sup>121</sup>. Afecta en el 93% de los casos a mujeres jóvenes con una edad media de 26 años (rango: 8-60 años) y cursa de forma totalmente asintomática, por lo que su presencia es descubierta incidentalmente. A ve-

ces puede dar lugar a dolores intensos de instauración brusca secundarios a hemorragias intraquísticas, o a molestias leves relacionadas con su tamaño, pues suele tratarse de tumores grandes, de entre 3 y 18 cm de diámetro<sup>1,121-123</sup>.

Los tumores pueden localizarse a cualquier nivel en la glándula pancreática, aunque se presentan con más frecuencia en el cuerpo/cola (64%). En la TAC se describen como masas grandes bien definidas de cápsula gruesa muy vascularizada (fig. 4). El componente quístico es hiperdenso, con una característica presencia de áreas de hemorragia<sup>124,125</sup>. Son blandos y bien delimitados, con degeneración hemorrágica quística en el interior<sup>1,121</sup>.

Histológicamente se caracterizan por a) la mezcla de áreas sólidas con pseudoquistes y estructuras pseudopapilares y hemorrágicas; b) la presencia de una delicada red microvascular que forma seudorosetas que se suelen acompañar de estroma mixoide o hialinizado, y c) la presencia de células eosinófilas PAS+ o “espumosas”, que poseen un perfil inmunohistoquímico mixto mesenquimal, endocrino y epitelial<sup>1,121,126,127</sup>. Este peculiar perfil celular explica las dificultades existentes a la hora de identificar el origen de este tumor. Como posible origen de esta neoplasia se han postulado varios tipos celulares, entre los que destacan las células ductales<sup>128</sup>, acinares<sup>129</sup>, endocrinas<sup>130</sup> y pluripotenciales<sup>131</sup>. Recientemente se ha postulado que su origen pueda ser extrapancreático, posiblemente gonadal<sup>126</sup>.

El tratamiento de elección es la resección, normalmente una pancreatometomía distal<sup>21</sup>. Este tumor está considerado como de bajo grado de malignidad, y tras su resección se observan largas supervivencias<sup>121,132,133</sup>. En un 15% de los casos presenta un comportamiento clínico muy agresivo, con invasión de tejidos peripancreáticos, recurrencia local o metástasis a distancia<sup>1,121,122,126,134-136</sup>. Sin embargo, incluso en estos casos, el pronóstico es excelente<sup>137</sup>.

#### Otros tumores quísticos del páncreas

Los tumores neuroendocrinos quísticos suponen entre el 3 y el 5% de los tumores quísticos del páncreas<sup>138</sup>, e incluyen tanto los que lo eran desde un primer momento como los que, tras necrosis, han sufrido una degeneración quística<sup>5,8,139</sup>. Se calcula que un tercio de los tumores de los islotes son quísticos<sup>140</sup>. Se suelen localizar en el cuerpo/cola pancreáticos y afectan a pacientes entre 50 y 60 años, sin predominancia de sexo. Un tercio de estos tumores son funcionales, normalmente insulinomas o gastrinomas<sup>14</sup>, y sólo un tercio son malignos<sup>140</sup>. Clínicamente se manifiestan como dolor abdominal y masa, y en el caso de los funcionales, clínica secundaria a la hiperproducción hormonal<sup>140,141</sup>, por lo que se suelen diagnosticar más precozmente. Radiológicamente son masas quísticas que presentan áreas sólidas con frecuentes imágenes de hemorragia y necrosis<sup>140,141</sup>.

El adenocarcinoma colóide es en realidad una variedad del adenocarcinoma ductal de páncreas caracterizada por una producción masiva de mucina que le da una apariencia quística<sup>142,143</sup>. Su pronóstico es idéntico al del adenocarcinoma ductal clásico<sup>144</sup>.

Las lesiones congénitas del páncreas incluyen: a) los quistes epiteliales múltiples, muy raros y benignos y que, aunque pueden descubrirse de forma accidental en adultos sin patología pancreática alguna<sup>144,145</sup>, se relacionan con la enfermedad de Von Hippel-Lindau –en la que pueden verse hasta en un 72% de los casos<sup>144,146</sup>–, con la enfermedad poliquística renal<sup>144,147</sup> y con la fibrosis quística<sup>144,148</sup>, y b) los quistes epiteliales solitarios, que pueden ser<sup>144,149,150</sup> verdaderos, típicos de los niños y secundarios a un desarrollo anómalo de los conductos pancreáticos, o linfoepiteliales. Estos últimos son raros y se localizan en cuerpo/cola pancreáticos. Parecen derivar de tejido pancreático ectópico localizado en un ganglio peripancreático que, por irritación crónica, sufre una metaplasia escamosa con producción masiva de queratina que proporciona su típico aspecto quístico al tumor<sup>14,151,152</sup>.

El linfoma pancreático, normalmente un linfoma no-Hodgkin, no es una lesión quística, pero debido a la homogeneidad celular que posee y a la ausencia de septos y tabiques que presenta puede dar, ocasionalmente, la imagen de lesión quística<sup>14</sup>.

Las metástasis pancreáticas quísticas proceden de diferentes tumores, y entre ellas destacan, por su frecuencia, las de origen ovárico<sup>14</sup>.

El linfangioma pancreático es una lesión bien definida y multilocular, de cápsula hipervasculada, cuyo diagnóstico diferencial respecto de otras lesiones quísticas es muy difícil<sup>14</sup>.

Finalmente hay que recordar que la mayoría de los tumores pancreáticos pueden tener un aspecto quístico debido a la presencia de necrosis central, destacando sobre todo el tumor de células gigantes, en su variedad osteoclastoma-like, y el leiomiomasarcoma<sup>144</sup>.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de estos tumores es de gran importancia y debe hacerse en dos fases: una primera en donde los tumores quísticos deben ser diferenciados de los pseudoquistes –no sólo por su diferente tratamiento sino también por su diferente pronóstico–, y una segunda en donde se deben diferenciar los tumores quísticos serosos, de comportamiento benigno, de los mucinosos, de carácter premaligno y que precisan tratamiento quirúrgico<sup>1-3,8</sup>.

El diagnóstico diferencial entre quiste y pseudoquiste pancreático se basa, desde el punto de vista clínico, en que los pseudoquistes aparecen tras un episodio obvio de pancreatitis aguda o traumatismo, o en el seno de una pancreatitis crónica, mientras que los quistes no poseen antecedentes clínicos de interés, son más frecuentes en mujeres y poseen síntomas inespecíficos de largo tiempo de evolución, o bien son asintomáticos. La confusión suele aparecer en caso de que la lesión quística sea una NIPM, pues se suele presentar con síntomas sugestivos de pancreatitis aguda o crónica; cuando la lesión quística se descubre inmediatamente tras un episodio de pancreatitis aguda, normalmente es la causa y no la consecuencia de esa pancreatitis<sup>1-3,8</sup>.

Desde el punto de vista radiológico, la ecografía y la TAC permiten diferenciar fácilmente los pseudoquistes de

los tumores quísticos. Así, los primeros son uniloculados, sin componentes sólidos ni septos, presentando rara vez calcificaciones que se localizan a nivel de parénquima pancreático y no en la pared quística, mientras que los tumores quísticos son multiloculados, con septos, proyecciones papilares o nodulares y calcificaciones quísticas<sup>2,12,13</sup>. En casos atípicos pueden ser de ayuda los datos proporcionados por la EE<sup>154</sup> –que aporta más y mejor información respecto de la estructura de la lesión–, por la ERCP o por la RMN-C<sup>155</sup>. Estas últimas permitirán demostrar la existencia de comunicaciones entre el Wirsung y el pseudoquiste –que se observa en dos tercios de los casos–, comunicación que no existe en los tumores quísticos, excepto en la variante NIPM<sup>8</sup>. Las neoplasias serosas y mucinosas suelen provocar, por el contrario, desplazamientos y obstrucciones ductales<sup>12,13</sup>. Se considera que cualquier lesión quística comunicada con el Wirsung, en el contexto clínico apropiado, es una NIPM hasta que se demuestre lo contrario<sup>76</sup>. En la NIPM, la presencia de una papila abultada por donde mana moco, junto a un Wirsung dilatado con múltiples defectos de repleción secundarios al moco y a las papilas, darán la clave diagnóstica<sup>2</sup>.

A pesar de los esfuerzos que pudieran hacerse de cara al diagnóstico diferencial, aproximadamente un tercio de los tumores quísticos son inicialmente etiquetados como pseudoquistes<sup>1-3,5,6</sup>, y hasta un 10% son tratados mediante quistoenterostomía<sup>21,156</sup>.

El diagnóstico diferencial entre el cistoadenoma seroso y las neoplasias quísticas mucinosas es muy difícil, puesto que no existen datos clínicos diferenciales. Desde el punto de vista radiológico, la ecografía y la TAC pueden revelar el aspecto esponjoso de las formas serosas e incluso la presencia patognomónica de la calcificación central (tabla 3). La EE es de gran utilidad no sólo al describir de forma detallada la arquitectura tumoral, sino al permitir la toma de muestras del líquido intraquístico para su análisis<sup>12,13,97,155</sup>.

Uno de los mayores problemas que el clínico puede encontrar radica en establecer el diagnóstico diferencial entre las NIPM y entidades tales como la pancreatitis crónica, la neoplasia quística mucinosa, las neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN) y las neoplasias intraductales papilares oncocíticas (NIPO)<sup>46</sup>. Respecto de la pancreatitis crónica, estos pacientes son más jóvenes y poseen historia previa de ingesta alcohólica, con lesiones típicamente calcificadas, lo que no ocurre en la NIPM. El diagnóstico diferencial respecto a la pancreatitis crónica no calcificada es muy difícil<sup>37,82</sup>. La presencia de nódulos murales o de una papila abombada con moco afianzan el diagnóstico de NIPM<sup>46</sup>. Respecto a las neoplasias quísticas mucinosas, el diagnóstico diferencial es difícil, pues ambas entidades, incluidas anteriormente en un mismo grupo<sup>37</sup>, se originan a partir de células ductales y poseen tanto mucina como papilas<sup>37</sup>. La diferenciación suele establecerse en base a la edad, el sexo, la localización, la presencia o no de comunicación con el sistema ductal y la presencia o no de estroma tipo ovárico (tabla 3)<sup>37,38,105,113</sup>. Respecto de las PanIN, la NIPM debe considerarse como una forma de displasia epitelial formadora de masa, al igual que un adenoma vellosos en el colon, mientras que la PanIN es una forma de displasia epitelial

TABLA 3. Características de las neoplasias quísticas del páncreas

	Cistoadenoma seroso	Neoplasia quística mucinosa	NIPM
Sexo	> 80% mujeres	> 80% mujeres	> 50% hombres
Presentación clínica	Asintomático (+++)	Asintomático (+)	Pancreatitis aguda y crónica
Localización	Cuerpo y cola	Cuerpo y cola	Cabeza
TAC			
Septos	Sí	Sí	No
Calcificaciones	Sí, centrales	Sí, periféricas	No
ERCP			
Desplazamiento ductal	Sí	Sí	No
Dilatación ductal	No	No	Sí
Defectos de repleción	No	No	Sí
Comunicación ductal	No	No	Sí
Ampolla patológica	No	No	Sí
Potencial maligno	No	Sí	Sí
Tratamiento	Observación	Resección	Resección

NIPM: neoplasia intraductal papilar mucinosa

de carácter microscópico de diferente mecanismo patogénico<sup>40,157,158</sup>. Finalmente, las NIPO son un tipo de neoplasia intraductal muy semejante a la NIPM pero caracterizada por la presencia de un componente oncocítico típico<sup>40,158</sup>.

El diagnóstico diferencial entre los diferentes tumores quísticos, e incluso entre neoplasia quística y pseudoquistes, puede establecerse gracias al análisis preoperatorio, mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), del líquido intraquístico, al empleo de marcadores tumorales séricos y a la biopsia intraoperatoria.

El análisis del líquido intraquístico está indicado<sup>2</sup> cuando: a) el tratamiento va a ser meramente observacional y por ello deba afianzarse el diagnóstico; b) no se puede diferenciar entre pseudoquiste y tumor quístico, y c) el paciente es de alto riesgo quirúrgico y deba asegurarse la naturaleza mucinosa del tumor para proceder a la intervención quirúrgica. Este análisis debe incluir los niveles de amilasas y sus isoenzimas, viscosidad, marcadores tumorales como el CEA y la citología<sup>96</sup>. Niveles normales o bajos de amilasas permiten descartar el pseudoquiste, que suele poseer niveles muy altos a expensas de la isoenzima P2; niveles altos de CEA descartan el cistoadenoma seroso; niveles altos de otros marcadores, como el CA 72-4, el MCA (*mucin-like carcinoma-associated antigen*) o el CA 15-3, indican un proceso maligno, normalmente un cistoadenocarcinoma mucinoso; finalmente, la presencia de epitelio indica tumor, pero su ausencia no lo descarta<sup>2</sup>.

TABLA 4. Resultados del análisis del líquido intraquístico de los tumores quísticos del páncreas

	Seudoquiste	Cistoadenoma seroso	Neoplasia quística mucinosa
Amilasa	↑↑↑	↓	↓
CEA	↓	↓	↑↑↑*
Viscosidad	↓	↓	↑
Mucina	Negativa	Negativa	Positiva
Citología	Células inflamatorias	Células ricas en glucógeno	Células mucinosas

\*Normalmente > 250 ng/ml

Respecto del diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos tumorales, la presencia de bajos niveles de amilasa y CEA (< 5 ng/ml), la baja viscosidad y la presencia de células cuboideas PAS+ en ausencia de mucina o células productoras de mucina favorecen el diagnóstico de cistoadenoma seroso. Por contra, niveles bajos de amilasa pero altos de CEA (< 250 ng/ml), junto a alta viscosidad y presencia de mucina y células productoras de mucina, son datos típicos de las neoplasias mucinosas. Dado que la NIPM comunica con el Wirsung, esta variante mucinosa suele tener niveles altos de amilasa y bajos de CEA (tabla 4)<sup>3</sup>.

Aunque ocasionalmente se ha informado de la utilidad de los marcadores tumorales séricos, los CEA, CA 19,9, CA 125, elastasa 1 y CA 72-4 no son considerados de utilidad a la hora de establecer el diagnóstico de neoplasia quística pancreática<sup>21,159</sup>.

La biopsia intraoperatoria de una lesión neoplásica no posee valor alguno y sólo debe usarse en caso de irreversibilidad, para así confirmar el diagnóstico, o cuando se precise una resección muy agresiva en un paciente de alto riesgo. Fuera de estas situaciones, la biopsia no cambia la indicación de la resección y, además, posee un elevado porcentaje de errores debido a la frecuente desnudación epitelial existente y al hecho de la coexistencia de diferentes tipos epiteliales en una misma lesión<sup>21,23,156</sup>. Finalmente debe comentarse que el empleo de la ecografía laparoscópica junto a la biopsia de la pared quística más análisis del líquido intraquístico se ha postulado recientemente como una técnica de gran valor en el diagnóstico diferencial de estas lesiones, aun a pesar de su marcado carácter invasivo<sup>160</sup>.

### Bibliografía

1. Klöppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatology* 2001;1: 648-55.
2. Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2001;1:641-7.
3. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas. Benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am* 2001;3:497-509.
4. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernández-del Castillo C. Ten year experience with 733 pancreatic resections:



- Changing indications, older patients and decreasing length of hospitalizations. *Arch Surg* 2001;136:391-8.
5. Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995;75:1001-6.
  6. Le Borgne J, de Calan L, Partensky, y la Asociación Francesa de Cirugía. Cystoadenomas and cystoadenocarcinomas of the pancreas: A multiinstitutional retrospective study. *Ann Surg* 1999;230:152-61.
  7. Ooi LLPJ, Ho GH, Chew SP, Low CH, Soo KC. Cystic tumors of the pancreas: A diagnostic dilemma. *Aust NZJ Surg* 1998;68:844-6.
  8. Gasslander T, Arnelo U, Albiin N, Permert J. Cystic tumors of the pancreas. *Dig Dis* 2001;19:57-62.
  9. Alpert LC, Truong LD, Bossart MI, et al. Microcystic adenoma (serous cystoadenoma) of the pancreas. A study of 14 patients with immunohistochemical and electron-microscopic correlation. *Am J Surg Pathol* 1988;12:251-63.
  10. Brugge WR. Cystic lesions of the pancreas. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2002;5:325-30.
  11. Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV, Sarr MG, Weaver AL. The spectrum of serous cystoadenoma of the pancreas. Clinical, pathological and surgical aspects. *Ann Surg* 1992;215:132-9.
  12. Cem Balci N, Semelca RC. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. *Eur J Radiol* 2001;38:113-9.
  13. Megibow AJ, Lombardo FP, Guarise A, Carbognin G, Scholes J, Rofsky NM, et al. Cystic pancreatic masses: cross-sectional imaging observations and serial follow-up. *Abdom Imaging* 2001;26:640-7.
  14. Hammond N, Miller FH, Sica GT, Gore RM. Imaging of cystic diseases of the pancreas. *Radiol Clin N Am* 2002;40:1243-62.
  15. Buck JL, Hayes WS. From the archives of the AFIP. Microcystic adenoma of the pancreas. *Radiographics* 1990;10:313-22.
  16. Compagno J, Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystoadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1978;69:289-98.
  17. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystoadenoma: wait for symptoms and see at imaging or viceversa? *World J Surg* 2003;27:319-23.
  18. George DH, Murphy F, Michalsky R. Serous cystoadenocarcinomas of the pancreas: a new entity? *Am J Surg Pathol* 1989;13:61-6.
  19. Balcom IV JH, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic lesions in the pancreas: When to watch, when to resect. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:152-8.
  20. Sheehan M, Latona C, Aranha G, Pickleman J. The increasing problem of unusual pancreatic tumors. *Arch Surg* 2000;135:644-50.
  21. Box GJ, Douglas HO. Management of cystic neoplasms of the pancreas. *Am Surg* 2000;66:495-501.
  22. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002;26(4).
  23. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystoadenocarcinoma and cystoadenoma): a clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 1978;69:573-80.
  24. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 2000;231:205-12.
  25. Remine SC, Frey D, Rossi RL. Cystic neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 1987;122:443-6.
  26. Talamini MA, Fishman EK, Hruban RH, Pitt HA. Cystic neoplasms. En: *Hepatobiliary and pancreatic disease. The team approach to management*. Boston: Little, Brown and Company, 1995; p. 451-61.
  27. De Calan L, Levrard H, Hennem H. Pancreatic cystoadenoma and cystoadenocarcinoma: Diagnostic value of preoperative morphological investigations. *Eur J Surg* 1995;161:35-30.
  28. Brenin DR, Talamonti MS, Yang EY. Cystic neoplasm of the pancreas. A clinico-pathological study including DNA flow cytometry. *Arch Surg* 1995;130:1048-54.
  29. Fernández-del-Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995;75:1001-16.
  30. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1320-7.
  31. Talamini MA, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL, Pitt HA. Cystoadenomas of the pancreas. Is enucleation an adequate operation? *Ann Surg* 1998;227:896-903.
  32. Le Borgne J, Bogomoletz WV, Vilgrain V. Les cystoadénomes mucineux. Les cystoadénocarcinomes. En: Le Borgne J, et al. *Les tumeurs kistiques du pancréas*. Paris: Arnette, 1997; p. 47-89.
  33. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA. Six hundred fifty consecutive pancreatoduodenectomies in the 1990's. Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-60.
  34. Yeo CJ. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Adv Surg* 2002;36:15-38.
  35. Chari ST. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2002;5:339-44.
  36. Ohhashi KM, Maruyama M. Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc* 1982;20:348-51.
  37. Farrell JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;55:701-14.
  38. Yamaguchi K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: a historical review of the nomenclature and recent controversy. *Pancreas* 2001;23:12-9.
  39. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. En: *World Health Organization International Classification of Tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer, 1996; p. 11-20.
  40. Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics. *J Gastrointest Surg* 2002;6:656-9.
  41. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio, Donahue CA, Hruban RH, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 2001;243:313-22.
  42. McDonald JM, Williard W, Mais D, Beitler A. The incidence of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Curr Surg* 2000;57:610-4.
  43. Rivera JA, Fernández-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Lewandrowsky KB, Rattner DW, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997;225:637-46.
  44. Agostini S, Choux R, Payan MJ. Mucinous pancreatic duct ectasia in the body of the pancreas. *Radiology* 1989;170:815-6.
  45. Longnecker DS. Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:1973-80.
  46. Taouli B, Vilgrain V, O'Toole D, Vullierme MP, Terris B, Menu Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Features with multimodality imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:223-31.
  47. Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996;39:457-64.
  48. Uehara H, Nakaizumi A, Lishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Okuda S, et al. Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1994;74:826-33.
  49. Kuroda A. recent progress in clinicopathology of pancreatic tumors. *J Biliary Tract Pancreas*. 1988;9:1459-70.
  50. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Take-da K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes. Differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg* 1999;134:1131-6.
  51. Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, et al. Pattern of recurrence after resection for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *World J Surg* 1998;22:874-8.
  52. Procacci C, Megibow Aj, Carbognin G, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: a pictorial essay. *Radiographics* 1999;19:1447-63.
  53. Yamada M, Kozuka S, Yamao K, Nakazawa S, Naitoh Y, Tsukamoto A. Mucin-producing tumor of the pancreas. *Cancer* 1991;68:159-68.
  54. Itoh S, Ishiguchi T, Ishigaki T, Sakuma S, Maruyama K, Senda K. Mucin-producing tumor: CT findings and histologic correlation. *Radiology* 1992;183:81-6.
  55. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: a unique clinical entity. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1619-25.

56. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol* 1993;88:564-9.
57. Itai Y, Kobuko T, Atomi Y, Kuroda A, et al. Mucin-hypersecreting carcinoma of the pancreas. *Radiology* 1987;165:51-5.
58. Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A. Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. *Surgery* 1997;122:617-25.
59. Rickaert F, Cremer M, Devière J, et al. Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 1991;101:512-9.
60. Tenner S, Carr-Locke DL, Naks PA, et al. Intraductal mucin-producing neoplasm "mucinous ductal ectasia": endoscopic recognition and management. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2548-54.
61. Itai Y, Ohashi K, Nagai H, et al. "Ductoectatic" mucinous cystoadenoma and cystoadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology* 1986;161:697-700.
62. Nickl NJ, Lawson JM, Cotton PB. Mucinous pancreatic tumors: ERCP findings. *Gastrointest Endosc* 1991;37:133-8.
63. Bastid C, Bernard JP, Sarles H, et al. Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:15-22.
64. Traverso LW. Surgical treatment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. The aggressive approach. *J Gastrointest Surg* 2002;6:662-3.
65. Volkan Adsay N, Conlon KC, Zee SY, Bertennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. An analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002;94:62-77.
66. Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA, Korazek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 1998;175:426-32.
67. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001;88:376-81.
68. Longnecker DS, Hubran RH, Kloppel G. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. En: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000; p. 237-40.
69. Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. The role of routine frozen section of the surgical margin, intraoperative endoscopic staged biopsies of the wirsung duct, and pancreaticogastric anastomosis. *Arch Surg* 2001;136:1256-62.
70. Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998;228:685-91.
71. Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: diagnosis, treatment et prognostic. *Ann Chir* 1999;53:598-604.
72. Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1372-7.
73. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern KE. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:1-23.
74. Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Adsay NV, Wiletnz RE, Argani P, Sohn TA, et al. Dpc-4 protein is expressed in virtually all human intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with conventional ductal adenocarcinomas. *Am J Pathol* 2000;157:755-61.
75. Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, Nagata K, Sakoda K, Takao S, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumor by mucin expression: its relationship with potential for malignancy. *J Pathol* 2000;197:201-10.
76. Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Korazek RA, Traverso LW. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:12-9.
77. Pearson RK, Clain JE, Longnecker DS, Reber HA. Intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT): American Pancreatic Association clinical symposium. *Pancreas* 2002;25:217-21.
78. Barbe L, Ponsot P, Vilgrain V. Tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses pancréatiques. Aspects cliniques et morphologiques chez 30 patients. *Gastroentérol Clin Biol* 1997;21:278-86.
79. Casado OA, Gallardo DH, González EM. Intraductal papillary-mucinous tumors: an entity which is infrequent and difficult to diagnose. *Hepatogastroenterology* 2000;47:275-84.
80. Chari S, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-7.
81. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas. New concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1996;43:692-709.
82. Zamora C, Sahel J, Garcia D, Heyries L, Bernard JP, Bastid C, et al. Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: Report of a case series and review of literature. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1441-7.
83. Loftus EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: Clinicopathologic features, outcome and nomenclature. *Gastroenterology* 1996;110:1909-18.
84. Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas: Assessing the grade of malignancy preoperatively. *Am J Surg* 1996;171:427-31.
85. Madura JA, Wiebke EA, Howard TJ. Mucin-hypersecreting intraductal neoplasms of the pancreas: a precursor to cystic pancreatic malignancy. *Surgery* 1997;122:786-93.
86. Lewandrowsky KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warsaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinomas. *Ann Surg* 1993;217:41-7.
87. Fernández de Bobadilla L, Die J, Martínez E, Sanjuambenito A, Fernández J, Losa N, et al. Neoplasia papilar intraductal mucinosa de páncreas: actitud diagnóstica y terapéutica. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:597-600.
88. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, et al. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:261-5.
89. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Konfo F, Kato K. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002;122:34-43.
90. Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery* 2002;132:80-5.
91. Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Horooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2038-41.
92. Inui K, Nakazawa S, Yoshino J, Okushima K, Nakamura Y. Endoluminal ultrasonography of pancreatic diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:771-81.
93. Atia GN, Brown RD, Alrashid A, Halline AG, Helton S, Venu RP. The role of pancreatoscopy in the preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:175-9.
94. Brugge W. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Pancreatology* 2001;1:637-40.
95. Sedlak R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersma MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002;56:543-7.
96. Van Dam J. EUS in cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:S91-3.
97. Hernández LV, Mishra G, Forsmark C, Draganov PV, Petersen JM, Hochwald SN, et al. Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. *Pancreas* 2002;25:222-8.
98. Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Helical CT with histopathological correlation. *Radiology* 2000;217:757-64.
99. Tada M, Omata M, Ohto M. Ras gene mutation in intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer* 1991;67:634-7.
100. Yanagisawa A, Kato Y, Ohtake K, Kitigawa T, Ohhashi K, Hori M, et al. C-Ki-Ras point mutations in ductoectatic-type mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:1057-60.
101. Kondo H, Sugano K, Fukayama N, Hosokawa K, Ohkura H, Ohtsu A, et al. Detection of k-ras mutations at codon 12 in the pancreatic

- juice of patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 1997;79:900-5.
102. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001;234:675-80.
  103. Bernard P, Scoazec JY, Joubert M, Kahn X, Le Borgne J, Berger F, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. Predictive criteria of malignancy according to pathological examination of 53 cases. *Arch Surg* 2002;137:1274-8.
  104. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Harada N, Sumii T, Takashima M, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1429-34.
  105. Fernández-del Castillo C. Surgical treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. The conservative approach. *J Gastrointest Surg* 2002;6:660-1.
  106. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:42-9.
  107. Paye F, Sauvanet A, Terris B, Ponsot P, Vilgrain V, Hammel P, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination. *Surgery* 2000;127:536-44.
  108. Kaneko T, Nakao A, Nomoto S. Intraoperative pancreatoscopy with the ultrathin pancreatoscope for mucin-producing tumors of the pancreas. *Arch Surg* 1998;133:263-7.
  109. Van de Stadt J, Closset J, Gelin M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies [letter]. *Ann Surg* 1999;230:828-9.
  110. Navarro F, Michel J, Bauret P, Ramos J, Blanc P, Fabre JM, et al. Management of intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. *Eur J Surg* 1999;165:43-8.
  111. Le Borgne J, de Calan L, Paternsky C. Les tumeurs kystiques du pancréas. En: *Monographies de l'Association Française de Chirurgie*. Paris, France: Arnette, 1997; p. 91-107.
  112. Shyr YM, Su CH, Tsay SH. Mucin-producing neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 1996;223:141-6.
  113. Furukawa T, Chiba R, Kobari M, Matsumo S, Nagura H, Takahashi T. Varying grades of epithelial atypia in the pancreatic ducts of humans: classification based on morphometry and multivariate analysis and correlated with positive reaction of carcinoembryonic antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:227-34.
  114. Nakagohri T, Kenmochi T, Kainuma O, Tokoro Y, Asano T. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Surg* 1999;178:344-7.
  115. Maire F, Hammel P, Terris P, Paye F, Scoazec J-Y, Cellier C, et al. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:1717-22.
  116. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;77:640-5.
  117. Raimondo M, Tachibana I, Urrutia R, Burgart LJ, DiMagno EP. Invasive cancer and survival of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2553-8.
  118. Sugiyama M, Atomi Y. Extrapancratic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-3.
  119. Jiang ZL, Satoh K, Moriizumi S. An analysis of the diseases associated with mucin-producing tumors of the pancreas. *J Jpn Pancreas Soc* 1996;11:289-92.
  120. Frantz VK. Tumors of the pancreas. En: *Atlas of tumor pathology*. Section 7, Fasc. 27&28. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1959; p. 32-3.
  121. Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: Clinicopathologic features in eight patients from Hong-Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999;23:1045-50.
  122. Uchimi K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Matsunaga A. Solid cystic tumor of the pancreas: report of six cases and a review of the Japanese literature. *J Gastroenterology* 2002;37:972-80.
  123. Lee WJ, Park YT, Choi JS, Chi HS, Kim BR. Solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Yonsei Med J* 1996;37:131-41.
  124. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: Imaging-pathology correlation on 56 cases. *Radiology* 1996;199:707-11.
  125. Savci G, Kilicirgay S, Sivri Z, Parlak M, Tuncel E. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: CT and MR findings. *Eur Radiol* 1996;6:86-8.
  126. Koshmal M, Seada LS, Jänig U, Harms D, Klöppel G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Its origin revisited. *Virchows Arch* 2000;436:473-80.
  127. Pettinato G, Di Vicio D, Manivel JC, Pambuccian SE, Somma P, In-sabato L. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: A neoplasm with distinct and highly characteristic cytological features. *Diagn Cytopathol* 2002;27:325-34.
  128. Compagno J, Oertel JE, Krezmar M. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, probably of small duct origin: A clinicopathologic study of 52 cases. *Lab Invest* 1979;40:248-9.
  129. Lieber MR, Lack EE, Roberts JR Jr, Merino MJ, Patterson K, Restrepo C, et al. Solid and papillary neoplasms of the pancreas. An ultrastructural and immunocytochemical study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:85-93.
  130. von Herbay A, Sieg B, Otto HF. Solid-cystic tumour of the pancreas. An endocrine neoplasm? *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;416:535-8.
  131. Todani T, Shimada K, Watanabe Y, Toki A, Fujii T, Urushihara N. Frantz's tumor: A papillary an cystic tumor of the pancreas in girls. *J Pediatr Surg* 1998;23:116-21.
  132. Kaufman SL, Reddick RL, Stiegel M, Wild RE, Thomas ZG Jr. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a curable pancreatic tumor. *World J Surg* 1986;10:851-9.
  133. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thonford NR, Howard JM. 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.
  134. Mendelsohn G. Papillary cystic tumor of the pancreas. An enigma. *Am J Clin Pathol* 1992;98:476-7.
  135. Pasquiou C, Scoazec JY, Gentil-Perret A, Taniere P, Ranchere-Vince D, Partensky C, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Pathology report of 13 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:207-14.
  136. Muller-Hocker J, Zietz CH, Sendelhofert A. Deregulated expression of cell cycle-associated proteins in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Mod Pathol* 2001;14:47-53.
  137. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the pancreas. En: *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, Fasc. 20. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997; p. 120-44.
  138. Abrendt SA, Komorowsky RA, Demerue MJ, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible? *J Gastrointest Surg* 2002;6:66-74.
  139. Davtyan H, Nieberg R, Reber HA. Pancreatic cystic endocrine neoplasm. *Pancreas* 1990;5:230-3.
  140. Buetow PC, Parrion TV, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Ros PR, Dachman AH, et al. Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *Am J Radiol* 1995;165:1175-9.
  141. Sohaib SAA, Reznick RH, Healy JL, Besser GM. Cystic islet cell tumors of the pancreas. *Am J Radiol* 1998;170:217.
  142. Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, Abrams J, Weaver D, Conlon KC, et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Ann J Surg Pathol* 2001;25:26-42.
  143. Whang EE, Danial T, Dunn JC, Ashley SW, Reber HA, Lewin TJ, et al. The spectrum of mucin-producing adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2000;21:147-51.
  144. Demos TC, Posniak HV, Harmath C, Olson MC, Aranha G. Cystic lesions of the pancreas. *AJR* 2002;179:1375-8.
  145. Bergin D, Ho LM, Jowell PS, Pappas TN, Paulson EK. Simple pancreatic cysts: CT and endosonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:837-40.
  146. Levine E, Collins DL, Horton WA, Schimke RN. CT screening of the abdomen in von Hippel-Lindau disease. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:505-10.
  147. Shirkhoda A, Mittelstaedt CA. Demonstration of pancreatic cysts in adult polycystic disease by computed tomography and ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 1978;131:1074-6.

148. Ros PR, Hamrick-Turner JE, Chiechi MV, Ros LH, Gallego P, Burton SS. Cystic masses of the pancreas. *Radiographics* 1992;12: 673-86.
149. Tanno S, Obara T, Izawa T, Sasaki A, Fujii T, Nishino N, et al. Solitary true cyst of the pancreas in two adults: analysis of cyst fluid and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1972-5.
150. Howard JM. Cystic neoplasms and true cysts of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1989;69:651-65.
151. Goodman P, Kumar D, Balachandran S. Lymphoepithelial cyst of the pancreas. *Abdom Imaging* 1994;19:157-9.
152. Volkan-Adsay N, Hasteh F, Cheng JD, Bejarano PA, Lauwers GY, Batts KP, et al. Lymphoepithelial cysts of the pancreas: a report of 12 cases and a review of the literature. *Mod Pathol* 2002;15:492-501.
153. Pandolfo I, Scribano E, Gaeta M, Fiumara F, Longo M. Cystic lymphangioma of the pancreas: CT demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:209-10.
154. Brugge WR. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Pancreatol* 2001;1:637-40.
155. Megibow AJ, Lavelle MT, Rofsky NM. Cystic tumors of the pancreas. The radiologist. *Surg Clin N Am* 2001;81:489-95.
156. Warshaw A, Compton C, Lewandrowski K, Cardeñosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990;212:432-45.
157. Adsay NV, Meratti K, Andea A, Sarkar F, Hruban RH, Wilentz RE, et al. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential MUC1 and MUC2 expression supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol* 2002.
158. Adsay NV, Adair CF, Heffess CS, Klimstra DS. Intraductal oncocytic papillary neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1996;20:980-94.
159. Warshaw AL, Fernández-del Castillo C, Rattner D. Pancreatic cysts, pseudocysts, and fistulas. En: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. *Maingot's abdominal operations*, 10th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997; p. 1917-40.
160. Schatter PP, Avni Y, Gvirtz G, Rosen A, Czerniak A. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasound on the management of pancreatic cystic lesions. *Arch Surg* 2000;135:260-4.