

Tumor mucinoso papilar intraductal del páncreas: una entidad más desconocida que infrecuente

G. Fernández-Esparrach, M. Pellisé y A. Ginès

Unitat d'Endoscòpia Digestiva. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros casos de tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI) de páncreas descritos en 1982 por Ohashi et al¹, el interés por este tumor pancreático tan poco común ha ido en aumento. La aparición de nuevas técnicas de imagen no invasivas que permiten obtener imágenes de gran resolución del parénquima y los conductos pancreáticos ha contribuido a que esta entidad sea reconocida cada vez con mayor frecuencia^{2,3}. El diagnóstico diferencial de los TMPI con la pancreatitis crónica obstructiva, los tumores quísticos mucinosos del páncreas o el adenocarcinoma es a menudo difícil. Por otra parte, los TMPI son lesiones malignas o premalignas, por lo que el hecho de hacer un diagnóstico preoperatorio correcto tiene un gran impacto clínico tanto sobre el pronóstico como en la decisión terapéutica. Es por este motivo que muchos de los estudios más recientes sobre esta entidad se han centrado, en primer lugar, en la descripción de las características morfológicas que hacen pensar en el diagnóstico y, en segundo término, en la caracterización de los signos sospechosos de degeneración neoplásica.

El objetivo de esta revisión es describir las características histológicas, clínicas y morfológicas de estos tumores, dedicando especial atención a los métodos diagnósticos de que disponemos en la actualidad, a las posibilidades diagnósticas de cada uno de ellos y a la descripción de las características que permiten hacer pensar en un diagnóstico preoperatorio de malignidad.

DEFINICIÓN

La definición de TMPI del páncreas ha sido durante mucho tiempo el primero de los problemas en relación con

esta entidad, puesto que ha existido gran confusión tanto en lo referente a la nomenclatura como al tipo de lesiones que incluye. Afortunadamente, en la actualidad existe consenso en ambos aspectos. Así, los TMPI del páncreas se definen como un conjunto de tumores pancreáticos ductales que se caracterizan por una dilatación segmentaria o difusa de los ductos pancreáticos con crecimiento papilar intraductal y abundante secreción de moco. Como se ha comentado, desde los primeros casos descritos por Ohashi et al¹, estos tumores han recibido una gran variedad de nombres (tabla I), lo que ha contribuido a crear una cierta confusión alrededor de esta entidad. En 1996 la Organización Mundial de la Salud estableció una nueva nomenclatura para los tumores pancreáticos según la cual los términos «tumor productor de mucina» o «ectasia mucinosa intraductal» deben reemplazarse por el término «neoplasia o tumor mucinoso papilar intraductal»⁴ ya que constituyen una entidad clínica única que, además, debe diferenciarse de los tumores quísticos mucinosos del páncreas⁵⁻¹⁰.

EPIDEMIOLOGÍA Y ALTERACIONES GENÉTICAS

A pesar de que en los últimos años los TMPI se han diagnosticado con mayor frecuencia (probablemente por existir un mayor índice de sospecha), este grupo de lesiones representa sólo un 10% de los tumores secretores de mucina y un 1% de todos los cánceres de páncreas¹¹.

Contrariamente a otras neoplasias del páncreas, estos tumores se localizan con mayor frecuencia en la cabeza del páncreas y alcanzan la máxima prevalencia en varones en la sexta década de la vida.

Los TMPI son lesiones premalignas y hasta un 50% presenta carcinoma invasivo y un 75% displasia grave/carcinoma *in situ* en el momento de la intervención¹²⁻¹⁴. Existe una secuencia hiperplasia-adenoma-carcinoma cuya historia natural se desconoce, pero se sabe que su progresión es extremadamente lenta.

Existen pocos datos acerca de las alteraciones genéticas en los TMPI, pero la mutación del gen *K-ras* podría ser

Correspondencia: Dra. A. Ginès.
Unitat d'Endoscòpia Digestiva. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: magines@medicina.ub.es

Recibido el 4-2-2003; aceptado para su publicación el 4-2-2003.

importante en la transformación del epitelio normal a carcinoma invasivo, como lo demuestra el hecho de que la frecuencia de esta mutación sea mayor en los casos de displasia de alto grado-carcinoma *in situ* y en los carcinomas. Así, la proporción de TMPI con mutación del gen *K-ras* aumenta progresivamente con la secuencia epitelio normal e hiperplasia papilar/displasia leve/displasia grave-carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo (el 17, el 29 y el 57%, respectivamente)^{15,16}. Otro gen que se ha implicado en la tumorigénesis del carcinoma de páncreas es el gen supresor *DPC4*. A diferencia del adenocarcinoma ductal de páncreas, en el que el *DPC4* se encuentra inactivado en más de la mitad de los casos, la expresión de este gen está presente en la mayoría de los TMPI, lo que indicaría una diferencia fundamental en la carcinogénesis de estos tumores que quizá explicaría el curso más benigno de los TMPI¹⁷.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Según su aspecto microscópico, los TMPI del páncreas se clasifican en dos tipos. El primer patrón microscópico es la ectasia ductal mucinosa, que consiste en una hiperplasia mucinosa que ocasiona una obstrucción sintomática de los conductos pancreáticos debido a la hipersecreción de moco. Este fenómeno tiene lugar en los conductos pancreáticos secundarios de forma que en las áreas de producción de mucina se desarrollan lesiones quísticas. En este tipo de tumor, el conducto pancreático principal puede encontrarse dilatado por la entrada de moco procedente de las ramas secundarias afectadas. El segundo patrón microscópico es la neoplasia papilar intraductal, que ocasiona una displasia difusa del conducto pancreático principal. En algunas ocasiones, esta displasia no es productora de moco pero da lugar a una proliferación micropapilar del epitelio que también puede producir obstrucción. La diferencia histológica entre la ectasia ductal mucinosa y la neoplasia papilar intraductal radica en el grado de producción de mucina^{12,18,19}.

Macroscópicamente estos dos patrones histológicos se corresponden con dos subtipos de tumores según predomine la afectación del conducto pancreático principal (tipo «conducto principal») o de las ramas secundarias (tipo «conductos secundarios»). Esta diferenciación no sólo es morfológica, sino que tiene importantes implicaciones debido a que el pronóstico del tipo «conductos secundarios» es mejor al predominar los adenomas en lugar de los carcinomas, que es el caso de los del tipo «conducto principal»^{5,20-24}. Otra diferencia entre estos dos tipos macroscópicos es la localización. Así, mientras que el tipo «conductos secundarios» se encuentra de forma significativamente más frecuente en el cuerpo y la cola, el tipo «conducto principal» lo hace en la cabeza²⁵. Algunos autores señalan que el tipo «conductos secundarios» puede representar una forma temprana de la enfermedad, lo cual plantea la polémica del tratamiento más adecuado.

Desde el punto de vista de los grados histológicos de atipia, los TMPI presentan un amplio espectro que va desde

TABLA I. Nombres que ha recibido el tumor mucinoso papilar intraductal del páncreas

Adenoma papilar
Adenoma veloso
Adenoma veloso del conducto pancreático principal
Adenocarcinoma papilar intraductal difuso
Adenocarcinoma quístico
Carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma pancreático ductal de tipo ductectático
Carcinoma pancreático precoz
Carcinoma veloso difuso del conducto de Wirsung
Cistadenocarcinoma intraductal
Ectasia mucinosa intraductal
Ectasia pancreática ductal mucinosa
Hiperplasia papilar atípica
Neoplasia intraductal hipersecretora de mucina
Neoplasias papilares intraductales
Neoplasia o tumor mucinoso papilar intraductal
Papiloma intraductal
Papilomatosis difusa
Tumor endoluminal primitivo múltiple del conducto pancreático principal
Tumor intraductal productor de mucina
Tumor hipersecretor de mucina
Tumor productor de mucina
Variante ectásica de neoplasia cística mucinosa

la hiperplasia al adenocarcinoma invasivo pasando por el adenoma y el adenocarcinoma no invasivo (tabla II). El examen histológico de los TMPI invasivos muestra que existen diversos patrones de infiltración del parénquima pancreático: muconodular, tubular, mucinoso no quístico y glandular^{8,22,26-28}.

CLÍNICA

El dolor abdominal como consecuencia de la obstrucción del conducto pancreático es el síntoma más frecuente, aunque en un gran número de casos el tumor se descubre de forma incidental²⁸. Como consecuencia de la obstrucción de los conductos pancreáticos, los episodios recurrentes de pancreatitis son frecuentes en la historia clínica de estos pacientes. En los casos del tipo «conducto principal», la diabetes mellitus y los episodios previos de pancreatitis aguda son más prevalentes que en el tipo «conductos secundarios»²¹. Asimismo, la duración de los síntomas antes del diagnóstico es más larga en los casos de tipo «conductos secundarios» que en los de «conducto principal» (media de 24 y 12 meses, respectivamente).

DIAGNÓSTICO

Técnicas de imagen

No existen estudios comparativos y a doble ciego que hayan evaluado la utilidad de las diversas técnicas de imagen en el diagnóstico de los TMPI, por lo que no hay conclusiones definitivas al respecto. De todas formas, y puesto que en muchos casos las imágenes no son patognomónicas, probablemente el índice de sospecha es uno de los factores que más influyen en la rentabilidad de la técnica.

TABLA II. Clasificación histológica de los tumores mucinosos papilares intraductales

Hiperplasia	Células columnares productoras de mucina que forman proyecciones papilares y presentan cambios hiperplásicos
Adenoma	Displasia epitelial leve
Borderline	Displasia epitelial moderada
Carcinoma	Displasia epitelial grave, carcinoma <i>in situ</i> o invasión a través de la membrana basal

En general, la primera exploración practicada a estos pacientes es una ecografía abdominal para el estudio de dolor abdominal o tras un episodio de pancreatitis aguda en que se descubre uno o varios quistes en el páncreas, una tumoración quística o una dilatación del conducto de Wirsung o alguna de sus ramas de causa no aclarada. La secuencia de exploraciones a practicar tras este hallazgo no está bien establecida, pero la ultrasonografía endoscópica (USE) ofrece algunas ventajas adicionales con respecto al resto de las técnicas: posibilidad de visualizar las acumulaciones de mucina en el interior de los conductos (cuya imagen es muy típica), signos ecográficos indicativos de malignidad en caso de que exista y la posibilidad de realizar punción aspirativa para obtener material citológico y confirmación de la existencia de mucina.

Ecografía

Como se ha comentado anteriormente, el aspecto ecográfico de los TMPI es el de un tumor quístico. Su diagnóstico puede sospecharse también si existe una dilatación del conducto pancreático principal o de varias de sus ramificaciones sin evidencia de calcificaciones o causa de obstrucción.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es a menudo la primera técnica de imagen que ayuda a sospechar la presencia de un TMPI, pero tiene algunas limitaciones: no puede identificar la presencia de material mucoide intracanalicular y las dilataciones pueden confundirse con tumores quísticos. Además, la presencia de cambios de pancreatopatía crónica puede dificultar la exploración. Los hallazgos indicativos de malignidad son: nódulos murales, septos y/o paredes gruesas de la tumoración quística, gran tamaño del tumor, presencia de adenopatías y, obviamente, invasión extrapancreática, metástasis a distancia y captación de contraste por el tumor. La presencia de nódulos murales de más de 3 mm en la pared del quiste o del conducto pancreático es altamente indicativa de malignidad²⁹.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética

En relación con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es más sensible en la detección de nódulos murales y engrosamientos en la pa-

red del conducto que se caracterizan por una señal T2 atenuada. Sin embargo, para afirmar el diagnóstico es importante mostrar la presencia de material mucoide (que en las imágenes T2 presenta una señal muy parecida a la del jugo pancreático) en el interior de los canales y, hasta el momento, ninguna secuencia ha demostrado su eficacia en este sentido. La comunicación del quiste con el conducto pancreático es también difícil de visualizar por CPRM. Sin embargo, varios autores han demostrado que la CPRM es mucho más precisa que la CPRE en la evaluación del tipo, tamaño y extensión tumoral de los TMPI³⁰⁻³³, y además es menos invasiva. Por otra parte, la valoración del tamaño de los quistes durante el seguimiento es mucho más reproducible con la CPRM³⁴. Como contrapartida, ésta no puede demostrar el signo patognomónico de la emisión de moco a través de la papila ni confirmar la existencia de una comunicación entre los quistes y el conducto pancreático, no permite la obtención de material citológico y, en caso de requerir una intervención terapéutica, ésta debe realizarse en un segundo tiempo, con el consecuente aumento de la morbilidad.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La CPRE se ha considerado durante muchos años la técnica de elección en el diagnóstico de los TMPI, pero no está exenta de morbilidad y mortalidad y tiene limitaciones. Como gran ventaja, permite identificar el signo patognomónico de esta entidad, que es la salida de material mucoide a través de la papila (fig. 1). Sin embargo, este signo sólo está presente en el 45-80% de los casos según las series^{21,35}. Otro signo frecuente es la dilatación del orificio papilar, que se encuentra en más del 80% de los casos del tipo «conducto principal» y en un 54% de los de tipo «conductos secundarios». La CPRE permite también visualizar la dilatación del conducto pancreático principal, así como la presencia de ramas colaterales ectásicas en ausencia de una estenosis del primero que justifique la dilatación. Algunos autores han descrito una asociación entre la dilatación del conducto principal (presente en un 83% de los casos tipo «conducto principal» y en un 29% de los tipo «conductos secundarios») y la malignidad (presente en un 92 y un 31%, respectivamente)²¹. Además, un 60% de los pacientes con el tipo «conductos secundarios» que presentan malignidad tienen un ducto principal dilatado difusamente o crecimiento papilar en la pared de las lesiones quísticas.

Una ventaja adicional de la CPRE es que permite obtener citología por aspiración, cepillado o ambos, así como biopsias de las lesiones de los conductos. En un estudio realizado por Mukai et al³⁶ en 31 pacientes con TMPI tratados con cirugía, la precisión de las biopsias y citología obtenidas por CPRE para establecer el diagnóstico de malignidad fue del 77 y el 86%, respectivamente. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes presentaba afectación del conducto pancreático principal con presencia de proyecciones papilares en la pared.

Ultrasonografía endoscópica

La USE permite visualizar con precisión el contenido de los canalículos y de las lesiones quísticas de pequeño tamaño, tanto si se trata de un engrosamiento parietal tumoral como de la presencia de material mucoso móvil en el interior de la luz. El aspecto ecoendoscópico más característico del TMPI es la presencia de un conducto pancreático principal dilatado con material hiperecoico sin sombra (mucina) en su interior (fig. 2)³⁷. Cuando se identifican sólo varias formaciones quísticas con o sin comunicación con los conductos, la clave del diagnóstico es la sospecha. En estos casos en que el diagnóstico por imagen es más dudoso, la obtención de mucina por punción aspirativa con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF) es altamente indicativa de TMPI. La USE permite además el estudio de extensión locorregional de los tumores degenerados así como valorar su resecabilidad.

En un estudio reciente realizado por Aithal et al³⁸ en el que la CPRE es el *gold standard*, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la USE en el diagnóstico de TMPI fue del 86, el 99, el 78 y el 99%, respectivamente. Otro hallazgo habitual en los pacientes con TMPI es la atrofia del parénquima pancreático, que se encuentra presente en un 32% de los casos, en ausencia de otros signos morfológicos de pancreatopatía crónica como lobulación del parénquima y tractos hiperecogénicos.

Varios autores han investigado la utilidad de la USE en la diferenciación de TMPI benignos y malignos. Sugiyama et al³⁹ y Kubo et al⁴⁰, tras examinar preoperatoriamente con USE a 28 y 51 pacientes, respectivamente, con sospecha de TMPI, describieron tres características ecoendoscópicas que orientan hacia la existencia de malignización (tabla III). De acuerdo con estos criterios, la USE diagnosticó correctamente a 44 pacientes (10/13 malignos y 34/38 benignos), siendo la precisión, sensibilidad y especificidad del 86, el 77 y el 89%, respectivamente. La USE no pudo distinguir correctamente los casos con carcinoma *in situ* de los adenomas, lo cual pone de manifiesto las limitaciones de esta técnica, como de las demás, en el diagnóstico de las fases iniciales de la degeneración neoplásica de los TMPI. Éste es uno de los principales problemas que plantea esta enfermedad en cuanto a la decisión terapéutica: en el momento actual no existe ninguna técnica que permita reconocer de forma temprana a los pacientes con enfermedad malignizada, por lo que la decisión de aplicar cirugía debe tomarse basándose en otros criterios o independientemente de la ausencia de células malignas en la citología.

Un estudio ha demostrado que, tal como era previsible, no existen diferencias significativas entre la precisión diagnóstica de la USE y la de la TC y CPRE cuando los TMPI son invasivos (rotura de la pared del conducto pancreático principal y extensión al parénquima, masa intrapancreática, invasión del duodeno o de la vía biliar principal, presencia de ganglios peripancreáticos metastásicos o extensión extrapancreática)¹³. Así, probablemente, la gran ventaja de la USE residiría en la mayor rentabilidad



Fig. 1. Signo patognomónico del tumor mucinoso papilar intraductal: salida de mucina a través del orificio papilar durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. (Imagen cedida por Michael J. Levy, MD, y la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota, EE.UU.)

Fig. 2. Aspecto ecoendoscópico típico de un tumor mucinoso papilar intraductal: dilatación quística del conducto de Wirsung con mucina en su interior.

TABLA III. Características ecoendoscópicas de malignidad

1. Tumor mucinoso papilar intraductal del tipo «conducto principal» con un conducto de Wirsung de más de 10 mm de diámetro
2. Tumor mucinoso papilar del tipo «conducto secundario» con un tumor quístico de más de 40 mm y presencia de septos irregulares
3. Presencia de nódulos de más de 10 mm en la pared de los conductos

de esta técnica en el diagnóstico de las fases tempranas de la enfermedad, especialmente por la mejor visualización de las acumulaciones de mucina en el interior de los conductos, aunque esto no se ha demostrado en estudios comparativos.

La segunda gran ventaja de la USE reside en la posibilidad de realizar una USE-PAAF de los nódulos murales y del contenido de las zonas ectásicas o quísticas. La constatación de la presencia de mucina en cantidad significativa, así como la existencia de grupos celulares cohesivos en el moco, es muy indicativa de esta entidad y permite establecer una alta sospecha diagnóstica incluso en los casos de benignidad⁴¹. Por otra parte, según un estudio reciente⁴² la precisión diagnóstica de la USE-PAAF para el diagnóstico de malignidad es superior a la obtenida por la misma técnica sólo con criterios morfológicos (el 75 frente al 61%).

Ultrasonografía intraductal

Recientemente se ha investigado la utilidad clínica de la ultrasonografía intraductal (IDUS)⁴³⁻⁴⁵. Al utilizar frecuencias más altas que la USE, la IDUS puede obtener imágenes más precisas de las lesiones situadas en las proximidades del conducto principal, aunque, como contrapartida, no puede explorar adecuadamente lesiones alejadas del conducto principal más de 30 mm. Además, la introducción de la sonda en el interior del conducto pancreático hace que la exploración sea más invasiva que la USE y, aunque no se han descrito casos de pancreatitis, se ha documentado un aumento de las amilasas hasta en un 10% de los casos⁴³. La presencia de lesiones que protuyen más de 3-4 mm en el interior del conducto (y que corresponden histopatológicamente a proyecciones papilares de la pared) se considera criterio de malignidad y, utilizando este criterio, la combinación de pancreatoscopia y IDUS tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 82% en la diferenciación de malignidad y benignidad⁴⁶. La precisión de la IDUS para diagnosticar estas lesiones es superior a la de la ecografía, TC y USE (el 100, el 29, el 21 y el 86%, respectivamente)^{36,47}.

Pancreatoscopia

Permite la fácil visualización de masas intraductales y mucina⁴⁸, y es superior a la TC y USE en la detección de nódulos murales en el conducto pancreático. Su sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica son del 65, el 88 y el 75%, respectivamente, frente al 32, el 91 y el 55% de la TC y el 55, el 74 y el 65% de la USE⁴⁶. La pancreatoscopia preoperatoria puede contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes operados al disminuir el número de casos de resección con márgenes positivos. Como se ha comentado anteriormente, la asociación de pancreatoscopia e IDUS es una buena combinación para el diagnóstico diferencial entre TMPI benigno y maligno⁴⁶.

Técnicas complementarias

Diagnóstico citológico y biopsias

El examen citológico del material intraductal muestra abundante mucina extracelular y células epiteliales dis-

persas, y es el método de diagnóstico más preciso, aunque, lógicamente, no puede predecir la invasividad de las lesiones. Así, en un estudio realizado por Uehara et al⁴⁹ en 14 pacientes con TMPI tratados quirúrgicamente, la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la citología obtenida durante la CPRE para el diagnóstico de malignidad fue del 91, el 100 y el 93%, respectivamente. Sin embargo, en esta serie la mayoría de los casos eran ya carcinomas y del tipo «conducto principal», lo que explicaría estos buenos resultados.

Otra vía de obtención de material citológico es a través de la USE-PAAF^{38,41}. El análisis histopatológico del material obtenido por punción de las zonas quísticas o ectásicas, aun en ausencia de signos morfológicos de malignización, permite el diagnóstico de TMPI con una muy alta precisión en manos de un citólogo experto. Así, la presencia de mucina macroscópicamente evidente o de grupos celulares epiteliales cohesivos tridimensionales flotando en material mucoso permite el diagnóstico de estos tumores en fase no degenerada y, por tanto, con una gran probabilidad de curación⁴¹.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales medidos en suero o en jugo pancreático no parecen predecir la existencia de degeneración neoplásica⁵⁰⁻⁵⁶, aunque Rivera et al¹² han demostrado que unos valores de CA 19-9 superiores a 2.000 U/ml son un factor predictivo de irresecabilidad.

Análisis inmunocitoquímicos e inmunohistoquímicos

Los análisis inmunocitoquímicos e inmunohistoquímicos pueden mejorar la precisión diagnóstica de las técnicas de imagen en la diferenciación entre TMPI benignos y malignos^{57,58}. Así, algunos estudios histoquímicos han demostrado que el moco producido por los tumores malignos contiene sialomucina mayoritariamente, mientras que los tumores benignos contienen mucina neutra^{22,59}.

Más recientemente se ha demostrado que los TMPI expresan gelatinasa A, antígenos oncofetales y productos del gen *MUC1*⁶⁰. El estudio de la expresión de la glucoproteína MUC2 puede ayudar a la diferenciación entre tumor benigno y maligno. Nakamura et al⁶¹ han demostrado que los TMPI que no expresan la MUC2 (MUC2-) malignizan con menor frecuencia y tienen un mejor pronóstico que los que sí la expresan (MUC2+). El inconveniente de estos tests es que deben realizarse en las piezas de resección, no en el moco secretado a través del orificio ampular, por lo que pierden todo interés diagnóstico y el número de casos descritos es muy bajo, lo que no permite estimar su sensibilidad ni su aplicabilidad. Además, su aplicación sistemática está aún lejos de la práctica clínica.

Mutaciones

Estudios recientes demuestran que las mutaciones del gen *K-ras* son frecuentes en los pacientes con TMPI. Las áreas con carcinoma presentan mutaciones de este gen con ma-

por frecuencia que las zonas con hiperplasia mucinosa benigna, pero esta última se asocia a una incidencia de esta mutación de hasta el 40%^{15,62,63}. En nuestra experiencia, de una serie de 8 pacientes con TMPI diagnosticados por USE-PAAF, ninguno de los 6 pacientes con TMPI benigno presentó mutación del gen *K-ras*, mientras que los dos casos con TMPI maligno sí la presentaron⁶⁴. Debido al rápido recambio celular del epitelio ductal pancreático, en el jugo pancreático se puede encontrar ADN a partir del cual es posible realizar un análisis de la mutación del gen *K-ras*. En el futuro, es posible que la presencia o no de esta mutación pueda influir en la decisión del momento y el tipo de resección a realizar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los TMPI debe realizarse especialmente con los tumores quísticos mucinosos, la pancreatitis crónica y el adenocarcinoma ductal de páncreas en los casos evolucionados.

Tanto los TMPI como los tumores quísticos mucinosos tienen en común su baja incidencia, la producción de mucina, la formación de masas quísticas, la baja invasividad y el mejor pronóstico en relación con el adenocarcinoma^{7,22,65,66}. Estudios recientes han caracterizado las diferencias y las similitudes entre los TMPI y los tumores quísticos mucinosos. Tal como se ha comentado en el apartado de epidemiología, los TMPI se localizan más frecuentemente en la cabeza del páncreas, son típicos de los varones en la sexta década de la vida y el pronóstico es generalmente bueno, incluso en los casos ya malignizados antes de la intervención. Por el contrario, los tumores quísticos mucinosos se localizan frecuentemente en el cuerpo o la cola del páncreas, su mayor incidencia ocurre en mujeres en la cuarta década de la vida^{28,29,67}, no se encuentran en comunicación con el conducto pancreático, son a menudo invasivos en el momento del diagnóstico y el pronóstico no es tan bueno²⁹.

Respecto a la pancreatitis crónica, el diagnóstico diferencial en las fases iniciales de TMPI, cuando la dilatación del conducto pancreático es mínima, es difícil. Los hallazgos comentados en apartados anteriores en el material obtenido de las zonas ectásicas por USE-PAAF son cruciales en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades. El adenocarcinoma ductal pancreático suele manifestarse como una masa sólida. Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma con dilatación secundaria de los conductos pancreáticos y TMPI degenerado puede ser muy difícil o imposible. La clave del diagnóstico puede estar en la presencia de dilataciones quísticas aisladas de los conductos en el páncreas no tumoral, que indica que se trata de un TMPI. La detección de mucina por USE-PAAF en el interior de estos quistes es definitiva para establecer el diagnóstico de esta entidad. Además, la punción de la masa permite fácilmente confirmar la neoplasia. La importancia de esta diferenciación es más que académica, puesto que puede tener implicaciones decisivas en la extensión de la resección quirúrgica.

TRATAMIENTO

La existencia de un cambio secuencial desde la hiperplasia al carcinoma en los TMPI es un hecho actualmente demostrado^{15,58,62}. Por otra parte, ya se ha comentado que, si bien la mejoría en las técnicas de imagen permite el diagnóstico creciente de esta enfermedad, no hay ningún método útil para precisar en qué fase se encuentra el paciente dentro del cambio secuencial antes mencionado. Por tanto, aunque el tratamiento quirúrgico está indicado, es difícil recomendar una estrategia uniforme para todos los pacientes. Algunos factores en favor de la cirugía son: a) el mejor pronóstico de los TMPI en relación con el adenocarcinoma de páncreas se basa en los excelentes resultados del tratamiento quirúrgico en los casos premalignos, y b) la cirugía permite aliviar el dolor que presenta la mayoría de estos pacientes en estadios aún iniciales de la enfermedad. Kobayashi et al⁶⁸ proponen que la resección quirúrgica debe realizarse lo antes posible e, indudablemente, en el momento en que la USE describe dilatación del conducto principal o crecimiento papilar, irregularidades o engrosamiento de la pared de los quistes.

La extensión del tratamiento quirúrgico es también motivo de controversia. Así, la pancreatectomía total se realiza hasta en un 35% de los casos según las series⁶⁹. Incluso en los casos en que la lesión se localiza en la cabeza del páncreas, es difícil decidir durante la intervención si la resección debe extenderse al cuerpo y/o la cola. Para asegurar la resección completa de la lesión, algunos autores recomiendan la realización de ultrasonografía intraoperatoria, examen endoscópico del conducto de Wirsung con obtención de múltiples biopsias intraductales y examen anatomopatológico usando el corte por congelación del margen de resección pancreático^{69,70}. Así, Cuillerier et al⁷⁰ proponen la siguiente estrategia: en pacientes con neoplasia no invasiva, resección pancreática parcial guiada por el examen del corte por congelación hasta la obtención de márgenes libres de enfermedad; y en pacientes con carcinoma invasivo, pancreatectomía total, aunque ésta debe valorarse según el estado general del paciente. Con esta técnica se modifica la estrategia quirúrgica inicial hasta en un 23% de los casos⁷¹. En los casos en que se realiza una pancreatectomía segmentaria, algunos autores proponen realizar sistemáticamente una anastomosis pancreaticogástrica después de la duodenopancreatectomía, lo que permite revisar el conducto pancreático por gastroscopia en el seguimiento.

En cuanto a la movilidad y mortalidad postoperatorias, se sitúan en alrededor del 27-50% y hasta el 7%, respectivamente, según algunas series^{20,69,71}.

PRONÓSTICO

A medida que han aumentado los casos descritos de TMPI, se ha hecho evidente que hay casos invasivos con peor pronóstico^{13,54,55,72}. Sin embargo, el pronóstico global de los TMPI es mejor que el del adenocarcinoma de páncreas. Kimura et al⁵⁵, tras la revisión de 244 casos de la bibliografía, concluyeron que la supervivencia a los

5 años después de la cirugía es del 82%, mientras que la del adenocarcinoma de páncreas es del 17%. A pesar de que los TMPI tienen un riesgo de malignización elevado (alrededor del 40%), en el momento del diagnóstico hasta un 91% son resecables⁶⁷.

Debido a su potencial de degeneración maligna, es muy importante confirmar el diagnóstico preoperatoriamente para establecer la estrategia quirúrgica más correcta. Según algunos autores⁷³, los TMPI localizados en la cabeza del páncreas (que representan un 70% de los casos) tienen más posibilidades de ser malignos que los localizados en el cuerpo y/o cola. En otra serie publicada por Traverso et al⁵⁴, el 46% de los casos con TMPI maligno murieron, mientras que la evolución de los casos benignos fue favorable en el 100%, siendo la media de supervivencia de 38 meses en los primeros. Según estos autores, una historia de alcoholismo, la presencia clínica de ictericia y un patrón de afectación tanto del conducto principal como de las ramas secundarias son factores predictivos independientes de malignidad. La resección incompleta del tumor y el hecho de que éste sea difuso o multifocal se asocian a un peor pronóstico⁵⁰, por lo que en estos casos el cirujano debe ser más agresivo para evitar las recurrencias.

En una publicación reciente, Chari et al⁷⁴ estudiaron la recurrencia de estos tumores después de la cirugía. Lógicamente, los carcinomas invasivos recurren con mayor frecuencia (67%) con independencia del tipo de pancreatomectomía, y esta recurrencia se produce en un 91% antes de los tres años de la cirugía. Por el contrario, ningún caso de TMPI maligno no invasivo recurre después de la pancreatomectomía total y sólo un 8% después de una pancreatomectomía parcial. La supervivencia a los 5 años es mejor para los casos no invasivos (85%) que para los invasivos (36%).

Algunos autores defienden que la cirugía no es necesaria para todos los pacientes, especialmente aquellos casos en que la lesión no presenta criterios morfológicos de malignidad. Por este motivo, la predicción preoperatoria de malignidad es muy importante para establecer un pronóstico y adoptar una decisión quirúrgica.

COROLARIO FINAL

Los TMPI son una entidad poco frecuente pero que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas del páncreas, sobre todo en los casos con historia de pancreatitis aguda recidivante, dolor abdominal de larga evolución y cuando las técnicas de imagen demuestran la existencia de dilatación global o segmentaria del conducto pancreático principal o de algunas de sus ramas, o bien varias lesiones quísticas con o sin comunicación con el sistema ductal.

En el momento actual no existe ningún estudio que demuestre de forma definitiva la superioridad de una técnica de imagen sobre las demás en el diagnóstico de estos tumores. Sin embargo, las ventajas que ofrece la USE al poder visualizar tanto el parénquima como el sistema

ductal, añadidas a la posibilidad de realizar una PAAF si se considera indicada, hacen de esta técnica una herramienta clave en el manejo de estos pacientes.

El abordaje de los TMPI es multidisciplinario e incluye a gastroenterólogos, endoscopistas, patólogos, radiólogos y cirujanos.

Aunque el tratamiento es un tema controvertido, el potencial de malignización de estas lesiones hace que la resección quirúrgica temprana sea el tratamiento de elección, siendo necesaria casi siempre la pancreatomectomía total en los casos ya malignizados. La extensión de la resección en pacientes con displasia leve o moderada sigue siendo un tema debatido en el que en la actualidad no existe consenso, y son necesarios estudios con un seguimiento más largo. El diagnóstico preoperatorio de extensión y la diferenciación entre TMPI benigno y maligno tienen, por lo tanto, importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohashi K, Murakami Y, Takehoshi T, Muruyama 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.
2. Farrell JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;55:701-14.
3. Fernández de Bobadilla Olazábal L, Díe J, Martínez Molina E, Sanjuambenito A, Fernández Merino J, Losa N, et al. Neoplasia intraductal mucinosa de páncreas: actitud diagnóstica y terapéutica. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:597-600.
4. Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. En: World Health Organisation, editor. *International histological classification of tumours*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1996; p. 11-20.
5. Obara T, Maguchi T, Saitoh Y, Ura H, Koike Y, Kitazawa S, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: a unique clinical entity. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1619-25.
6. Rickaert F, Cremer M, Devirre J, Tavares L, Lambilliotte JP, Schröder S, et al. Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 1991;101:512-9.
7. Kwarada Y, Yano T, Yamamoto T, Yokoi H, Imai T, Ogura Y, et al. Intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1992;87:634-8.
8. Sessa F, Solcia E, Capella C, Bonato M, Scarpa A, Zamboni G, et al. Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and *K-ras*, *p53* and *c-erbB-2* abnormalities in 26 patients. *Virchows Arch* 1994;425:357-67.
9. Loftus EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome and nomenclature. *Gastroenterology* 1996;110:1909-18.
10. 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.
11. Nickl NJ, Lawson JM, Cotton PB. Mucinous pancreatic tumors: ERCP findings. *Gastrointest Endosc* 1991;37:133-8.
12. Rivera JA, Fernández-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB, Rattner DW, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997;225:637-46.
13. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Comparison of the accuracy of CT-scan (CT), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic ultrasonography (EUS) in preoperative staging of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas.

- Gastrointest Endosc 1998;47:42-9.
14. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan 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.
15. Z'graggen K, Rivera JA, Compton CC, Pins M, Werner J, Castillo CF, et al. Prevalence of activating *k-ras* mutation in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Ann Surg 1997;226:491-500.
16. Izawa T, Obara T, Tanno S, Mizukami Y, Yanagawa N, Kohgo Y. Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. Cancer 2001;92:1807-17.
17. Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Adsay NV, Wilentz 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.
18. Conley CR, Scheithauer BW, Weiland LH, Van Heerden JA. Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg 1987;205:246-9.
19. Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Klöppel G. Intraductal papillary neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients. Cancer 1989;64:1329-35.
20. Sugiyama H, Kondo S, Islam HK, Ito K, Ono K, Morikawa T, et al. Clinicopathologic features and outcomes of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. Hepatogastroenterology 2002;49:263-7.
21. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes. Arch Surg 1999;134:1131-6.
22. Yamada M, Kozuka S, Yamao K, Nakazawa S, Naitoh Y, Tsukamoto Y. Mucin-producing tumor of the pancreas. Cancer 1991;68:159-68.
23. 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.
24. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Itoh A, Arisato S, Ashida T, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. Am J Gastroenterol 1993;88: 564-9.
25. 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.
26. Milchgrub S, Campuzano M, Casillas J, Albores-Saavedra J. Intraductal carcinoma of the pancreas. Cancer 1992;69:651-6.
27. Kench JG, Eckstein RP, Smith RC. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: a report of five cases with immunohistochemical findings. Pathology 1997;29:7-11.
28. Fukushima N, Mukai K, Kanai Y, Hasebe T, Shimada K, Ozaki H, et al. Intraductal papillary tumors and mucinous cystic tumors of the pancreas. Hum Pathol 1997;28:1010-7.
29. Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A. Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. Surgery 1997;122:617-25.
30. Valette O, Cuilleron M, Debelle L, Antunes L, Mosnier JF, Régent JF, et al. Imagerie des tumeurs intracanales papillaires mucineuses du pancréas: revue de la littérature. J Radiol 2001; 82:633-45.
31. Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, et al. MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. AJR Am J Roentgenol 2000;174:1403-8.
32. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, et al. Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Radiology 1998;208:231-7.
33. Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with magnetic resonance cholangiopancreatography. Am J Gastroenterol 1998;93:156-9.
34. Yanagawa N, Mizukami Y, Tanno S, Habiro A, Kimura K, Obara T, et al. Comparison of MR cholangiopancreatography with EUS and intraductal US in intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. Gastrointest Endosc 2001;53:AB175.
35. Yamaguchi K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through an enlarged papilla. Am J Gastroenterol 1991;86:835-9.
36. Mukai H, Yasuda K, Nakajima M. Differential diagnosis of mucin-producing tumors of the pancreas by intrauctal ultrasonography and peroral pancreatoscopy. Endoscopy 1998;30: A99-A102.
37. Gress F, Gottlieb K, Cummings O, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Am J Gastroenterol 2000;95:961-5.
38. Aithal GP, Chen RYM, Cunningham JT, Durkalski V, Kim EY, Patel RS, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound for detection of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Gastrointest Endosc 2002;56:701-7.
39. Sugiyama M, Atomi Y, Saito M. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. Gastrointest Endosc 1998;48:164-71.
40. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, 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.
41. Fernández-Esparrach G, López A, Ginès A, Pellisé M, Solé M, Soria MT, et al. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica (USE) y USE con punción aspirativa (USE-PAAF) en el diagnóstico de los tumores mucinosos papilares intraductales (TMPI) del páncreas. Gastroenterol Hepatol 2002;25:A375.
42. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. Gastrointest Endosc 2001; 53:722-7.
43. Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Katoh T. Evaluation of intraductal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. Endoscopy 1993;25:577-81.
44. Inui K, Nakazawa S, Yoshino J, Yamachika H, Kanemaki N, Wakabayashi T, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas. Intraductal ultrasonography. Hepato-Gastroenterol 1998;45: 1996-2000.
45. Cho YD, Jang JY, Cheon YK, Moon JH, Kim YS, Lee MS, et al. Can intrauctal ultrasonography (IDUS) predict the longitudinal extension of intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) of the pancreas? Gastrointest Endosc 2002;55:AB127.
46. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, et al. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. Gastroenterology 2002;122:34-43.
47. Levy MJ, Vázquez-Sequeros E, Wiersema MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. Gastrointest Endosc 2002;55:397-408.
48. Seo DW, Kim MH, Lee SK, Yoo BM, Jung SA, Myung SJ, et al. The value of pancreatoscopy in patients with mucinous ductal ectasia. Endoscopy 1997;29:315-8.
49. Uehara H, Nakaizumi A, Iishi 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.
50. Zamora C, Sahel J, García Cantu D, Heyries L, Bernard JP, Bastid C, et al. Intraductal papillary of mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature. Am J Gastroenterol 2001;96:1441-7.
51. Barbe L, Ponsot P, Vilgrain V, Terris B, Flejou FJ, Sauvanet A, et al. Tumeurs intracanales papillaires mucineuses pancréatiques. Aspects cliniques et morphologiques chez 30 patients. Gastroentérol Clin Biol 1997;21:278-86.
52. 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.
53. Madura JA, Wiebke EA, Howard TJ, Cummings OW, Hull MT, Sherman S, et al. Mucin-hypersecreting intraductal neoplasms of the pancreas: a precursor to cystic pancreatic malignancies. Surgery 1997;122:786-93.
54. Traverso LM, Peralta EA, Ryan JA, Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. Am J Surg 1998;175:426-32.
55. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas. New concept of pancreatic neoplasia. Hepatogastroenterology 1996;43:692-702.
56. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC,

- Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenoma, mucinous cystic neoplasms and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 1993;217:41-7.
57. Iwao T, Tsuchida A, Hanada K, Eguchi N, Kayiyama G, Shimamoto F. Immunocytochemical detection of *p53* protein as an adjunct in cytologic diagnosis from pancreatic duct brushings in mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1997;81:163-71.
58. Islam HK, Fujioka Y, Tomidokoro T, Sugiura H, Takahashi T, Kondo S, et al. Immunohistochemical analysis of expression of molecular biologic factors in intraductal papillary-mucinous tumors of pancreas: diagnostic and biologic significance. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2599-605.
59. Partensky C, Berger F, Ponchon T, Valette PJ. Pancréatectomie pour tumeur intracanalair papillaire mucineuse de pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:938-45.
60. Terada T, Nakanuma Y. Expression of mucin carbohydrate antigens (T, Tn and Sialyl Tn) and MUC-1 gene product in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1996;105:613-20.
61. Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, Nagata K, Sakoda K, Takao S, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression: its relationship with potential for malignancy. *J Pathol* 2002;197:201-10.
62. Satoh K, Shimosegawa T, Moriizumi S, Koizumi M, Toyota T. *K-ras* mutation and *p53* protein accumulation in intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 1996;1:362-8.
63. Hoshi T, Imai M, Ogawa K. Frequent *k-ras* mutations and absence of *p53* mutations in mucin-producing tumors of the pancreas. *J Surg Oncol* 1994;55:84-91.
64. Pellisé M, Ginès A, Solé M, Soria MT, Fernández-Esparrach G, Fuenmayor R, et al. Utilidad de la punción aspirativa guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) en el diagnóstico citológico de las lesiones focales del páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:A206.
65. Warshaw AC, Compton CC, Lowandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiological, and pathological observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990;212:432-45.
66. Shimizu M, Manabe T. Mucin-producing pancreatic tumors: historical review of its nosological concept. *Zentrbl Pathol* 1994;140:211-23.
67. Shyr YM, Su CH, Tsay SH, Lui WY. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg* 1996;223:141-6.
68. Kobayashi G, Fujita N, Lee S, Kimura K, Watanabe H, Mochizuki F. Correlation between ultrasonographic findings and pathological diagnosis of the mucin producing tumor of the pancreas. *Jpn J Gastroenterol* 1990;87:235-42.
69. 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.
70. Cuillierier E, Cellier C, Palazzo L, Devière J, Wind P, Rickaert F, et al. Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:441-5.
71. 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.
72. Azar C, De Stadt JV, Rickaert F, Devière J, Delhay M, Baize M, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996; 39:457-64.
73. 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.
74. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, Dimagno EP, Miller LJ, Raimondo M, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-7.