Neoplasias quísticas del páncreas

7

RICHARD H. TURNAGE
WILLIAM E. STRODEL

La rareza de los quistes neoplásicos y la ambigüedad de la nomenclatura han llevado a crear una falta de familiaridad con ese tipo de neoplasias. Muchos autores de la literatura reciente han publicado errores de diagnóstico y operaciones no apropiadas destinadas a tratar lo que se creía que era un seudoquiste pancreático.[17,47,65,87,95] Los retrasos por errores de diagnóstico y los tratamientos quirúrgicos inadecuados pueden ocasionar que una neoplasia se haya convertido en irresecable cuando se logra el diagnóstico correcto. A diferencia del seudoquiste pancreático, el drenaje interno o externo de los tumores quísticos del páncreas se asocia con la persistencia y progresión de la lesión. En la mayoría de los casos, la resección se acompaña de un excelente pronóstico. Los recientes cambios inroducidos en la nomenclatura,[15,19,46,53,54,95] la caracterización radiológica,[1,15,37,48,49] y el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad han ayudado a clarificar los conceptos relacionados con las neoplasias quísticas del páncreas.[19,20,44,45,53,54,95,101]

HISTORIA

En los comienzos del siglo XIX las neoplasias quísticas fueron reconocidas y clasificadas en las categorías de quistes infecciosos, hemorrágicos, seudoquistes y quistes de retención.[78] En 1830, Beust publicó un quiste pancreático neoplásico.[6] Friedenwald y Cullen publicaron la progresión maligna de tres neoplasias quísticas que habían sido drenadas con anterioridad.[36] En 1934, Lichtenstein publicó la "transformación" de un cistoadenoma pancreático en un cistoadenocarcinoma.

En 1929, se diferenciaron los tumores macroquísticos mucinosos recubiertos por un epitelio cilíndrico de los tumores microquísticos con epitelio de células cuboides.[67] Se han utilizado numerosos términos para clasificar las neoplasias quísticas, como cistoadenomas serosos o mucinosos;[45] adenomas microquísticos y macroquísticos,[45] y cistoadenomas mucinosos, ricos en glucógeno.[19] Aunque los dos tipos de revestimiento epitelial encontrados en los quistes han sido bien estudiados, muchas veces existen pocas diferencias entres los hallazgos clínicos y radiológicos y la historia natural de ambos tipos de neoplasias quísticas del páncreas. Entre 1960 y 1980 los investigadores comenzarona a asociar la presencia del epitelio cilíndrico con el cáncer.[3,20] En 1978, Compagno y Oertel recolectaron 756 casos de cistoadenomas y cistoadenocarcinomas en los archivos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos. Esos autores encontraron dos diferentes clases de quistes pancreáticos, tanto desde el punto de vista anatomopatológico como clínico: el adenoma microquístico y el cistoadenoma-cistoadenocarcinoma mucinoso.[19,20] Se pudo establecer que los adenomas microquísticos eran casi siempre benignos mientras que los quistes neoplásicos mucinosos poseían un considerable potencial maligno. Este sistema de clasificación posibilitó una caracterización más precisa de los signos clínicos, la historia natural y los signos radiológicos propios de esos tumores.[16,37,47-65,84,101].

Sólo en forma reciente se han caracterizado en forma adecuada las neoplasias sólidas y las papilares. En 1959, Frantz describió tres casos en un trabajo titulado "Tumores papilares del páncreas –¿Benignos o malignos?"[33] En 1970, Hamoudi y col. describieron, en una niña de 12 años, las manifestaciones clínicas, tratamiento quirúrgico y hallazgos macroscópicos e histológicos de este tipo de tumor.[41] Durante las si-

guientes décadas se han ido agregando otros numerosos casos con frecuencia creciente.[11,23-25,56,80] En 1979, Compagno y Oertel revisaron 52 piezas operatorias de neoplasias sólidas, con epitelio papilar, que habían sido remitidas al Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos. En 1986, Kaufman publicó el resumen de la experiencia mundial con este tipo de tumores; había recogido un total de 321 casos.[21,53]

También han sido descritas las neoplasias quísticas de tipo neuroendocrino. Thompson y col. presentaron dos pacientes que tenían gastrinomas quísticos y otro que mostraba un tumor quístico pancreático productor de polipéptido.[87,88] También han sido encontradas otras neoplasias neurodendocrinas quísticas secretantes de glucagón[44] e insulina.[87]

Otra lesión que merece ser considerada es el adenocarcinoma pancreático ductal que se asocia con un quiste de retención o un seudoquiste pancreático.[32] Itai, Moss y Goldberg encontraron que el 8% de los pacientes con adenocarcinoma del páncreas tenían seudoquistes concomitantes. Dennis y col. encontraron que el 4% de los seudoquistes que habían operado estaban asociados con una obstrucción maligna del conducto pancreático. Es importante señalar que ambos estudios mencionados carecían de técnicas diagnósticas por imágenes para poder diferenciar un seudoquiste, asociado con una pancreatitis aguda o crónica, de un quiste secundario a una neoplasia maligna.[26,39,48,60] En una serie de casos de autopsia, los quistes pancreáticos fueron observados en 15 de 100 casos consecutivos de carcinomas pancreáticos.[68] En otro estudio, se encontró una incidencia del 13% de lesiones quísticas, identificadas por la TC, en 75 pacientes con carcinoma del páncreas.[40]

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Adenoma microquístico

Los adenomas microquísticos son tumores nodulares e irregulares que están separados del parénquima pancreático normal por una cápsula fibrosa de espesor variable que rodea los espacios quísticos. Esos espacios presentan un tamaño variable entre 1 mm y 2 cm de diámetro. Se observa una cicatriz estrellada, central, a veces calcificada, que se extiende en forma radiada. En forma característica, los quistes contienen un líquido claro y poco espeso. Mozan comparó el aspecto macroscópico del tumor con "una masa de vidrio y mármol dispersa en una substancia densa de consistencia gomosa" (fig. 7-1).[70]

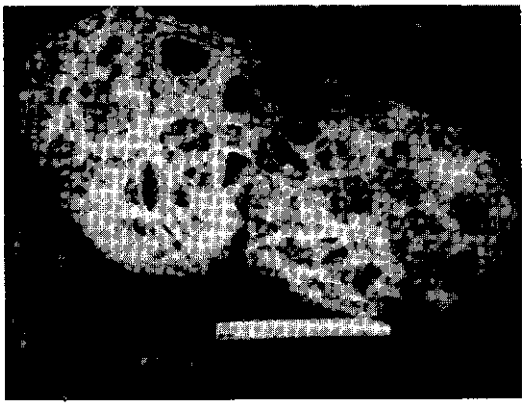


Fig. 7-1. Características macroscópicas de un gran adenoma microquístico que compromete casi todo el páncreas. Es típica la presencia de múltiples quistes pequeños por lo que es poco posible su confusión con las neoplasias quísticas mucinosas.

Desde el punto de vista microscópico, la naturaleza quística de esas lesiones remeda la estructura alveolar del pulmón (fig. 7-2).[19] Las células de los islotes, ácinos y conductos pancreáticos se encuentran rodeadas por la cápsula fibrosa. Los vasos llegan al tumor a través de puentes de tejido fibroso. Las calcificaciones producidas en los tabiques fibrosos pueden producir imágenes estrelladas en las placas radiográficas.[34,37] Los quistes están recubiertos por una capa uniforme de epitelio cuboide. Es característico el depósito intracelular de sustancia glucogénica y por ello estos tumores han merecido el nombre de cistoadenomas ricos en glucógeno.[19] Estas neoplasias carecen de formaciones papilares, a diferencia de lo que se observa en los quistes mucinosos. Por debajo del epitelio se puede observar una rica red vascular. En este tipo de tumor la mucina, cuando aparece, es escasa. Compagno y Oertel observaron entre las características microscópicas ópticas más notables del adenoma microquístico su arquitectura quística, la uniformidad del epitelio y la presencia del glucógeno intracitoplásmico.[19,20]

Las características ultraestructurales sugieren un origen en el conducto o en las células centroacinares.[7,64,82] La presencia del glucógeno intracitoplásmico en las células centroacinares fetales también es otro argumento en favor de ese origen.

Neoplasias quísticas mucinosas

Las neoplasias quísticas mucinosas pueden ser uni o multiloculares. La presencia de excrecencias papilares vegetantes, que se extien-



Fig. 7-2. Microfotografía de un adenoma microquístico. Se observa un gran espacio quístico dentro del tumor y el epitelio cuboide plano que lo recubre.

den desde la pared del quiste hacia la luz de los grandes espacios quísticos, sugiere con fuerza el diagnóstico de quiste mucinoso. Como en el adenoma microquístico, la cápsula fibrosa de los quistes mucinosos puede estar recorrida por grandes vasos. Dentro de los tabiques conectivos y en la cápsula pueden observarse calcificaciones.[37] Los espacios quísticos suelen ser mayores que los que se observan en los adenomas microquísticos y contienen un líquido mucoide turbio y de color marrón (fig. 7-3).

Los quistes están recubiertos por epitelio cilíndrico productor de mucina, que presenta un aspecto más desorganizado que el propio del epitelio de los tumores microquísticos y su aspecto varía, desde una simple hilera de células cilíndricas hasta estratos celulares que forman papilas o adquieren carácter invasor. Compagno y Oertel encontraron que el 80% de las neoplasias quísticas mucinosas contenían epitelio atípico o verdaderos carcinomas.[20] Esos autores resumieron los signos histológicos de estas lesiones afirmando que la característica microscópica más notable era la frecuente concurrencia y yuxtaposición de epitelio de apariencia benigna con otro de aspecto maligno. En casi el 45% de los tumores se encuentra adenocarcinoma y atipias celulares.[20] Se necesita un estudio exhaustivo del tumor para demostrar focos de adenocarcinoma en una neoplasia quística de aspecto benigno (fig.7-4).[20,95]

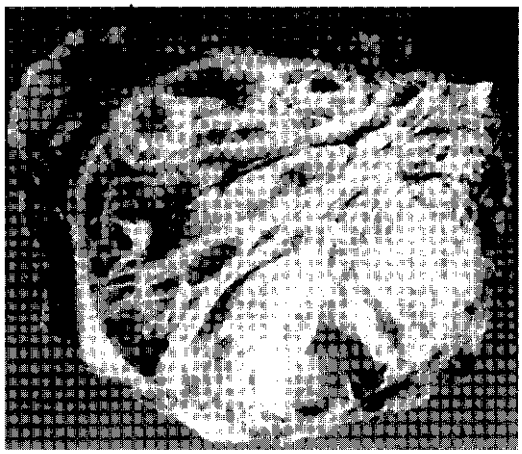


Fig. 7-3. Características macroscópicas de una neoplasia quística mucinosa. Se observan los grandes espacios quísticos dentro del tumor. La diferenciación de estos tumores con el seudoquiste pancreático puede ser muy difícil, en especial si se carece de biopsia.

A diferencia de lo observado en los adenomas microquísticos, la ultraestructura de las neoplasias quísticas mucinosas no han sido bien descrita. Compagno y Oertel han sugerido que las neoplasias quísticas mucinosas nacen de las células que tapizan los conductos pancreáticos mayores.[20] Los estudios inmunohistoquímicos desarrollan la coloración densa y difusa de los antígenos carcinoembrionario (CEA) e hidrocarbonado 19-9 en el citoplasma y el estroma de las lesiones malignas en forma muy diferente a lo que sucede en las lesiones atípicas o benignas.[98,99]

Neoplasias sólidas y con epitelio papilar

Hace poco tiempo que se han establecido las características clínicas y anatomopatológicas

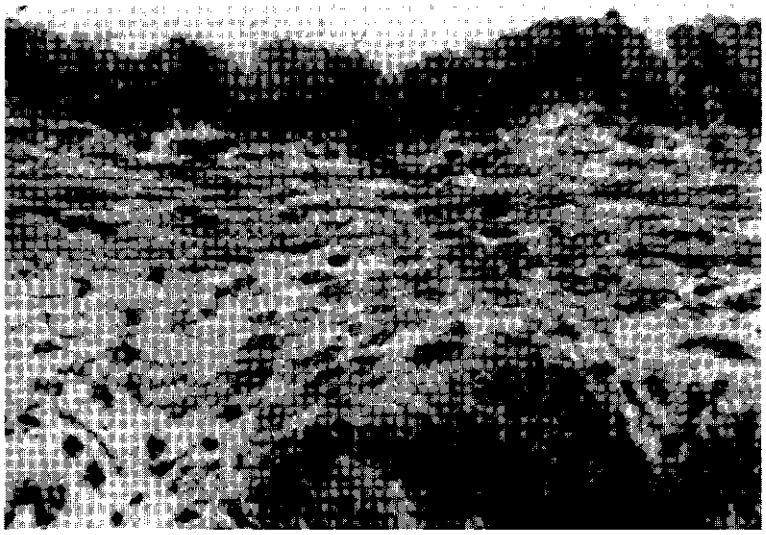


Fig. 7-4. Microfotografía de una neoplasia quística mucinosa. Se observa el epitelio cilíndrico que recubre la cavidad quística.

de este raro tumor. Otras denominaciones aplicadas a esta neoplasia son: tumor quístico papilar,[11,53] neoplasia epitelial papilar del páncreas y tumores sólidos y papilares.[1] Estos tumores suelen conformar grandes masas multilobuladas. En la superficie del corte se puede observar un tejido homogéneo carnoso separado por zonas hemorrágicas y necróticas con degeneración quística.

En el estudio microscópico se observan dos características celulares. El componente papilar del tumor consiste en tallos fibrovasculares rodeados por una o más capas de epitelio cilíndrico o cuboide. Las zonas zólidas del tumor están formadas por capas de células con áreas microquísticas diseminadas. Las mitosis son raras pero es frecuente encontrar microinvasión de la cápsula.[11,21,23,25,53,56,57,80]

Las lesiones presentan un potencial maligno de bajo grado que se manifiesta por la invasión de la cápsula y de las estructuras contiguas.[53]

En un estudio, esos tumores no mostraron inumnorreactividad para las hormonas intestinales pero resultaron inmunorreactivos, en forma difusa, para la enolasa neuroespecífica (NSE).[52] Ladanyi y col. no pudieron obtener coloraciones inmunorreactivas para el NSE, proteína S100, alfa-fetoproteínas o CEA; sin embargo, esos tumores contenían niveles elevados de receptores provistos de gran afinidad para el estrógeno y la progesterona.[58] En los estudios ultraestructurales ha sido posible detectar algunos gránulos neurosecretores; no obstante, la mayor parte de esos estudios sugieren el origen en las células de los conductos terminales con lo que resulta difícil diferenciarlos de los tumores derivados de las células acinares o de los islotes.[11,21,23,41,59,63]

Neoplasias quísticas neuroendocrinas

En el estudio macroscópico, las neoplasias quísticas neuroendocrinas se presentan con características no diferenciables de los seudoquistes pancreáticos. Los estudios histológicos de la pared muestran los signos característicos de un tumor de origen neuroendocrino.[55] Las coloraciones inmunohistoquímicas también pueden ayudar para el correcto diagnóstico de estos tumores.

Quistes de retención asociados con el adenocarcinoma

Los quistes asociados con carcinomas pancreáticos, aunque poco frecuentes, no son raros. Los quistes se consideran originados en la retención de las secreciones y tienen una cobertura epitelial similar a la del conducto pancreático. Es difícil realizar la diferenciación con un seudoquiste, tanto en los estudios preoperatorios con TC como durante la operación. Estos quistes se desarrollan en la zona del conducto que se encuentra cerca de la obstrucción producida por un carcinoma y pueden ser intra o extrapancreáticos. La presencia de un quiste, en ausencia de una historia de pancreatitis, debe hacer pensar en algo más que un seudoquiste (fig. 7-5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distinción más importante que debe realizarse en las neoplasias quísticas es con las



Fig. 7-5. Características macroscópicas de un adenocarcinoma del páncreas acompañado de un componente quístico. El estilete atraviesa la ampolla y entra en el colédoco. La parte sólida del tumor está interrumpida en el centro por una zona quística.

otras lesiones quísticas del páncreas, en especial los seudoquistes. Muchas veces esta diferenciación es difícil. En un estudio, menos de un tercio de las neoplasias quísticas fueron diagnosticadas en forma correcta en el preoperatorio. Algunos pacientes fueron sometidos a operaciones no apropiadas para tratar lo que se consideraba un simple seudoquiste pancreático.[87] De igual forma, Warshaw y Ritledge publicaron casos de 8 pacientes con neoplasia quística del páncreas que fueron considerados en el preoperatorio como seudoquistes pancreáticos.[95]

Muchas veces, las características clínicas sugieren, para esos quistes, una etiología neoplásica. La presencia de un quiste pancreático en un paciente sin antecedentes de pancreatitis, fundamenta la posibilidad de que se trate de una neoplasia quística. Solo uno de 19 pacientes que hemos estudiado tenía antecedentes de pancreatitis y ninguno presentaba evidencias clínicas o bioquímicas de pancreatitis reciente.

Los adenomas microquísticos y los tumores quísticos mucinosos se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino y en una relación de 6:1 o de 9:1.[3,85] Los blancos son afectados con una frecuencia cuatro veces superior que los negros.[19] Los adenomas microquísticos y los quistes mucinosos se presentan con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida. Los quistes mucinosos malignos aparecen en edades más avanzadas.[19,20,44,85]

El síntoma más frecuente del adenoma microquístico y de los quistes mucinosos es el dolor abdominal superior, que aparece en más de la mitad de los pacientes. La descripción del dolor abdominal varía desde una simple sensación de plenitud o compresión hasta un dolor agudo y penetrante. Algunas veces, el dolor se irradia al dorso o al flanco. La pérdida de peso, ictericia, dispepsia y hemorragia (intraabdominal o gastrointestinal) se observan con menor frecuencia.[19,20,44,45] Con frecuencia, los pacientes permanecen sintomáticos durante prolongados lapsos antes de que el diagnóstico sea formulado y, en la mayor parte de las series publicadas, ese período se extiende varios meses antes del diagnóstico.[19,20] En algunas ocasiones, en pacientes asintomáticos el quiste es encontrado en forma incidental durante un examen físico o en una TC solicitada por otras razones. En una serie de 134 pacientes, el 29% eran asintomáticos.[85]

En dos tercios de los casos se puede palpar una masa en el epigastrio o en el hipocondrio izquierdo.[85] Esa masa suele ser lisa, redondeda e indolora o ligeramente dolorosa y suele ser confundida con una esplenomegalia.

Diversos autores han sugerido una asociación entre los cistoadenomas y otras afecciones, como la diabetes mellitus,[4,70] neoplasias no pancreáticas sincrónicas,[19,45,83] úlceras gástricas o duodenales,[85] y colelitiasis.[3,19,45] Esta asociación es de difícil verificación teniendo en cuenta la relativamente elevada incidencia de esas condiciones en los grupos de edad avanzada en los que las neoplasias quísticas del páncreas hacen su aparición con mayor frecuencia.

Las neoplasias sólidas o de epitelio papilar aparecen, en forma característica, en mujeres jóvenes en una edad promedio de 23 a 24 años.[21,53,73,74] En la revisión efectuada por Kaufman de la literatura mundial existía sólo un hombre entre 31 casos. La mayor parte (90%) de estos tumores se encuentran en la cola o el cuerpo del páncreas. La presentación clínica es

similar a la de otras neoplasias quísticas del páncreas (masa de crecimiento lento asociada con molestias abdominales vagas). En forma retrospectiva puede demostrarse que los síntomas pueden haber precedido algunos años a la formulación del diagnóstico.[9,53]

Los tumores quísticos neuroendocrinos (incluyendo los gastrinomas,[87] los productores de polipéptido pancreático,[87] los glucagonomas,[43] y los insulinomas[76]) solo han sido publicados como casos aislados en series pequeñas. Comparados con otras neoplasias quísticas, esos tumores aparecen con igual frecuencia en hombres que en mujeres.[87] La presentación clínica se relaciona más con la naturaleza endocrina del tumor que con las características tumorales y es dependiente, en forma específica, del péptido particular segregado por el tumor. Thompson y col. describieron síntomas de una enfermedad ulcerosa grave y de diarrea intratable en dos pacientes con gastrinomas.[87] Pogany describió un paciente con un insulinoma quístico que presentaba síntomas episódicos de hipoglucemia, letargia, diaforesis y confusión. Los síntomas se exacerbaban con el ejercicio y se aliviaban con la ingestión de dulces. Los estudios simultáneos de glucosa e insulina en sangre permitieron diganosticar el insulinoma.[87] Se ha descrito un glucagonoma quístico que estaba acompañado de erupciones cutáneas, diabetes mellitus y pérdida de peso.[43]

En los pacientes con neoplasias quísticas del páncreas el nivel de amilasa sérica suele ser normal, mientras que el 50 al 75% de los pacientes con seudoquistes simples muestran elevación de esa enzima.[94,95] Los pacientes portadores de una neoplasia quística neuroendocrina tienen niveles séricos elevados de los péptidos segregados por el tumor y otras alteraciones bioquímicas dependientes del síndrome hormonal asociado.

TÉCNICAS POR IMÁGENES

Los apropiados estudios por imágenes pueden sugerir el diagnóstico correcto de las neoplasias quísticas del páncreas.[31,90] Las radiografías simples del abdomen son de poco valor. Las calcificaciones puntiformes dispersas sobre el páncreas se encuentran en el 30% de los pacientes con pancreatitis crónicas. Su presencia puede hacer pensar en seudoquiste o en un quiste de retención. El aspecto de sol radiante de las calcificaciones se ha asociado con los adenomas microquísticos y las neoplasias quísticas mucinosas (se encuentra en menos del 10% de los casos).[34,47] La calcificación depende del depósito de calcio en los tabiques fibrosos y en la cápsula tumoral. Friedman y col. han afirmado que la calcificación típica del adenoma microquístico presenta un aspecto denso central rodeado de radiaciones mientras que en las neoplasias quísticas mucinosas asumen el aspecto de cáscara de huevo.[37]

Las radiografías seriadas gastroduodenales y los enemas baritados sólo indican la presencia de masas tumorales pero poco sirven para esclarecer su etiología. Estos estudios suelen efectuarse cuando el paciente presenta síntomas de obstrucción duodenal o pilórica o se contempla la posibilidad de efectuar una resección o una derivación paliativa.

Con frecuencia, la ecografía muestra la naturaleza quística de la lesión. Muchas de las neoplasias quísticas pueden ser diferenciadas de los quistes simples (por retención, congénitos y seudoquistes) por la arquitectura más compleja de los quistes tumorales.[1,37,86,96] Los seudoquistes suelen aparecer como masas uniloculares, ecolúcidas, con buena trasmisión a su través y con pared posterior prominente.[8] Los adenomas microquísticos, por su parte, ofrecen mala delimitación y carecen de una cápsula demostrable. Los múltiples pequeños quistes aparecen como zonas hipoecoicas y ecogénicas con regiones centrales radiadas ecogénicas que corresponden a los tabiques.[37] Las neoplasias mucinosas se muestran como masas quísticas bien definidas, con ecos internos producidos por los tabiques y las excrecencias papilares.[34,37,42] Estos tumores pueden ser uniloculares y, en ese caso, resultan de difícil diferenciación con los seudoquistes pancreáticos, que son más frecuentes. Los seudoquistes crónicos pueden contener restos que simulan vegetaciones intraquísticas por lo que pueden ser confundidos con las neoplasias mucinosas.[37] Busilacchi, en 11 casos de neoplasias mucinosas quísticas malignas estudiadas con ecografía, encontró que este tipo de estudio no era confiable para diferenciar esas lesiones de los seudoquistes pancreáticos.[13]

Existe poca experiencia con el ultrasonido en el diagnóstico de las neoplasias quísticas neuroendocrinas. Es común la confusión con los seudoquistes.[87] Balthazar y col. han informado que las neoplasias sólidas y papilares se presentan como masas quísticas complejas con ecogenicidad difusa.[1]

La ecografía, aunque muchas veces muestra la naturaleza quística de la masa en estudio, resulta ineficaz para diferenciar las neoplasias quísticas, en especial los tumores quísticos mucinosos y neuroendocrinos de los seudoquistes pancreáticos.[13,28,87]

La TC es el método por el cual se pueden obtener las mejores imágenes de las características físicas de la pared del quiste pancreático, su delimitación y el órgano de origen más probable.[37,40,48,53,72] Las relaciones de los quistes

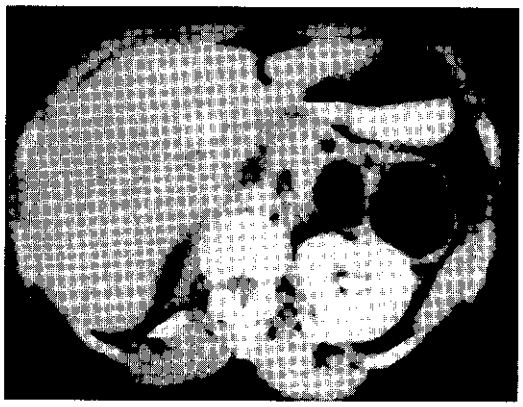


Fig. 7-6. La diferenciación entre un seudoquiste del páncreas y una neoplasia mucinosa quística puede ser muy difícil sin el auxilio de una biopsia. Esta neoplasia mucinosa quística fue acompañada de un diagnóstico erróneo durante 2 años en los que se la consideró como un seudoquiste. El paciente había sido sometido al drenaje de su "seudoquiste" antes de que la biopsia demostrara el verdadero diagnóstico.

con otras estructuras también se observan mejor con esta técnica. La TC muestra en forma clara la arquitectura interna del quiste, permitiendo diferenciar entre el revestimiento liso y homogéneo, propio de los quistes de retención, de la cobertura irregular (excrecencias internas o tabiques) que caracterizan las neoplasias quísticas. La diferenciación entre un seudoquiste y una neoplasia quística mucinosa es muy difícil con la TC, a menos que se puedan observar las vegetaciones papilares o los tabiques (fig. 7-6 y 7-7). Los seudoquistes complejos o atípicos pueden ser multiloculados o contener restos hemorrágicos y detritos tisulares y por ello son más difíciles de diferenciar de los tumores quísticos; sin embargo los estudios

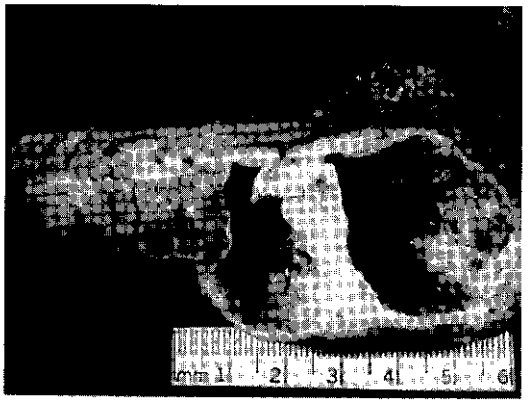


Fig. 7-7. Corte de una neoplasia mucinosa quística. Se pueden observar los tabiques y la multiloculación.

con TC, realizados con contraste intravenoso de refuerzo, pueden diferenciar los restos intraquísticos de las excrecencias vascularizadas propias de los quistes mucinosos.[37,48,102] Se considera que la resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de valor igual o superior a la TC para el diagnóstico de las neoplasias quísticas del páncreas.[69] Sin embargo, la RMN no muestra las calcificaciones de la pared tumoral o de sus tabiques.

Si en el preoperatorio se considera posible la existencia de una neoplasia quística, la TC puede facilitar la diferenciación entre los adenomas microquísticos y las neoplasias mucinosas. Los adenomas microquísticos se muestran menos delimitados, con respecto al parénquima circundante, que los quistes mucinosos.[37] Como los quistes del adenoma microquístico suelen ser menores que 2 cm de diámetro, esas lesiones aparecen en la TC como zonas homogéneas y no reforzadas. Sin embargo, con el contraste intravenoso los quistes presentan el característico aspecto de "panal de abejas". Los quistes mucinosos se presentan como lesiones bien delimitadas, con paredes gruesas y grandes cavidades quísticas. El contraste intravenoso refuerza la imagen de la pared de la lesión al igual que las vegetaciones papilares, los tabiques y los espesamientos localizados de la pared quística.[3,48,102]

La TC demuestra la naturaleza quística de las neoplasias neuroendocrinas de ese tipo; sin embargo, su diferenciación con los seudoquistes resulta difícil.[76,87] Las neoplasias sólidas y epiteliales aparecen como masas homogéneas bien delimitadas de densidad irregular.[1,18,30,38] El contraste intravenoso no produce refuerzo de la zona central de esa masa y sólo una ligera intensificación de la zona periférica de la lesión.[1,53] En nuestra experiencia, la lesión se presenta como una masa multilobulada y parcialmente quística.

La TC puede identificar el órgano en el que se origina el quiste así como la presencia de adenopatías abdominales o metástasis hepáticas.[37,48] También puede ser de utilidad para el cirujano al indicar la proximidad de la neoplasia a las estructuras vasculares y viscerales contiguas.

En los últimos tiempos se han publicado éxitos diagnósticos obtenidos con el estudio citológico del líquido obtenido por punción aspiración de los quistes, bajo la guía de la TC o la ecografía. Bondeson y col. así como Emmert y Bewtra publicaron buenos resultados diagnósticos obtenidos, respectivamente, en una neoplasia epitelial sólida y en una neoplasia quística mucinosa.[10,29] De igual forma, Dickey y col. hicieron el diagnóstico correcto de neoplasia quística mucinosa en 5 de siete muestras examinadas.[27] Warshaw también ob-



Fig. 7-8. Arteriografía visceral que muestra la hipervascularización de un gran adenoma microquístico de la cabeza del páncreas. Se observa la aparición de neovasos y el desplazamiento de los vasos normales.

servó la presencia de epitelio atípico en el líquido aspirado en una neoplasia quística mucinosa.[95] El aspecto citológico de las células aspiradas se corresponde, en forma estrecha, con la clasificación histológica de los tumores.[51] También se ha publicado el hallazgo de niveles elevados de CEA en las células aspiradas así como reacciones inmunohistoquímicas positivas para ese mismo antígeno.[75,100] La aspiración percutánea y el estudio citológico del material obtenido ha permitido hacer el diagnóstico correcto del insulinoma y del glucagonoma.[43,76] Schwerk ha afirmado que el líquido aspirado tenía concentración elevada de amilasa en todos los seudoquistes y baja en los cistoadenomas.[81] Por ello, esta modalidad diagnóstica parece ser promisoria en el diagnóstico preoperatorio de las neoplasias quísticas del páncreas.

Desde los primeros trabajos radiológicos vinculados en el tema puede encontrarse la descripción de diversos signos arteriográficos propios de los cistoadenomas pancreáticos.[91,97] Estas variaciones representan, sin duda, la dificultad que existe para distinguir un adenoma microquístico de una neoplasia quística mucinosa. Friedman y col. encontraron que los adenomas microquísticos presentaban hipervascularización, agrandamiento de las arterias nutricias, relleno tumoral con el contraste y presencia de neovasos (fig. 7-8).[37] Estos signos se correlacionan bien con el aspecto macroscópico ofrecido por numerosos pequeños quistes cuya superficie está recorrida por vasos importantes y provistos de una rica red capilar. Sus gruesas venas efluentes y los shunts arteriovenosos también fueron observados en varios casos. El único diagnóstico que puede ser compatible con este cuadro arteriográfico es el de los tumores quísticos neuroendocrinos.[87] A la inversa, las neoplasias mucinosas quísticas muestran zonas uniformes de vascularización escasa. Esas zonas pueden tener más de 5 cm de diámetro y se corresponden con la pared tumoral o las vegetaciones papilares que salen de la pared. Los vasos anormales se ven en raras ocasiones y el relleno del tumor (blush) no llega a adquirir la intensidad que se observa en el adenoma microquístico. El desplazamiento de los vasos puede ser observado tanto en el adenoma microquístico como en las neoplasias mucinosas.[37] Las neoplasias quísticas neuroendocrinas y sus metástasis se presentan como lesiones hipervasculares provistas de una zona central avascular.[76,87] Las neoplasias epiteliales sólidas y papilares aparecen como masas hipovascularizadas o desprovistas de vasos.[1]

Además de sugerir un diagnóstico preoperatorio correcto, la arteriografía permite mapear la anatomía normal y las variaciones de los vasos pancreáticos, mesentéricos y portales. También ayuda a establecer la invasión de las estructuras vasculares importantes y el diagnóstico de las metástasis hepáticas.

Todavía es controvertida la importancia de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) para el estudio de las lesiones quísticas del páncreas. La ERCP puede ayudar en el diagnóstico de los seudoquistes y en la delimitación de las vías biliares y también puede establecer las anormalidades del conducto propias de la pancreatitis crónica.[5,12,14,95] Existe poca experiencia con esta técnica en el estudio de las neoplasias quísticas del páncreas y los

estudios actuales no muestran resultados específicos. En algunos casos la neoplasia se llena con el contraste y en otros sólo se observa el desplazamiento o la obstrucción de los conductos.[37,42] En una pequeña serie, en la mitad de los pacientes que fueron sometidos a la ERCP, no se encontraron comunicaciones de la neoplasia con el sistema ductal pancreático.[95] No existen trabajos relacionados con el estudio citológico del jugo pancreático aspirado durante la ERCP. En el futuro, el estudio con ecografía endoscópica (con o sin citología del líquido aspirado) puede jugar un papel importante en el estudio de todas las masas pancreáticas, en especial en aquellos casos en los que esa masa tiene un componente quístico.

Muchas veces, el diagnóstico correcto se realiza sólo durante la laparotomía con una biopsia incisional.[92,93] Sin biopsia, casi el 80% de las lesiones pueden ser diagnosticadas en forma errónea durante la exploración quirúrgica.[85] Esta observación afirma la necesidad del uso rutinario de la biopsia en todos los seudoquistes pancreáticos. Es importante recordar que, en algunas zonas de la neoplasia, el epitelio puede estar reducido o aun ausente[9] por lo que se debe seguir manteniendo un alto nivel de sospecha a pesar de que los estudios por congelación se inclinen en favor de un seudoquiste. Estos hechos tienen una importante implicancia en el diagnóstico de las neoplasias quísticas del páncreas y hacen necesario el uso de las biopsias por punción con aguja así como el estudio citológico del líquido aspirado. Una biopsia equívoca debe indicar la necesidad de su reiteración. Sólo la resección total puede permitir establecer la naturaleza real de lo que se ha considerado como una neoplasia mucinosa quística "benigna." En forma muy clara, Compagno y Oertel han demostrado que pueden existir pequeños focos de adenocarcinoma en lesiones que tienen un epitelio cilíndrico benigno generalizado.[20]

TRATAMIENTO

Existen pocas diferencias en relación con el mejor tratamiento de las neoplasias quísticas del páncreas. Todas las neoplasias mucinosas quísticas, las sólidas y las papilares, así como los tumores quísticos neuroendocrinos presentan un elevado potencial maligno y por lo tanto deben ser tratadas en forma agresiva.[2,20,45,66,77,87,95] A diferencia de lo que sucede con el adenocarcinoma pancreático que tiene origen en el conducto, muchas veces la resección de los tumores quísticos se acompaña de curaciones de larga duración. El drenaje interno o externo, o la biopsia sola, son inadecuados y se asocian con progresión de la lesión local e invasión del hilio hepático, estructuras vasculares mayores y vísceras contiguas.[47,65] El tratamiento inadecuado de una neoplasia maligna mucinosa quística, o de tipo neuroendocrino, puede ser seguido de metástasis hepáticas, peritoneales y epiploicas.[2,20,46,77,87,95] Las neoplasias sólidas papilares tienen capacidad de invasión local y sólo en raras ocasiones producen metástasis a distancia.[53,66]

Todas las neoplasias mucinosas quísticas debe ser consideradas como tumores malignos y, siempre que resulte posible, deben ser tratadas con la resección. El diagnóstico de neoplasia mucinosa quística "benigna" sólo puede ser relizado con seguridad luego de la extirpación total de toda la lesión ya que pueden encontrarse pequeños focos malignos en un tumor de apariencia benigna.[20] Se han publicado numerosos trabajos referidos a "cistoadenomas benignos" tratados con drenajes externos o internos; esas publicaciones se han asociado después con hallazgos histológicos y evolución malignos.[47,65,77,95] Aunque no se ha demostrado en forma concluyente que las neoplasias mucinosas quísticas se conviertan en malignas, la evidencia disponible hace pensar en la posibilidad de esa progresión mórbida.[20,45,77,95]

Los adenomas microquísticos son lesiones benignas que pueden ser bien tratadas con la resección. La resección del tumor puede evitar graves complicaciones. La persistencia y crecimiento de esta lesión se ha asociado con hemorragias digestivas producidas por erosión del tumor en el intestino adyacente o por el sangrado proveniente de várices esofágicas dependientes de la trombosis de la vena porta o de la esplénica.[61] La obstrucción biliar o pancreática y la hemorrgia intraperitoneal son también complicaciones que se han descrito en los pacientes con adenomas microquísticos no tratados o mal manejados.[19] Por otra parte, el tumor puede crecer y comprometer estructuras vasculares y vísceras importantes exigiendo operaciones más amplias que las que se hubieran debido realizar si el caso hubiera sido tratado en el momento de su diagnóstico inicial. Sin embargo, la naturaleza benigna de la lesión permite que el cirujano se dé el lujo de mantener la observación en aquellos pacientes con grandes riesgos que tienen una biopsia que prueba en forma concluyente la presencia de un adenoma microquístico, en especial cuando está localizado en la cabeza del páncreas.

La resección completa es el tratamiento de elección de las neoplasias sólidas y papilares. Aun en presencia de invasión de las vísceras contiguas o del epiplón, se puede obtener un pronóstico excelente si la resección es adecuada.[53]

La resección total es el tratamiento de elección para los tumores quísticos de los islotes. Si no existen evidencias de malignidad, Thompson y col han indicado la enucleación, incluso de los tumores grandes de la cabeza del páncreas, con lo que se evitan operaciones de mayor envergadura.[76,87] Aun en los tumores funcionantes irresecables, la reducción de la masa tumoral puede determinar alivios sintomáticas de larga evolución por la disminución de la producción de péptidos específicos.[87]

PRONÓSTICO

Los adenomas microquísticos son lesiones con histología benigna. No se han encontrado casos de transformación maligna de esas lesiones[19] y tampoco existen evidencias de que se puedan transformar en neoplasias mucinosas quísticas.[19] Además, las evidencias microscópicas y de ultraestructura apoyan la existencia de una etiología diferente para cada uno de esos tipos de neoplasias quísticas. Existen trabajos que exhiben seguimientos prolongados por más de 25 años, que muestran la ausencia de recidivas o metástasis luego de la resección.[2,3,19,70,82,95] Aun luego de una biopsia, los seguimientos prolongados por más de 14 años muestran una escasa o nula progresión de la actividad maligna de alguna de estas lesiones.[3,19,70,82] Si se tiene en cuenta la naturaleza benigna de estas lesiones, las resecciónes están justificadas para evitar las complicaciones atribuidas al tumor, entre las que se incluyen su crecimiento y el desplazamiento de las estructuras viscerales y vasculares adyacentes. Barbeed ha publicado un caso en el que se produjo la fijación del adenoma microquístico a la vena porta y que necesitó la resección y reconstrucción de esa vena en presencia de un gran adenoma microquístico.[2] Los autores también han resecado un gran adenoma microquístico de la cabeza del páncreas, adherido a la vena porta, que requirió la resección y reemplazo de esa vena. Se ha atribuido al crecimiento local y a la extensión del tumor la aparición de hipertensión portal y las várices gastroesofágicas de ella dependientes.[61] Compagno y Oertel encontraron cuatro de estos casos en 34 pacientes (12%), que murieron como consecuencia de adenomas microquísticos no tratados. Las causas de muerte dependen de la hemorragia digestiva por erosión del tumor, la malabsorción secundaria a la insuficiencia pancreática, la obstrucción biliar y la hemorragia intraperitoneal debida a la ruptura de vasos en la pared del tumor.[19]

Las neoplasias mucinosas quísticas de tipo benigno se tratan mejor con su resección. Los pacientes tratados de esta forma, seguidos durante más de 10 años, han evolucionado sin recurrencias de la enfermedad.[2,3,95] Sin embargo, un significativo número de pacientes, cuya biopsia inicial indicaba la presencia de una neoplasia mucinosa quística "benigna," que habían sido tratados sólo con la biopsia o un drenaje, en forma eventual tuvieron manifestaciones de evolución maligna[47,65,95] y, en algunos casos, el tumor maligno condujo a la muerte del paciente. Es difícil predecir la supervivencia de un paciente con un tumor mucinoso "benigno" dada la posibilidad de que haya existido un error en la muestra tomada para la biopsia y que lleva a una errónea clasificación del tumor. Compagno y Oertel encontraron que entre los 12 pacientes que murieron de metástasis de neoplasias mucinosas malignas, 9 (75%) tenían un carcinoma que se había diagnosticado en el momento de la operación y 3 (25%) eran tumores en los que, en dos casos, se había encontrado epitelio benigno aunque con atipias.[19] Luego de la resección de estas lesiones es necesario mantener una prolongada observación de su evolución.

La supervivencia de los pacientes con neoplasias mucinosas quísticas parece depender de tres factores interrelacionados: la histología del tumor, la presencia de metástasis hepáticas y el tipo de resección (curativa o paliativa). Los estudios realizados por Hodgkinson, en 21 pacientes con ese tipo de tumor quístico, han mostrado que los pacientes con tumores bien diferenciados (grado 1 de Broders) mostraban una supervivencia del 64% a los 5 años mientras que los que tenían tumores poco diferenciados (grado 2 de Broders) tenía una supervivencia del 24% a los 5 años.[44] De igual forma, ReMine encontró que los pacientes con tumores de baja malignidad presentaban una promedio ajustado de supervivencia de 1,2 años mientras que sólo sobrevivían 6 meses los que poseían lesiones de alta malignidad.[77]

También Hodgkinson mostró que en 7 pacientes que fueron sometidos a una resección curativa el promedio de supervivencia de 5 años llegó al 68%. Entre los 14 pacientes que recibieron resecciones no curativas, esa supervivencia cayó al 14%.[44] En el grupo de ReMine sólo fueron resecables 4 de los 11 tumores operados; 8 de esos pacientes tenían metástasis en el momento de su presentación. El promedio de supervivencia ajustada para esos pacientes fue sólo de 6 meses y la de 5 años alcanzó a 20%.[71] La presencia de ganglios peripancreáticos metastáticos no contraindica la resección curativa.[44] De los 41 pacientes con neoplasias mucinosas quísticas descritos por Compagno y Oertel, 12 murieron de carcinomas metastáticos. Entre esos pacientes sólo un tercio había recibi-

do resecciones curativas. Los 20 supervivientes habían recibido resecciones curativas y habían sido seguidos durante un promedio de 6,7 años. Un paciente todavía sigue vivo pero tiene metástasis.[20]

Es importante destacar que, en muchos casos, pasan años desde la aparición del tumor hasta el momento de su diagnóstico. Por ejemplo, un paciente cuyo caso fue publicado por Barbee y col. había notado la presencia de una masa abdominal 22 años antes de su muerte provocada por metástasis.[2] También Logan y col. han informado sobre un paciente que tenía una neoplasia mucinosa quística benigna, diagnosticada durante la laparotomía, que fue drenada al estómago.[65] Veinte años más tarde el paciente murió de un tumor mucinoso quístico maligno. Cornet publicó un paciente al que se le resecó, durante la operación inicial, una metástasis única en el epiplón y que dos años más tarde presentó otros nódulos metastáticos del mismo órgano, que también fueron extirpados. Este paciente permaneció libre de síntomas durante 10 años.[22] Taft y Freeny publicaron los casos de 7 pacientes con neoplasias mucinosas quísticas que recibieron resecciones y que fueron seguidos durante más de 11 años; entre ellos sólo uno murió por metástasis mientras que los restantes mostraron ausencia de la enfermedad.[86] Por ello, aunque existen pacientes que muestran tumores mucinosos quísticos malignos de elevada agresividad, la mayor parte de ellos tienen lesiones con una evolución más favorable. Para esos tumores resulta aconsejable el tratamiento agresivo.

La resección de las neoplasias sólidas y papilares también ofrece un excelente pronóstico.[11,24,25,53,56] Esos tumores manifiestan su potencial maligno a través de la invasión local de las estructuras adyacentes. Se han publicado casos de invasión de colon, estómago, bazo, hígado, duodeno, tejido subcutáneo y estructuras vasculares aledañas.[33,53,79,80] En esos pacientes, la resección parece ofrecer la curación durante períodos prolongados.[53,79] Hasta la resección incompleta de esas lesiones ofrece una supervivencia prolongada.[79] En estos últimos casos, se ha adjudicado cierto papel a la radioterapia.[35]

Las neoplasias quísticas neuroendocrinas pueden ser benignas o malignas. Existen pocas publicaciones referidas a estos tumores y por ello su historia natural es poco conocida pero no parece ser diferente de la observada en los otros tumores neuroendocrinos no quísticos. Thompson y col. presentaron tres pacientes con lesiones malignas, dos de ellos con metástasis hepáticas. Uno de esos pacientes murió de metástasis y otro fue tratado con quimioterapia. El tercero, que presentaba una adenomatosis endocrina múltiple (MEA I) no mostró evidencias de recurrencia. Todavía queda por establecer si estos tumores quísticos endocrinos tienen una malignidad superior o inferior a la de los tumores sólidos de los islotes.

RESUMEN

La presencia de molestias abdominales persistentes y, en especial, la presencia un tumor abdominal superior, determina la necesidad de un estudio vigoroso. La existencia de una masa pancreática quística, en ausencia de antecedente de pancreatitis, debe ser considerada como sospechosa y debe ser estudiada en forma completa.[89] Los estudios por imágenes, en especial la TC y la arteriografía, son los que mejor delinean el quiste y sus relaciones con las estructuras contiguas. El diagnóstico diferencial incluye el seudoquiste, los tumores quísticos y los quistes asociados con las neoplasias malignas.[92,93] Toda vez que se encuentre un quiste en un paciente que se encuentra en la edad en que suelen aparecer los tumores malignos del páncreas y en aquellos que no tienen antecedentes de pancreatitis, la neoplasia quística es un diganóstico que debe ser considerado. El único tratamiento adecuado para las neoplasias quísticas del páncreas es la reseción total. En el tratamiento de estos tumores no hay lugar para los drenajes interno o externo. Muy a menudo el tratamiento apropiado se ve coronado con un pronóstico favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balthazar, E.J., Subramanyam, B.R., Lefleur, R.S., et al.: Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: Radiographic, CT, sonographic, and angiographic features. Radiology *50*:39, 1984.
2. Barbee, C., Demello, F., and Grage, T.: Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. J. Surg. Oncol., *8*:1, 1976.
3. Becker, W.F., Welsh, R.A., and Pratt, H.S.: Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Ann. Surg., *161*:845, 1965.
4. Benson, R., and Gordon, W.: Cystadenoma of the pancreas: With presentation of one case and review of twenty-eight cases collected from the medical literature. Surgery *21*:353, 1947.
5. Berman, L.G., Dunn, E., and Shalhley, C.J.: Survey of pancreatitis: Central New York Surgical Society. Gastroenterology *40*:94, 1961.
6. Beust, A.T. von: Beitrag zur Kasuistik der adenomatösen Pankreasgeschwülste. Virchows Arch., *219*:191, 1915.
7. Bogomoletz, W.V., Adnet, J.J., Widgren, S., et al.: Cystadenoma of the pancreas: A histological, histochemical and ultrastructural study of seven cases. Histopathology *4*:309, 1980.
8. Bohar, L., Bajtai, A., Sarkadi, G., et al.: Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance. Radiol. Diagn. (Berl.), *26*:683, 1985.
9. Bombi, J.A., Milla, A., Badal, J.M., et al.: Papillary-cystic neoplasm of the pancreas: Report of two cases and review of the literature. Cancer *54*:780, 1984.
10. Bondeson, L., Bondeson, A.G., Genell, S., et al.: Aspiration cytology of a rare solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: Light and electron microscopic study of a case. Acta Cytol., *8*:605, 1984.
11. Boor, P.J., and Swanson, M.R.: Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. Am. J. Surg. Pathol., *3*:69, 1979.
12. Braganza, J.M., Hunt, L.P., and Warwich, F.: Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. Gastroenterology *92*:1341, 1982.

13. Busilacchi, P., Rizzatto, G., Bazzocchi, M., et al.: Pancreatic cystadenocarcinoma: Diagnostic problems. Br. J. Radiol., *55*:558, 1982.
14. Bynum, T.E.: Endoscopic retrograde cannulation of the pancreatic duct. *In* Broods, J.R. (ed.): Surgery of the Pancreas. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983, pp. 118–121.
15. Campbell, J., and Cruickshank, A.: Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. J. Clin. Pathol., *15*:432, 1962.
16. Cantrell, B.B., Cubilla, A.L., Erlandson, R.A., et al.: Acinar cell cystadenocarcinoma of human pancreas. Cancer *47*:410, 1981.
17. Carungi, R.C., and Lee, Y.M.: Cystadenocarcinoma presenting as pseudocyst of the pancreas. Contemp. Surg., *32*:21, 1988.
18. Choi, B.I., Kim, K.W., Han, M.C., et al.: Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas: CT findings. Radiology *166*:413, 1988.
19. Compagno, J., and Oertel, J.E.: Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): A clinicopathologic study of 34 cases. Am. J. Clin. Pathol., *69*:289, 1978.
20. Compagno, J., and Oertel, J.E.: Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma): A clinicopathologic study of 41 cases. Am. J. Clin. Pathol., *69*:573, 1978.
21. Compagno, J., Oertel, J.E., and Kremzar, M.: Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, probably of small duct origin: A clinicopathologic study of 52 cases. Lab. Invest., *40*:248, 1979.
22. Cornet, A., Debesse, B., Barbier, J., et al.: Cystadenocarcinoma of the pancreas: Report of two cases. Semin. Hop. Paris *51*:2985, 1975.
23. Cubilla, A.L., and Fitzgerald, P.J.: Cancer (non-endocrine) of the pancreas: A suggested classification. Monogr. Pathol., *21*:82.
24. Cubilla, A.L., and Fitzgerald, P.J.: Cancer of the exocrine pancreas: The pathologic aspects. C.A., *35*:2, 1985.
25. Cubilla, A.L., and Fitzgerald, P.J.: Classification of pancreatic cancer (nonendocrine). Mayo Clin. Proc., *54*:449, 1979.
26. Dennis, J.W., Aranha, G.V., Greenlee, H.B., et al.: Carcinoma masquerading as a pancreatic pseudocyst on ultrasound. Am. Surg., *50*:334, 1984.
27. Dickey, J.E., Haaga, J.R., Stellato, T.A., et al.: Evaluation of computed tomography guided percutaneous biopsy of the pancreas. Surg. Gynecol. Obstet., *163*:497, 1986.
28. Eckhauser, F.E., Cheung, P.S., Vinik, A.I., et al.: Nonfunctioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. Surgery *100*:978, 1986.
29. Emmert, G.M., and Bewtra, C.: Fine-needle aspiration biopsy of mucinous cystic neoplasm of the pancreas: A case study. Diagn. Cytopathol., *2*:69, 1986.
30. Farman, J., Chen, C.K., Schulze, G., et al.: Solid and papillary epithelial pancreatic neoplasm: An unusual tumor. Gastrointest. Radiol., *12*:31, 1987.
31. Fitzgerald, P.J., Fortner, J.G., Watson, R.C., et al.: The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. Cancer *41*:868, 1978.
32. Fox, N.M., Ferris, D.O., Moertel, C.G., and Waugh, J.M.: Pseudocyst coexistent with pancreatic carcinoma. Ann. Surg., *158*:971, 1963.
33. Frantz, V.K.: Tumors of the pancreas. *In* Atlas of Tumor Pathology, First Series, fasc. 27 and 28. AFIP, Washington, D.C.
34. Freeny, P., Weinstein, C., Taft, D., et al.: Cystic neoplasms of the pancreas: New angiographic and ultrasonographic findings. Am. J. Roentgenol., *131*:795, 1978.
35. Fried, P., Cooper, J., Balthazar, E., et al.: A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. Cancer *56*:2783, 1985.
36. Friedenwald, J., and Cullen, T.S.: Pancreatic cysts, with report of seven cases. Am. J. Med. Sci., *72*:313, 1926.
37. Friedman, A.C., Lichtenstein, J.E., and Dachman, A.H.: Cystic neoplasms of the pancreas: Radiological pathological correlation. Radiology *149*:45, 1983.
38. Friedman, A.C., Lichtenstein, J.E., Fishman, E.K., et al.: Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. Radiology *154*:333, 1985.
39. Gambill, E.E.: Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma: A study of 26 cases. Mayo Clin. Proc., *46*:174, 1971.
40. Haertel, M., Zaunbauer, W., and Fuchs, W.A.: The computer tomographic appearances of carcinoma of the pancreas. R.O.F.O., *133*:1, 1980.
41. Hamoudi, A.B., Misugi, K., Grosfeld, J.L., et al.: Papillary epithelial neoplasm of pancreas in a child: Report of a case with electron microscopy. Cancer *26*:1126, 1970.
42. Herrera, L., Glassman, C.I., and Komins, J.I.: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas demonstrated by ultrasound and endoscopic retrograde pancreatography. Am. J. Gastroenterol., *73*:512, 1980.
43. Ho, P.W., Moore, G.W., and Hoge, A.F.: Glucagonoma occurring as a large cystic abdominal mass. South. Med. J., *77*:666, 1984.
44. Hodgkinson, D.J., ReMine, W.H., and Weiland, L.H.: A clinicopathologic study of 21 cases of pancreatic cystadenocarcinoma. Ann. Surg., *188*:679, 1978.
45. Hodgkinson, D.J., ReMine, W.H., and Weiland, L.H.: Pancreatic cystadenoma: A clinicopathologic study of 45 cases. Arch. Surg., *113*:512, 1978.
46. Howard, J.M., Jordan, G.L., and Reber, H.A.: Surgical Diseases of the Pancreas. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, pp. 504–537, 643, 651.
47. Hyde, G.L., Davis, J.B., Jr., McMillin, R.D., et al.: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas with latent malignancy. Am. Surg., *50*:225, 1984.
48. Itai, Y., Moss, A.A., and Goldberg, H.I.: Pancreatic cysts caused by carcinoma of the pancreas: A pitfall in the diagnosis of pancreatic carcinoma. J. Comput. Assist. Tomogr., *6*:772, 1982.
49. Itai, Y., Moss, A.A., and Ohtomo, K.: Computed tomography of cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Radiology *145*:419, 1982.
50. Itai, Y., Ohhashi, K., Furui, S., et al.: Microcystic adenoma of the pancreas: Spectrum of computed tomographic findings. J. Comput. Assist. Tomogr., *12*:797, 1988.
51. Jones, E.C., Suen, K.C., Grant, D.R., et al.: Fine-needle aspiration cytology of neoplastic cysts of the pancreas. Diagn. Cytopathol., *3*:238, 1987.
52. Kamisawa, T., Fukayama, M., Koike, M., et al.: So-called "papillary and cystic neoplasm of the pancreas": An immunohistochemical and ultrastructural study. Acta Pathol. Jpn., *37*:785, 1987.
53. Kaufman, S.L., Reddick, R.L., Stiegel, M., et al.: Papillary cystic neoplasm of the pancreas: A curable pancreatic tumor. World J. Surg., *10*:851, 1986.
54. Kerlin, D.L., Frey, C.F., Bodai, B.I., et al.: Cystic neoplasms of the pancreas. Surg. Gynecol. Obstet., *165*:475, 1987.
55. Klöppel, G., and Heitz, P.U.: Pancreatic endocrine tumors. Pathol. Res. Pract., *183*:155, 1988.
56. Klöppel, G., Morohoshi, T., John, H.D., et al.: Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas: A tumour in young women with favourable prognosis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), *392*:171, 1981.
57. Komorn, H.J., Zirkin, R.M., and Nathan, L.E. Jr.: Papillary cystic neoplasm of the pancreas: Report of two cases of a surgically curable tumor. Surgery *99*:110, 1986.
58. Ladanyi, M., Mulay, S., Arseneau, J., et al.: Estrogen and progesterone receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas: With immunohistochemical and ultrastructural observations. Cancer *60*:1604, 1987.
59. Learmonth, G.M., Price, S.K., Visser, A.E., et al.: Papillary and cystic neoplasm of the pancreas—an acinar cell tumour? Histopathology *9*:63, 1985.
60. Levine, E.: Carcinoma of the pancreas presenting as acute pancreatitis: CT diagnosis. Gastrointest. Radiol., *6*:29, 1981.
61. Lewis, A., and Dormandy, J.: Cystadenoma of the pancreas: A report of two cases. Br. J. Surg., *58*:420, 1971.
62. Lichtenstein, L.: Papillary cystadenocarcinoma of pancreas: Case report with notes on classification of malignant cystic tumors of pancreas. Cancer *21*:542, 1934.
63. Lieber, M.R., Lack, E.E., Roberts, J.R., Jr., et al.: Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: An ultrastructural and immunocytochemical study of six cases. Am. J. Surg. Pathol., *11*:85, 1987.
64. Lo, J., Fung, C., Yonan, T., et al.: Cystadenoma of the pancreas: An ultrastructural study. Cancer *39*:2470, 1977.
65. Logan, S.E., Voet, R.L., and Tompkins, R.K.: The malignant potential of mucinous cysts of the pancreas. West. J. Med., *136*:157, 1982.
66. Matsuda, Y., Imai, Y., Kawata, S., et al.: Papillary-cystic neoplasm of the pancreas with multiple hepatic metastases: A case report. Gastroenterol. Jpn., *22*:379, 1987.
67. Marziani, R.: Fortschreitende, polyzentrische, cystisch-papilläre Adenomatosis des Pankreas. Virchows Arch., *271*:625, 1929.
68. Mikal, S., and Campbell, A.J.A.: Carcinoma of the pancreas: Diagnostic and operative criteria based on 100 consecutive autopsies. Surgery *28*:963, 1950.
69. Minami, M., Itai, Y., Ohtomo, K., et al.: Cystic neoplasms of the pancreas: Comparison of MR imaging with CT. Radiology *171*:53, 1989.
70. Mozan, A.: Cystadenoma of the pancreas. Am. J. Surg., *81*:204, 1951.
71. Mullens, J.E., Barr, J.R., and Barron, P.T.: Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Can. J. Surg., *26*:529, 1983.

72. Parienty, R.A., Ducellier, R., Lubrano, J.M., et al.: Cystadenomas of the pancreas: Diagnosis by computed tomography. J. Comput. Assist. Tomogr., *4*:364, 1980.
73. Persson, M., Bisgaard, C., Nielsen, B.B., et al.: Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas presenting as a traumatic cyst: Case report. Acta Chir. Scand., *152*:223, 1986.
74. Pezzi, C.M., Schuerch, C., Erlandson, R.A., et al.: Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. J. Surg. Oncol., *37*:278, 1988.
75. Pinto, M.M., Kaye, A.D., and Brogan, D.A.: Diagnosis of cystic lesions of the pancreas: A biochemical and cytologic analysis of material obtained utilizing radiographic or intraoperative technique. Diagn. Cytopathol., *2*:40, 1986.
76. Pogany, A.C., Kerlan, R.K. Jr., Karam, J.H., et al.: Cystic insulinoma. A.J.R., *142*:951, 1984.
77. ReMine, S.G., Frey, D., Rossi, R.L., et al.: Cystic neoplasms of the pancreas. Arch. Surg., *122*:443, 1987.
78. Robson, A.W.M., and Moynihan, B.G.A.: Diseases of the Pancreas and Their Surgical Treatment. Philadelphia, W.B. Saunders, 1903.
79. Sanfey, H., Mendelsohn, G., and Cameron, J.L.: Solid and papillary neoplasm of the pancreas: A potentially curable surgical lesion. Ann. Surg., *197*:272, 1983.
80. Schlosnagle, D.C., and Campbell, W.G., Jr.: The papillary and solid neoplasm of the pancreas: A report of two cases with electron microscopy, one containing neurosecretory granules. Cancer *47*:2603, 1981.
81. Schwerk, W.B.: Ultrasonically guided percutaneous puncture and analysis of aspirated material of cystic pancreatic lesions. Digestion *21*:184, 1981.
82. Shorten, S.D., Hart, W.R., and Petras, R.E.: Microcystic adenomas (serous cystadenomas) of pancreas: A clinicopathologic investigation of eight cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. Am. J. Surg. Pathol., *10*:365, 1986.
83. Soloway, H.: Constitutional abnormalities associated with pancreatic cystadenomas. Cancer *18*:1297, 1965.
84. Sperti, C., Militello, C., Chiappetta, A., et al.: Cystic neoplasms of the pancreas. Ital. J. Surg. Sci., *13*:217, 1983.
85. Strodel, W.E., and Eckhauser, F.E.: Cystic neoplasms of the pancreas. *In* Dent, T.L. (ed.): Pancreatic Disease: Diagnosis and Therapy. New York, Grune & Stratton, 1981.
86. Taft, D.A., and Freeny, P.C.: Cystic neoplasms of the pancreas. Am. J. Surg., *142*:1, 1981.
87. Thompson, N.W., Eckhauser, F.E., Vinik, A.I., et al.: Cystic neuroendocrine neoplasms of the pancreas and liver. Ann. Surg., *199*:158, 1984.
88. Thompson, N.W., and Eckhauser, F.E.: Malignant islet-cell tumors of the pancreas. World J. Surg., *8*:940, 1984.
89. Trapnell, J.E., and Duncan, E.H.L.: Patterns of incidence in acute pancreatitis. Br. J. Surg., *2*:179, 1975.
90. Turnage, R.H., Eckhauser, F.E., Vinik, A.I., et al.: Diagnostic dilemmas in patients with cystic neoplasms of the pancreas. Int. J. Pancreatol., *3*:477, 1988.
91. Uflacker, R., Amaral, N.M., Lima, S., et al.: Angiography in cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Acta Radiol. (Diagn.) (Stockh.), *21*:189, 1980.
92. Warren, K.W., Athanassiades, S., Frederick, P., and Kune, G.A.: Surgical treatment of pancreatic cysts. Ann. Surg., *163*:886, 1966.
93. Warren, K.W., and Badosa, F.: Individualization in the treatment of pancreatic cysts. Am. Surg., *39*:55, 1973.
94. Warshaw, A.L., and Rattner, D.W.: Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst: Clinical and chemical criteria. Ann. Surg., *202*:720, 1985.
95. Warshaw, A.L., and Rutledge, P.L.: Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. Ann. Surg., *205*:393, 1987.
96. Wolfman, N.T., Ramquist, N.A., Karstaedt, N., et al.: Cystic neoplasms of the pancreas: CT and sonography. A.J.R., *138*:P 37, 1982.
97. Yamaguchi, Y., Nawata, Y., Kato, N., et al.: A case of cystadenoma of the pancreas presenting characteristic angiographic findings. Jpn. J. Cancer Clin., *22*:1444, 1976.
98. Yamaguchi, K., and Enjoji, M.: Carcinoma of the pancreas: A clinicopathologic study of 96 cases with immunohistochemical observations. Jpn. J. Clin. Oncol., *19*:14, 1989.
99. Yamaguchi, K., and Enjoji, M.: Cystic neoplasms of the pancreas. Gastroenterology *92*:1934, 1987.
100. Yu, H.C., and Shetty, J.: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas with high carcinoembryonic antigen. Arch. Pathol. Lab. Med., *109*:375, 1985.
101. Zamora, J.L.: Cystic neoplasms of the pancreas: Evolution of a concept. Am. J. Surg., *149*:819, 1985.
102. Zirinsky, K., Abiri, M., and Baer, J.W.: Computed tomography demonstration of pancreatic microcystic adenoma. Am. J. Gastroenterol., *79*:139, 1984.