

Tumor papilar, mucinoso e intraductal: abordaje diagnóstico y terapéutico

Susana Seijo Ríos, José Lariño Noia, Julio Iglesias García, Antonio Lozano León y Juan Enrique Domínguez Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Fundación para la Investigación en Enfermedades de Aparato Digestivo (FIENAD). Santiago de Compostela. A Coruña. España.

RESUMEN

Las neoplasias quísticas primarias del páncreas son unos tumores raros, con una prevalencia aproximada del 10% de las lesiones quísticas del páncreas. La gran mayoría de estas lesiones están constituidas por tres entidades: el cistoadenoma mucinoso, el cistoadenoma seroso y el tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI). El TPMI se caracteriza por una dilatación difusa del conducto pancreático principal y/o sus colaterales, con defectos de repleción correspondientes a globos de mucina o tumor, y salida de mucina a través de una papila patulosa. Posee un bajo potencial maligno, una baja tasa de crecimiento, de extensión metastásica y de recurrencia posquirúrgica. En los últimos años se ha producido un importante avance en su manejo, tanto diagnóstico como terapéutico.

INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS TUMOR: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

Primary cystic pancreatic neoplasms are rare tumors, with an approximate prevalence of 10% of cystic pancreatic lesions. Most of these lesions correspond to mucinous cystic neoplasm, serous cystoadenoma and intraductal papillary mucinous tumor (IPMT). IPMT is characterized by diffuse dilatation of the main pancreatic duct and/or side branches with inner defects related to mucin or tumor, or mucin extrusion from a patent ampulla. IPMT has a low potential for malignancy, with a low growth rate, a low rate of metastatic spread and postsurgical recurrence. Over the last few years, major advances have been made in the diagnostic and therapeutic management of this tumor.

Correspondence: Dra. S. Seijo Ríos.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: susanaseijo@hotmail.com.

Recibido el 20-4-2007; aceptado para su publicación el 23-4-2007.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias quísticas primarias del páncreas son unos tumores raros, con una prevalencia aproximada del 10% de las lesiones quísticas que asientan sobre dicho órgano, constituidas principalmente por el cistoadenoma mucinoso, el cistoadenoma seroso y el tumor papilar, mucinoso e intraductal (TPMI)^{1,2}.

El TPMI fue descrito por primera vez por Ohashi et al³, en 1982, y desde entonces el número de publicaciones que hacen referencia a esta entidad ha ido paulatinamente en aumento. Son múltiples los nombres que ha recibido a lo largo de su historia, pero se ha establecido como definitivo el de TPMI. Se trata de una dilatación difusa del conducto pancreático principal y/o sus colaterales con defectos de repleción constatados por técnicas de imagen (correspondientes a globos de mucina o tumor), y salida de moco a través de una papila patulosa. Si bien es cierto que el aumento en el número de casos comunicados podría deberse a una mejora en los métodos diagnósticos, hay una tendencia generalizada entre los gastroenterólogos a considerarla como una entidad en auge.

En un primer momento se consideró como una entidad derivada del cistoadenoma mucinoso. Hay ciertas similitudes entre estas dos neoplasias: el origen en el epitelio ductal pancreático, la producción de mucina y las frecuentes proyecciones papilares son hechos comunes a ambos. No obstante, también presentan importantes diferencias^{4,5} (tabla I) que han conducido a que en el año 1996 se produjese la separación definitiva de estas dos entidades por la Organización Mundial de la Salud⁶.

El TPMI posee un bajo potencial de malignidad, una baja tasa de crecimiento, de extensión metastásica y de recurrencia posquirúrgica⁷. Se puede clasificar en tres tipos: los que emergen principalmente del conducto pancreático principal (*main duct type* [MDT]), los que asientan primordialmente sobre las colaterales del conducto de Wirsung (*branch duct type* [BDT]), y una combinación de ambos⁷. Los primeros constituyen hasta un 75% de los

TABLA I. Diferencias fundamentales entre los principales tumores mucinosos pancreáticos, el cistoadenoma mucinoso y el tumor papilar, mucinoso e intraductal

	TPMI	Cistoadenoma mucinoso
Edad media	Sexta-séptima décadas de la vida	Más jóvenes
Sexo	Similar entre varones y mujeres	Principalmente mujeres
Localización	Cabeza	Cuerpo/cola
Cápsula fibrosa	Raro	Presente
Estroma ovárico	Ausente	Presente
Dilatación del CPP	Presente	Ausente
Comunicación con el CPP	Presente	Ausente

CPP: conducto pancreático principal; TPMI: tumor papilar mucinoso intraductal.

casos, y conllevan un peor pronóstico, con una tasa de malignidad del 67-100%. Los segundos son más característicos de gente joven, con un potencial menos agresivo, y una tasa de malignidad inferior al 50% (rango, 0-47)⁸⁻¹⁰. Se ha descrito la afectación microscópica del conducto de Wirsung en el subtipo BDT, y se desconoce el riesgo real de malignización en estos casos¹⁰.

Microscópicamente, el componente epitelial está representado por células columnares productoras de mucina, con frecuentes proyecciones papilares, que pueden presentar modificaciones hiperplásicas o displásicas. De hecho, se trata de una lesión premaligna, y se clasifica como adenoma, tumor *borderline* y carcinoma según su estadio. Se ha sugerido una secuencia similar a la de los pólipos del colon para explicar el comportamiento de este tumor¹¹. A pesar de ello, como posteriormente veremos, su pronóstico es excelente si se compara con el de otras neoplasias pancreáticas.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Teniendo en cuenta que se trata de un tumor con escasos años de vida, resulta bastante difícil establecer su prevalencia real. Las series quirúrgicas sugieren que ésta se encuentra entre el 8 y el 20% de las resecciones pancreáticas por procesos malignos¹².

La etiología del TPMI es incierta. Se ha propuesto el hábito tabáquico y el consumo de alcohol como factores de riesgo para el desarrollo de malignidad en el TPMI¹³. Algunos estudios con modelos animales confieren a las nitrosaminas un papel importante en el desarrollo de este tumor¹⁴. No se ha identificado ningún patrón de herencia ni predisposición genética; sin embargo, su frecuente asociación con otros tumores extrapancreáticos, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers sugieren esta posibilidad¹⁵. Se ha publicado la presencia de monosomías de los cromosomas 6 y 17, como las alteraciones genéticas más frecuentes del TPMI. También ha sido descrita la pérdida del cromosoma 18, relacionado con la transición del TPMI *borderline* a un subtipo maligno. Finalmente, se ha sugerido la inactivación del gen *STK11/LKB1* (causante del síndrome de Peutz-Jeghers) en la patogenia de la enfermedad¹⁶. Del mismo modo, muta-

ciones en el gen *K-ras* presentan una alta prevalencia en pacientes con TPMI, con una frecuencia del 44-100%¹⁷.

Un estudio presentado por Kamisawa et al¹⁸, en el año 2005, mostraba una alta incidencia (de un 35%, similar a lo publicado con anterioridad), de asociación del TPMI con otras neoplasias extrapancreáticas, principalmente de origen gástrico y colónico, lo que indica la necesidad de realizar un cribado de éstas en el momento del diagnóstico del TPMI o durante su seguimiento, ya que podrían ensombrecer el buen pronóstico que caracteriza a este tumor. Una de las teorías postuladas es que esta neoplasia asienta en pacientes de edad avanzada y, por tanto, con un mayor riesgo individual de degeneración neoplásica. Recientemente, se ha publicado un estudio donde se relaciona el TPMI con otras neoplasias pancreáticas, como cistoadenomas mucinosos, adenocarcinomas y tumores endocrinos, y se ha llega a asociar hasta en el 10% de los TPMI¹⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El TPMI se presenta con una frecuencia similar en varones y mujeres, aunque quizás con una mayor prevalencia en los primeros. Suele presentarse a una edad avanzada y situarse en la cabeza y el proceso uncinado del páncreas⁷, fundamentalmente con signos iniciales de malestar abdominal y una leve elevación de las enzimas pancreáticas. Es muy común identificar en estos pacientes episodios previos de pancreatitis aguda (en el 30-80% de los casos), o síntomas que recuerdan a una pancreatitis crónica (PC) obstructiva (debido a obstrucciones intermitentes del conducto pancreático principal por el exceso de mucina). Otros síntomas, como la pérdida de peso, la anorexia y la ictericia, pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad²⁰, y llegar a producirse una verdadera insuficiencia pancreática endoexocrina⁷. En ocasiones, cursa de manera asintomática, identificándose de forma incidental en las pruebas de imagen.

Se trata de un tumor de crecimiento lento, cuyo intervalo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico se estima en 40 meses de media^{21,22}. El principal diagnóstico diferencial debe establecerse con la PC obstructiva, lo cual, en estadios iniciales del tumor, es realmente difícil, lo que puede provocar un retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento y, lo que es más relevante, favorecer su transformación maligna. Hay una serie de características clinicoepidemiológicas que nos orientan en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. La edad media de diagnóstico del TPMI se sitúa entre la sexta y la séptima décadas de la vida, mientras que en los pacientes con PC el diagnóstico suele realizarse en personas más jóvenes. La PC es más frecuente en varones que en mujeres (8:1), y la prevalencia por sexos es similar en el TPMI. Por último, la presencia de un consumo excesivo de alcohol y tabaco es más frecuente en pacientes con PC²³.

DIAGNÓSTICO

Por todo ello, la historia clínica es fundamental en el diagnóstico del TPMI. Los tests de laboratorio sistemáti-

cos no son de gran utilidad, y es posible encontrar elevaciones de las transaminasas y las enzimas pancreáticas. Los niveles séricos de Ca 19.9 y CEA se encuentran elevados en un 20 y un 15% de los casos, respectivamente, tanto en lesiones benignas como malignas, por lo que carecen de eficacia a la hora de determinar su malignidad²⁴.

Estudios radiológicos

La ecografía abdominal y la tomografía computarizada (TC) abdominal convencional muestran cambios inespecíficos indistinguibles de una PC, o de lesiones quísticas, como el pseudoquiste pancreático y el cistoadenoma mucinoso. No obstante, ciertos autores¹¹ preconizan la realización de una TC como primera técnica de imagen, basándose en la experiencia del radiólogo para diferenciar tales entidades. Estas técnicas suelen poner de manifiesto la presencia de una masa quística unilocular o multilocular, con o sin dilatación del conducto de Wirsung. La presencia de nódulos murales, septos, gran tamaño del tumor, rápido crecimiento, adenopatías o extensión extrapancreática sugieren una degeneración maligna.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es comparable a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en demostrar anomalías del conducto pancreático principal, y algunos autores la consideran superior a ésta en la detección del TPMI²⁵. Sin embargo, se centra más en evaluar anomalías pancreáticas periductales y en determinar la comunicación entre el TPMI y el conducto de Wirsung (fig. 1). El problema de la CPRM es que no permite obtener muestras para el estudio citológico o el análisis de líquido intraquístico ni aplicaciones terapéuticas²⁶. Sin embargo, Sugiyama et al²⁷, en un estudio publicado en 2003, señalan que la CPRM es el método de elección para el seguimiento posquirúrgico de los TPMI, en la in-

vestigación de un tumores residuales o recurrentes en el remanente pancreático y en el estudio de complicaciones posquirúrgicas, ya que ha demostrado ser superior a los métodos endoscópicos, debido a las alteraciones anatómicas posquirúrgicas.

Estudios endoscópicos

Durante mucho tiempo la CPRE constituyó el patrón de referencia para el diagnóstico del TPMI. Los hallazgos característicos incluyen la dilatación del conducto de Wirsung y/o colaterales en ausencia de estenosis previa, la presencia de una papila patulosa, un exceso de mucina (con la posibilidad de observarla saliendo a través de la papila, hecho casi patognomónico) y/o defectos de repleción ductal^{28,29}. La CPRE también nos permite la obtención de muestras para el estudio citológico y/o la biopsia, que son de gran utilidad en la evaluación de la lesión.

En los últimos años la ultrasonografía endoscópica (USE) ha adquirido una mayor relevancia en la evaluación diagnóstica del TPMI. Habitualmente, se aprecia una dilatación del conducto de Wirsung, la presencia de nódulos murales en su interior, atrofia del parénquima pancreático o múltiples quistes con apariencia de «racimos de uva» en el subtipo que afecta a las colaterales (figs. 2 y 3). Muchos estudios han evaluado y comparado esta técnica con las previas. En uno de ellos³⁰, la USE demuestra tener una eficacia global superior a la ecografía abdominal convencional y a la CPRE en la detección de estas lesiones y en la determinación de su tamaño, el subtipo y su extensión. Diversos autores consideran la USE como la técnica más eficaz para detectar el grado de malignidad^{21,31}. Sugiyama et al³¹ determinan la utilidad de la USE para diferenciar lesiones benignas y malignas, y concluyen que hay una serie de variables morfológicas indicativas de malignidad: presencia de tumores con un tamaño mayor de 30

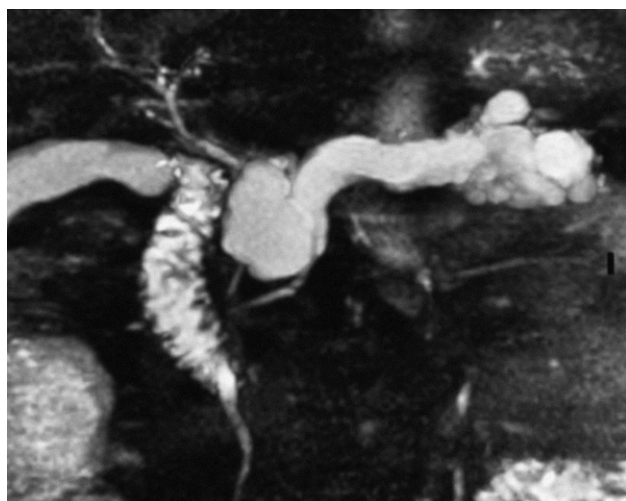


Fig. 1. Imagen realizada mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética, que muestra la imagen de un tumor papilar, mucinoso e intraductal, con anomalías pancreáticas periductales y determina su relación con el conducto pancreático principal.

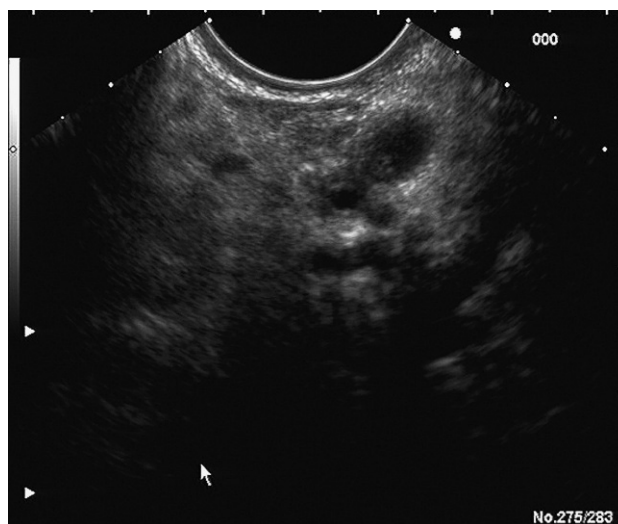


Fig. 2. Imagen por ultrasonografía endoscópica, en la que se aprecian múltiples quistes con apariencia de «racimos de uva», localizados en la cabeza del páncreas.

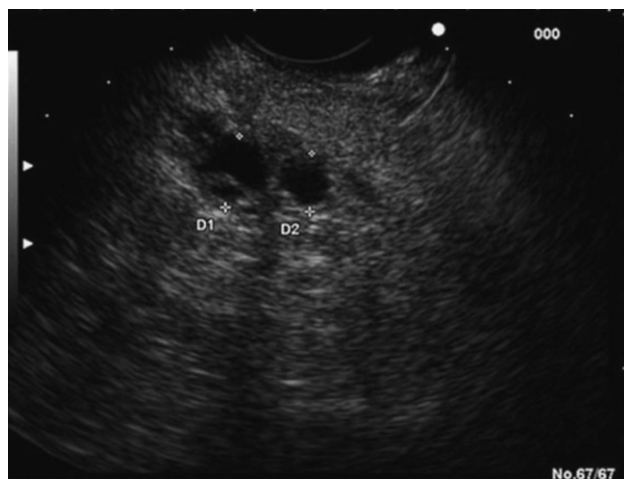


Fig. 3. Imagen por ultrasonografía endoscópica, que muestra una afectación del conducto pancreático principal, con apariencia irregular, y la presencia de nódulos murales.

mm, notable dilatación del conducto pancreático principal (> 10 mm) o nódulos murales.

La punción guiada por USE ha permitido obtener muestras de lesiones para el estudio citológico y de diversos marcadores tumorales, con el fin de aumentar la eficacia diagnóstica preoperatoria del tumor. La citología permite observar células epiteliales «flotando» en abundante material mucoso, lo que permite diferenciar las lesiones benignas y malignas, aunque no puede precisar su grado de invasividad. En un estudio³² en el que se evaluaba la eficacia de la citología pancreática obtenida por CPRE para determinar la malignidad tras una estimulación con secretina, se obtuvo una eficacia global del 93%; no obstante, a la hora de diferenciar entre adenoma intraductal y cáncer, ésta descendía hasta el 31%. Por otra parte, diversos estudios evalúan la utilidad de diferentes marcadores en el jugo pancreático, como las mutaciones en el *K-ras*, el *p53* y la telomerasa^{33,34}. El mayor inconveniente es que las mutaciones de *p53* y *k-ras* no son específicas del TPPI; sin embargo, la actividad de la telomerasa en el jugo pancreático ha servido para mejorar la eficacia de la citología en el diagnóstico de malignidad³⁵.

Las técnicas más novedosas, como la pancreatoscopia y la USE intraductal, pueden ayudar de forma significativa en la evaluación de estas lesiones y en la detección de su grado de malignidad^{10,36,37}.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

A pesar de su condición de lesión premaligna, el TPPI presenta un pronóstico excelente en comparación con otras neoplasias pancreáticas. Es un tumor de crecimiento lento, que puede presentar zonas de malignidad hasta en el 50% de los casos en el momento del diagnóstico, con una tasa de transformación maligna del 30-60%, de los cuales el 17-43% son cánceres invasivos en el momento del diagnóstico³⁸. Sus cifras de supervivencia a los 5 años, aunque están influenciadas por el momento del

TABLA II. **Parámetros clinicoradiológicos que sugieren la presencia de una degeneración maligna o un peor pronóstico del tumor papilar, mucinoso e intraductal**

Tamaño del tumor	> 30 mm
Diámetro del conducto pancreático principal	> 10 mm (BDT)
	> 15 mm (MDT)
Contenido quístico heterogéneo	
Nódulos murales	> 5 mm
Septos y paredes engrosadas	
Visualización del conducto de comunicación con el conducto pancreático principal (BDT)	
CEA del jugo pancreático	> 110 ng/dl
Crecimiento rápido	
Presencia de diabetes mellitus	
Linfadenopatías	
Extensión peripancreática	
Extensión extrapancreática (duodenal, peritoneal, hepática)	

BDT: *branch duct type*, dependiente de colaterales del conducto pancreático principal; MDT: *main duct type*, dependiente de conducto pancreático principal.

diagnóstico y la resecabilidad quirúrgica, se sitúan en torno al 88%³⁸. Otros estudios^{20,39} han publicado tasas de supervivencia similares, variables en función de la existencia o no de infiltración de tejido pancreático circundante (el 74 y el 85%, respectivamente⁴⁰). No obstante, cuando el cáncer invasivo se detecta durante la cirugía, la supervivencia a 3 años desciende hasta un 21%²⁰. En los últimos años se han tratado de determinar diversos parámetros clinicoradiológicos que indiquen la presencia de una degeneración maligna o un peor pronóstico del TPPI^{7,9,41,42}. Entre ellos podemos destacar los mencionados en la tabla II.

La cirugía continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento del TPPI. Globalmente, la tasa de resecabilidad de estas neoplasias se sitúa en torno al 87%⁴⁰. No obstante, debido a la posible afectación multifocal y difusa del conducto pancreático principal, es difícil la obtención de un margen quirúrgico libre de tumor⁹. Los TPPI subtipo MDT presentan una alta tasa de malignidad (> 80%) en comparación con el subtipo BDT (20%), por lo que la planificación terapéutica es diferente⁴⁰. En función de los subtipos MDT/BDT o grado histológico (benigno, maligno), se han propuesto diferentes opciones de tratamiento. En los BDT, la cirugía se reserva tan sólo para unos casos concretos –pacientes sintomáticos, en los que el tumor presenta un tamaño > 30 mm (o < 30 mm, pero con un crecimiento rápido), presencia de nódulos murales, dilatación del conducto pancreático principal o invasión extraductal–, ya que indicarían la presencia de una degeneración maligna del propio tumor^{10,43,44}. En estos casos, y para los subtipos MDT que no presentan datos de degeneración maligna, se han descrito cirugías menos agresivas, como la pancreatectomía cefálica con preservación duodenal, la duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica, la resección parcial del proceso uncinado, la pancreatectomía ventral o dorsal, y la pancreatectomía distal con preservación del bazo. Sata et al⁴⁴ han descrito una técnica quirúrgica innovadora para el subtipo BDT, la resección simple de la rama afectada, que presenta una

TABLA III. Protocolo de seguimiento propuesto en el Consenso Internacional para el manejo del tumor papilar, mucinoso e intraductal

	Riesgo de malignización/recurrencia	Intervalo de seguimiento	Método diagnóstico
BDT no resecado	A los 12-36 meses de seguimiento: bajo riesgo	Anual Si < 10 mm 6-12 meses Si 10-20 mm 3-6 meses Si > 20 mm	USE
TPMI benigno resecado	En relación con bordes quirúrgicos: libres/infiltrados	No hay consenso	TC RM
TPMI invasivo resecado	Alto riesgo	6 meses	TC RM

BDT: *branch duct type*, dependiente de colaterales del conducto pancreático principal; MDT: *main duct type*, dependiente de conducto pancreático principal; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TPMI: tumor papilar mucinoso intraductal; USE: ultrasonografía endoscópica. (Tomada de Tanaka et al¹⁰)

menor tasa de complicaciones debido a que mantiene intacto el conducto pancreático principal y la vía biliar. Por el contrario, Lee et al⁶ han sido los únicos que han propuesto un tratamiento agresivo para este último subtipo en función del análisis que realizan de la supervivencia y la recurrencia de los subtipos MDT y BDT, y defienden un tratamiento quirúrgico igualmente agresivo para el BDT y el MDT en relación con el riesgo de transformación maligna en el seguimiento y la presencia de recidiva posquirúrgica. En los casos de TPMI subtipo MDT y los TPMI invasivos, es decir, los que presentan infiltración del tejido pancreático circundante, con riesgo de metástasis ganglionares regionales y afectación de los tejidos circundantes, debe adoptarse una actitud quirúrgica agresiva mediante pancreatometomía total o duodenopancreatometomía cefálica con resección linfática regional⁴⁵.

El tipo de seguimiento de estos pacientes debe valorarse en función de la edad, la presencia de comorbilidades y el tipo de TPMI. El Internacional Consensus Guidelines for Management of IPMN, recientemente publicado¹⁰, sugiere un protocolo de seguimiento de estos tumores (tabla III).

BIBLIOGRAFÍA

- Gasslander T, Arnello U, Albiin N, Permert J. Cystic tumours of the pancreas. *Dig Dis*. 2001;19:57-62.
- Fernández del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2001;1:641-7.
- Ohashi KM, Murayami Y, 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.
- Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A. Two types of mucin producing cystic tumours of the pancreas: diagnosis and treatment. *Surgery*. 1997;112:617-25.
- Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumour of the pancreas: new concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology*. 1996;43:692-704.
- Goh BK, Tan YM, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, Wong WK, et al. Cyst neoplasm of the pancreas with mucin-production. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:282-7.
- Prasad SR, Sahani D, Nasser S, Farrell J, Fernández del Castillo C, Hahn PF, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Abdom Imaging*. 2003;28:357-65.
- Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A. Intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the mucin pancreatic duct. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1372-7.
- Jang JY, Kim SW, Ahn YJ, Yoon YS, Choi MG, Lee KU, et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? *Ann Surg Oncol*. 2005;12:124-32.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernández del Castillo C, Falconi M, Shimizu, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasm and mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Pancreatol*. 2006;6:17-32.
- Loftus EV Jr, 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. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterol*. 1996;110:1909-18.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillemoe KD. Intraductal papillary tumor of the pancreas, an increasingly recognized clinico-pathologic entity. *Ann Surg*. 2001;234:313-22.
- Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA, Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*. 1998;175:426-32.
- Sugio K, Gazdar AF, Albores-Saavedra J, Kokkinakis DM. High yields of K-Ras mutations in intraductal papillary mucinous tumour and invasive adenocarcinoma induced by N-nitroso (2-hydroxypropyl) (2-oxopropyl) amine in the pancreas of female Syrian hamsters. *Carcinogenesis*. 1996;17:303-9.
- Sugiyama M, Atomi Y. Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:470-3.
- Soldini D, Gugger M, Buckhardt E, Kappeler A, Laissue JA, Mazzucchelli L. Progressive genomic alterations in intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas and morphologically similar lesions of the pancreatic ducts. *J Pathol*. 2003;199:453-61.
- Raimondo M, Tachibana I, Urrutia R, Burgart LJ, DiMaggio EP. Invasive cancer and survival of the intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2553-8.
- Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5688-90.
- Goh BK, Ooi LL, Kumarasinghe MP, Tan YM, Cheow PC, Chow PK, et al. Clinicopathological features of patients with concomitant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and pancreatic endocrine neoplasm. *Pancreatol*. 2006;6:520-6.
- 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 clinico-pathologic entity. *Ann Surg*. 1997;225:637-46.
- Cellier C, Cuillierier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B, et al. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, en-

- doscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography: a long term outcome in a large surgical series. *Gastrointest Endosc.* 1998;47:42-9.
22. Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, Yokohata K, Morisaki T, Yonemasu H, et al. Intraductal papillary neoplasms of the pancreas: a clinical review of 13 benign and four malignant tumours. *Eur J Surg.* 1999;165:223-9.
 23. Talamini G, Zamboni G, Salvia R, Capelli P, Sartori N, Casetti L, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm and chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2006;6:626-34.
 24. Bassi C, Procacci C, Zamboni G, Scarpa A, Cavallini G, Pederzoli P. Intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. Verona University Pancreatic Team. *Int J Pancreatol.* 2000;27:181-93.
 25. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, et al. Mucin-producing pancreatic tumors: a comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology.* 1998;208:231-7.
 26. Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively. *Am J Surg.* 1996;171:427-31.
 27. Sugiyama M, Abe N, Tokuhara M, Masaki T, Mori T, Takahara T, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography for postoperative follow-up of intraductal papillary-mucinous of the pancreas. *Am J Surg.* 2003;185:251-5.
 28. Raijman I, Kortan P, Walden D, Kandel G, Marcon NE, Haber GB. Mucinous ductal ectasia: cholangiopancreatography and endoscopic findings. *Endoscopy.* 1994;26:303-7.
 29. Cunningham JT, Hawes RH, Payne KM, Patel RS, Cotton PB. Clinical presentation and ERCP findings in patients with suspected intraductal papillary mucinous tumors (IPMT). *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2627.
 30. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. Intraductal papillary tumours of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumours by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterology.* 2001;96:1429-34.
 31. Sugiyama M, Atomi Y, Saito M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:164-71.
 32. Uehara N, 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 tumours of the pancreas. *Cancer.* 1994;74:826-33.
 33. 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;12:362-8.
 34. Kaino M, Kondoh S, Okita S, Hatano S, Kaino S, Okita S, et al. Detection of K-Ras and p53 gene mutations in pancreatic juice for the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumours. *Pancreas.* 1999;18:294-9.
 35. Inoue H, Tschuida A, Kawasaki Y, Fujimoto Y, Yamasaki S, Kajiyama G, et al. Preoperative diagnosis of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas with attention to telomerase activity. *Cancer.* 2001;91:35-41.
 36. Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Wakabayashi K. Endoscopic ultrasound and intraductal ultrasound in the diagnosis of small pancreatic tumors. *Abdom Imaging.* 1998;23:380-6.
 37. Inui K, Nakazawa S, Yoshino J, Yamachika H, Kanemaki N, Wakabayashi T, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: intraluminal ultrasonography. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:1996-2000.
 38. Maire F, Hammel P, Terris B, Scoazec JY, Cellier C, et al. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut.* 2002;51:717-22.
 39. 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.
 40. Kimura W. IHPBA in Tokyo, 2002. Surgical treatment of IPMT vs MCT: a Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:156-62.
 41. Kawai M, Uchiyama K, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Ueno M, et al. Clinicopathological features of malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Arch Surg.* 2004;139:188-92.
 42. Chiu SS, Lim JH, Lee WJ, Chang KT, Oh DK, Lee KT, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: differentiation of malignancy and benignancy by CT. *Clin Radiol.* 2006; 61:776-83.
 43. Seki M, Yanagisawa A, Ohta H, Ninomiya Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, et al. Surgical treatment of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas: operative indications based on surgico-pathological study focusing on invasive carcinoma derived from IPMT. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; 10:147-55.
 44. Sata N, Koizumi M, Tsukahara M, Yoshizawa K, Kurihara K, Nagai H. Single-branch resection of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:71-5.
 45. Murakami Y, Uemura K, Yokoyama Y, Sasaki M, Morifuji M, Hayashidani Y, et al. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:713-9.