

# Tumores Quísticos del Páncreas

## Diagnóstico diferencial y tratamiento de sus variantes anatomopatológicas

Dres. Luis F. Sánchez(\*), Alvaro Fernández Montero(\*\*), Susana Silveira(\*\*\*), Ignacio Paysse(\*\*\*\*), Isidro León(\*\*\*\*), Martín Valverdu(\*\*\*\*\*)

### Resumen

Los tumores quísticos del páncreas son lesiones poco frecuentes, que plantean dificultades diagnósticas en cuanto a su naturaleza, neoplásica o inflamatoria y tipo anatomopatológico. Determinarlo en el preoperatorio es prioritario para adoptar una conducta terapéutica correcta, aunque esto no siempre es posible. Se presentan 4 casos de neoplasias quísticas del páncreas asistidos por los autores en el Hospital Policial en el transcurso de los años 2003-2004. Se realiza una revisión de

*Departamento de Cirugía, Hospital Policial «Uruguay Genta».*

la literatura sobre el tema y se pone énfasis en aquellos aspectos clínicos, imagenológicos, y bioquímicos que son de importancia para el diagnóstico diferencial de estos tumores entre sí, y con el pseudoquistes de páncreas, así como en las opciones terapéuticas para cada caso.

### Palabras claves:

Neoplasias quísticas, mucinosas y serosas  
Cistoadenocarcinoma  
Páncreas

*Presentado en la sesión científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay el día 6 de Octubre de 2004.*

- \* *Ex Prof. Adj. de Clínica Quirúrgica.*
  - \*\* *Ex Residente de Clínica Quirúrgica.*
  - \*\*\* *Ex Asistente de Clínica Quirúrgica.*
  - \*\*\*\* *Residente de cirugía del Hospital Policial.*
  - \*\*\*\*\* *Cirujano del Servicio de Cirugía del Hospital Policial.*
  - \*\*\*\*\* *Ex Prof. Adj. de Clínica Quirúrgica. Director del Servicio de Cirugía del Hospital Policial.*
- Correspondencia:*  
*Departamento de Cirugía, Hospital Policial «Uruguay Genta».*  
*Br. Batlle y Ordóñez 3574. Tel-fax: 508 8888 int. 115.*  
*Montevideo, Uruguay.*

### Abstract

*Cystic tumors of pancreas are rare lesion, which present difficulty upon diagnosis as to their nature, whether neoplastic or inflammatory and anatomopathologic type. It is essential that this be determined in the preoperative stage so as to adopt a correct therapeutic conduct, although this is not always possible.*

*The authors were in charge of four cases of cystic neoplasias of pancreas, which occurred in the Police Hospital during the period 2003-2004. The paper includes a revision of literature on this*

*topic, highlighting clinical, imageologic and biochemical aspects which are relevant in establishing a differential diagnosis of these tumors comparing them between each other and with pancreatic pseudocyst, It also includes therapeutic options in each case.*

**Key words:**

*Neoplasms, cystic, mucinous and serous  
Cystadenocarcinoma  
Pancreas*

**Introducción**

Las neoplasias quísticas del páncreas son lesiones pocos frecuentes. Constituyen un 10% a 15% de todos los quistes pancreáticos, y aproximadamente un 0.5% de todos los tumores pancreáticos primarios.<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>

Existe una tendencia a pensar que toda lesión quística en el páncreas corresponde a un pseudoquiste, lo que habitualmente conduce a un tratamiento incorrecto, situación que experimentaron dos de los pacientes que analizamos en esta comunicación, uno de ellos en 2 oportunidades. Este error diagnóstico ha sido notificado históricamente hasta en un 37%<sup>5</sup> de los casos. Pero actualmente estas cifras son menores.

En este trabajo se presentan cuatro casos de neoplasias quísticas del páncreas asistidos en nuestro Servicio, y se discuten aspectos de interés tales como: diagnósticos clínico, imagenológico, humoral; y opciones terapéuticas para cada una de las situaciones patológicas.

**Casuística**

Caso Clínico 1

M.B., sexo femenino, 64 años.

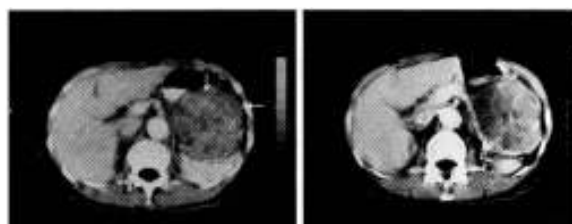
AP: HTA sin tratamiento

Dolor abdominal inespecífico, ocasional, en hemiventre superior de seis meses de evolución; plenitud precoz y vómitos esporádicos. Adelgazamiento leve.

Se realizó ecografía abdominal que mostró a nivel del retroperitoneo, entre el bazo y el riñón

izquierdo, una imagen sólida, redondeada, de 94 x 72 mm, de aspecto inhomogéneo no claramente relacionada al riñón.

La Tomografía confirmó la lesión; impresiona una neoplasia quística de tipo seroso con cicatriz central, estructura en panal de abejas e hipervascularización.



*Fig 1. A y B. T.A.C que muestra tumoración de la cola pancreática, sólida, bien delimitada, de aprox. 85 mm de diámetro, hipodensa y que capta en forma inhomogénea el medio de contraste. No se ven adenomegalias abdominales*

Laparotomía exploradora que evidenció la presencia de un tumor sólido-quístico en el cuerpo y cola del páncreas de 10 cm de diámetro, encapsulado y móvil. Bazo de aspecto normal. Punción y aspiración de líquido tumoral para estudio. Amilasa en líquido del tumor 1335 U/l.

CEA en líquido del tumor 0,6 ng/ml.

Se efectuó esplenopancreatectomía córporeo-caudal.



*Fig.2. Incisión en boca de horno*

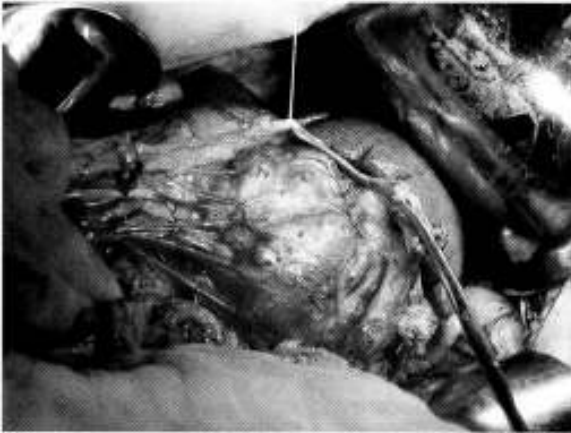


Fig.3. Sección de epiplón gástrico y gastroesplénico. Puede verse el neoplasma en contacto con el bazo

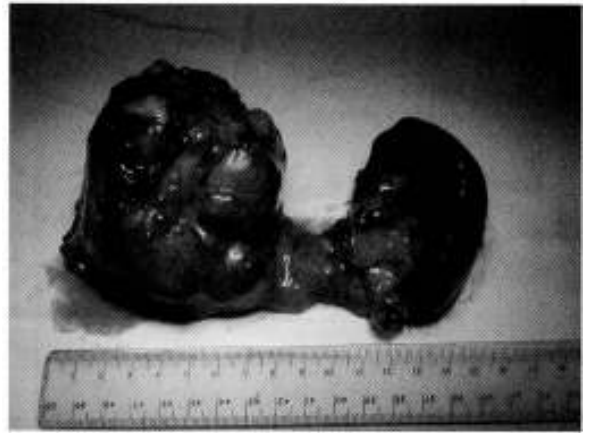


Fig.6. Pieza de resección. Espleno pancreatectomía corporo caudal.



Fig.4. Se ha ligado la arteria esplénica. Se ve la vena esplénica cargada. (Flecha)



Fig 7. Sección de la neoplasia que muestra la estructura microquística y cicatriz central estrellada características de esta lesión.



Fig.5. Cuerpo y cola de páncreas liberado, cargado con una gasa, previo a su sección.

Anatomía patológica: proliferación epitelial integrada por formaciones quísticas de tamaño variable tapizadas por células cuboideas y aplanadas con citoplasma claro y eosinófilo. Sin pleomorfismo. En algunas estructuras quísticas se ven delgadas papilas sin atipias citonucleares. Parénquima pancreático adyacente sin alteraciones histopatológicas. Ganglios linfáticos con arquitectura conservada. En suma: cistadenoma seroso.



Fig.8. Luego de fijada la pieza se observa al corte la típica estructura en panal de abejas

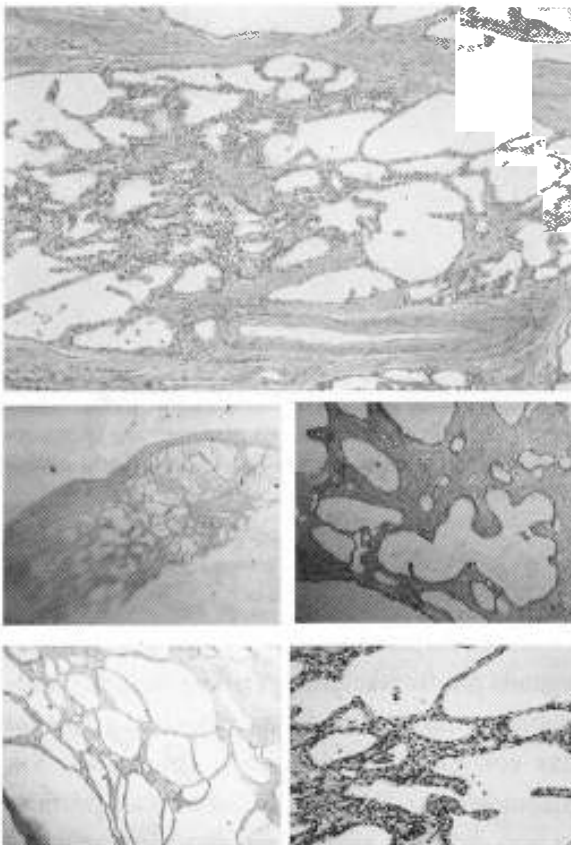


Fig. 9. Anatomía Patológica que muestra las cavidades quísticas características revestidas por células cuboidales, eosinófilas, ricas en glucógeno. Sin atipias. Vistas a diferentes aumentos. Se diagnosticó cistoadenoma seroso.

**Caso Clínico 2**

JAQ, sexo masculino, 69 años.

MC: rectorragias en varias oportunidades. El tacto rectal mostró un neoplasma de recto a 5 cm de la margen anal. Se solicitó T.A.C. abdomino-pélvica: tumor de recto bajo sin evidencias de compromiso de la grasa perirrectal ni adenomegalias. Mostró además la presencia de un tumor en la cabeza del páncreas, bien limitado, de densidad heterogénea, con múltiples imágenes quísticas en su interior, sin compromiso de planos peripancreáticos

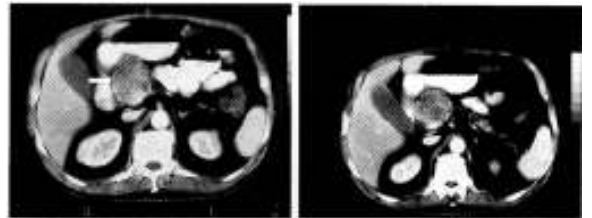


Fig. 10. T.A.C. que muestra tumoración en cabeza del páncreas redondeada bien delimitada de densidad inhomogénea con finos tabiques en su interior, bien vascularizada. (Flecha)

Se realizó Amputación abdominoperineal de recto, con biopsia extemporánea del tumor pancreático, que informó: quistes revestidos de células cuboideas sin atipias, cistoadenoma seroso. Buena evolución.

Manteniéndose control evolutivo sobre la tumoración céfalopancreática.

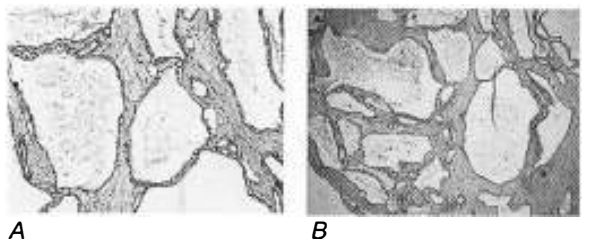


Fig 11 A y B. Microscopía que muestra la presencia de quistes de pequeño tamaño rodeados de un estroma fibroso revestido de un epitelio cuboidal, con células claras o eosinófilas sin atipias, ricas en glucógeno con núcleo central. Diagnóstico de cistoadenoma seroso de páncreas.

### Caso Clínico 3

AP: colecistectomizada en 1999, pancreatitis aguda grave con formación de pseudoquiste y posterior derivación quisto-yeyunal en el 2001.

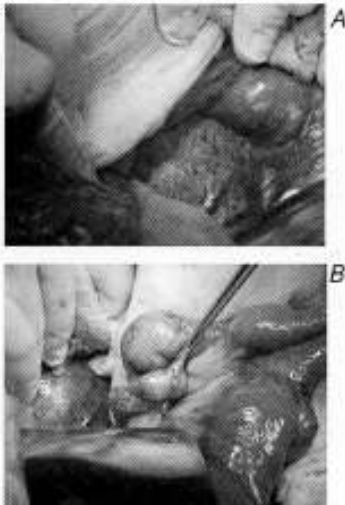
MC: dolor abdominal de 10 días de evolución, gravativo, difuso, sin otros elementos a destacar. Examen físico impresiona palparse ocupado el epigastrio.

T.A.C abdominal: proceso expansivo a nivel de la cola del páncreas de bordes regulares, que no capta contraste



Fig. 12. T.A.C. que muestra tumoración quística de cola de páncreas unilocular de densidad homogénea. En la primera y tercer imagen puede verse el asa yeyunal anastomosada al quiste. (Flechas)

Laparotomía exploradora: Incisión en boca de horno. Tumoración quística de la cola del páncreas que se extiende por retroperitoneo empujando hacia adelante el ángulo izquierdo del colon. Se punciona y aspira su contenido (1500cc) de aspecto mucoide. Amilasa 43 U/l (N: 28-100), PAS negativo. Con diagnóstico de neoplasia quística mucinosa se efectúa esplenopancreatectomía distal. Buena evolución postoperatoria.



Figs. 13, A y B. A: Tumoración quística de cola de páncreas que se extiende por el retroperitoneo empujando hacia adelante el ángulo izquierdo del colon. No adherente a vísceras vecinas. B: Se desmonta asa en Y de Roux de la quisto-yeyunostomía.



Fig. 14: Se aspira contenido del quiste.

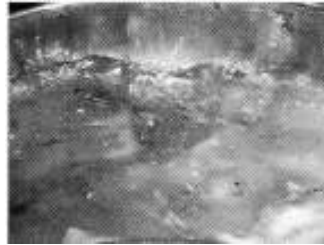


Fig. 15: El aspecto claramente mucoso nos confirma que se trata de una neoplasia mucinosa.

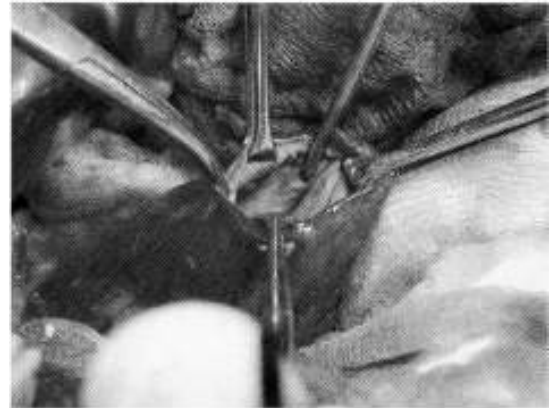


Fig 16. Neoplasia mucinosa abierta. Pared interna lisa



Fig 17. Páncreas liberado, se ve el cuerpo cargado con una cinta hilera previo a su sección



Fig 18. Pieza de resección que muestra la neoplasia mucinosa y el bazo.

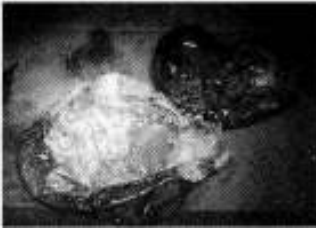
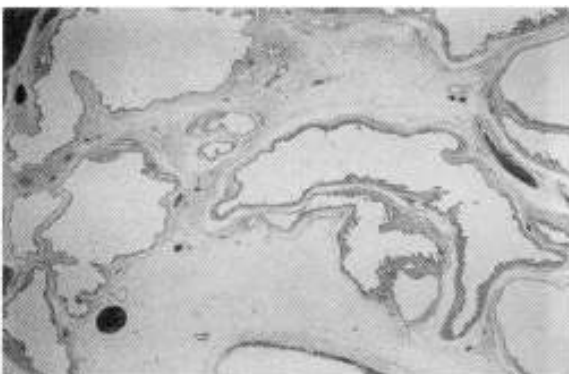
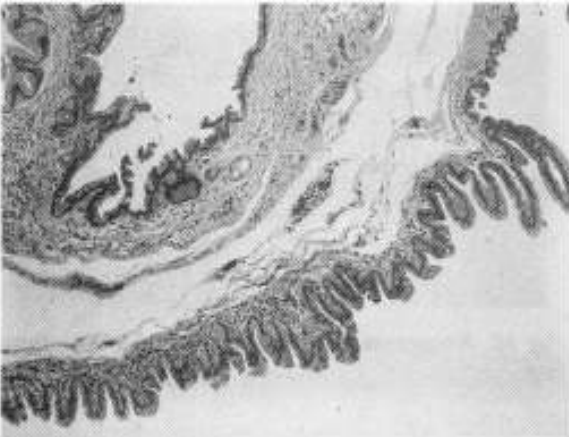


Fig 19. Tumor mucinoso abierto con restos de secreción mucosa en su interior.

La anatomía patológica, confirmó el diagnóstico de adenoma quístico mucinoso.



Figs 20 y 21. Microscopía. Revestimiento interno cilindro-cúbico de células mucinosas sin atipias. Pueden notarse focos de proyecciones papilares

### Caso Clínico 4

P. R. M. Sexo femenino, 42 años, procedente de Durazno. Portadora de angiodisplasias de colon derecho y gástricas. En tratamiento por anemia crónica. Colecistectomizada en 1992. En el año 1993 se le diagnosticó un pseudoquiste de cola de páncreas y se realizó una quistogastrostomía. La biopsia de la pared del quiste mostró tejido inflamatorio inespecífico.

En agosto de 2001 se diagnosticó una recidiva del pseudoquiste y se efectuó en octubre de 2001 una nueva quistogastrostomía.

En febrero de 2003 consultó en policlínica por plenitud precoz, dolor abdominal y tumoración palpable en Hipocondrio Izquierdo.

Se estudió con T.A.C. que mostró una tumoración quística multilocular con finos tabiques en su interior a nivel de cuerpo y cola del páncreas.

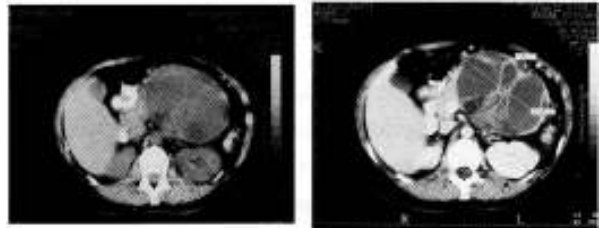


Fig.22. T.A.C Tumoración quística de cuerpo y cola de páncreas con finos tabiques que se realzan claramente con el contraste i/v.

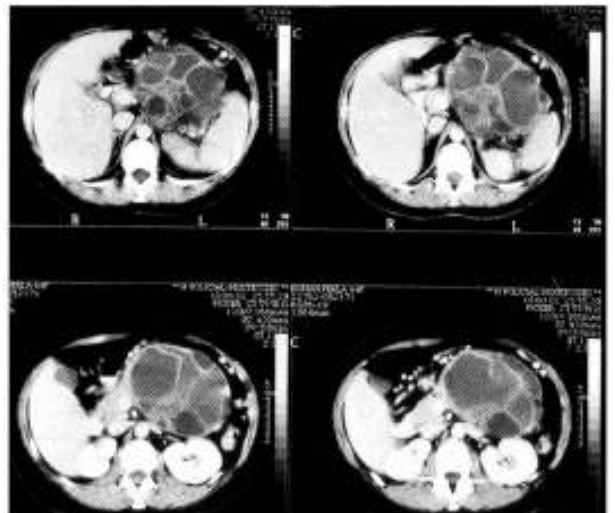


Fig 23. T.A.C. que muestra tumoración multilocular a quistes grandes de paredes bien vascularizadas.

Con el diagnóstico presuntivo de neoplasma quístico de páncreas posiblemente de origen mucinoso, se decidió realizar laparotomía exploradora. Reapertura de incisión en boca de horno.

Exploración: tumoración quística voluminosa de cuerpo y cola de páncreas de pared lisa, no adherente a vísceras vecinas, anastomosada a cara posterior de cuerpo y antro gástrico. Hígado y peritoneo sanos.

Se realizó esplenopancreatectomía córporo-caudal, con resección de medallón de estómago incluyendo las anastomosis quisto-gástricas.

Buena evolución postoperatoria.

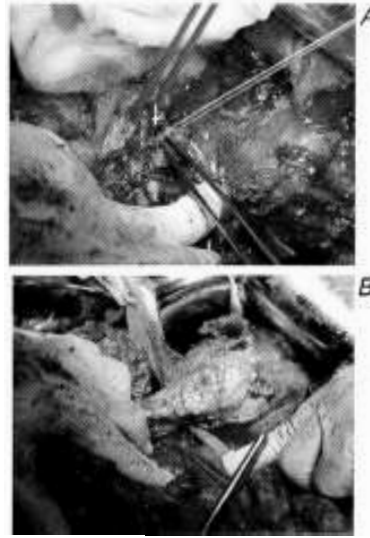


Fig 26 A y B. A: Se identifica y liga la arteria esplénica (flecha). B: Sección de parénquima pancreático previo a lo cual se carga con cinta hilera.

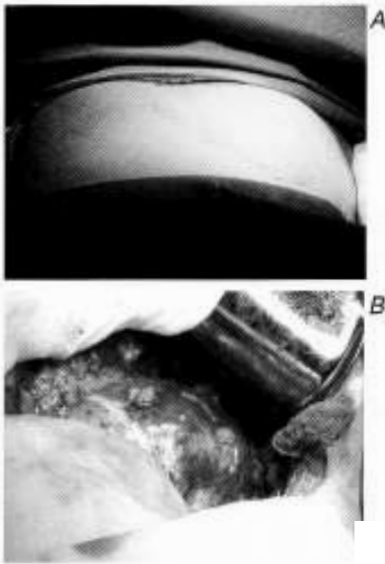


Fig 24 A, B. A: Cicatriz de cirugías previas. B: Luego de seccionar el epiplón gástrico y gástroesplénico se aprecia la neoplasia quística.



Fig. 27. Pieza de resección quirúrgica mostrando la neoplasia quística y el bazo

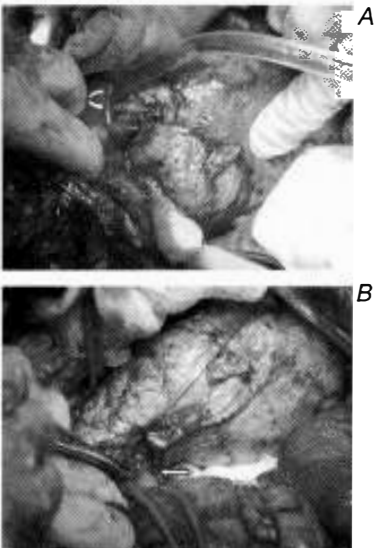


Fig 25 A, B. A: Sección de un medallón de pared gástrica en uno de los sitios de la anastomosis quisto-gástrica. (Señalado con flecha) B: Dada la proximidad de la lesión a la arteria mesentérica superior y tronco celíaco, estos se cargan para tener un mejor control. (Señalado con flecha)

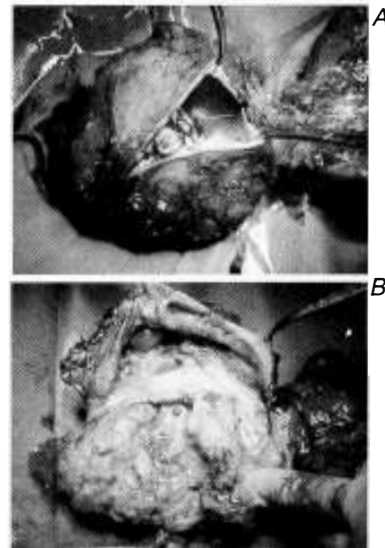


Fig 28 A y B. A: Se aprecia el contenido mucoso en el interior del quiste. B: Vemos tejido vegetante en un sector de la pared del quiste.

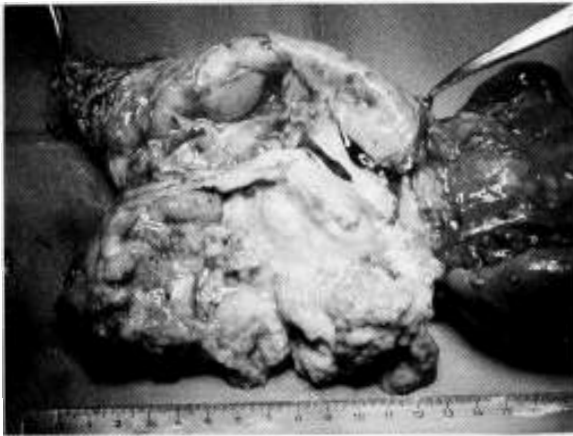


Fig 29. A mayor aumento se aprecia el tejido vegetante en un sector de la pared.

La anatomía patológica muestra que se trata de un cistoadenocarcinoma mucinoso de páncreas.

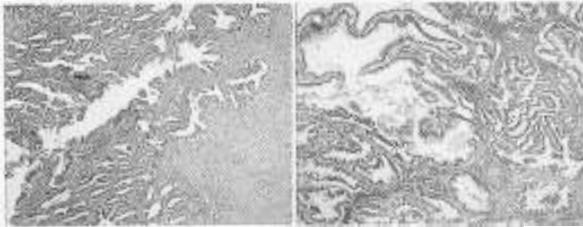


Fig 30. Se ven cavidades quísticas y crecimientos papilares revestidos de una capa de células columnares que varían desde un epitelio normal a células con marcadas atipias. Cistoadenocarcinoma mucinoso.

**Discusión**

Se han descrito más de 12 variedades de neoplasmas quísticos en el páncreas, siendo el 90% de ellos de origen epitelial. Cuatro variedades representan cerca del 90% del total correspondiendo a: cistoadenomas mucinosos y serosos, cistoadenocarcinomas mucinosos, y tumores papilares mucinosos intraductales.<sup>6,7,8</sup>

Estos quistes siempre tienen una cubierta epitelial y no se reabsorben espontáneamente. En general deben ser resecados, siendo el drenaje inapropiado y perjudicial.

La resección quirúrgica debe ser realizada en los neoplasmas serosos sintomáticos. También en todas las neoplasias quísticas mucinosas, ya que

se trata de lesiones premalignas o francamente malignas, y en todos los tumores quísticos cuya naturaleza no puede ser definida en el preoperatorio. La conducta no quirúrgica está plenamente justificada para el cistoadenoma seroso bien documentado, y asintomático.

**Tumores quísticos del páncreas**

Cistoadenoma seroso	32 %
Cistoadenoma mucinoso	29 %
Cistoadenocarcinoma mucinoso	16 %
Tumor mucinoso papilar intraductal	18 %
Tumor quístico papilar	3 %
Tumor quístico de células insulares	2 %
Cistoadenocarcinoma acinar	
Teratoma quístico	
Linfangioma	
Hemangioma	
Paranglioma	
Degeneración quística de adenocarcinoma, sarcoma y linfangioma	

Fernández-del Castillo C, Warshaw AL: Current Management of Cystic Neoplasms of the Pancreas. Adv in Surg 34(9): 237-248. 2000.

**Neoplasmas quísticos de páncreas (522 casos)**

	%
Cistoadenoma seroso	32.6
Cistoadenoma mucinoso	28.5
Cistoadenocarcinoma mucinoso	15.1
Tumor mucinoso papilar intraductal	10.6
Tumor solido pseudopapilar	4.2
Teratoma	0.4
Cistoadenocarcinoma acinar	0.2
Carcinoma adenoescamoso	0.2
Adenocarcinoma mucinoso quístico	1.3
Tumor quístico de células de los islotes	2.5
Linfangioma	0.8
Hemangiopericitoma	0.2
Leiomiomasarcoma	0.2
Linfoma	0.2
Pseudotumores quiste único	1.5
Enfermedad poliquística	1.6

Datos de la Asociación francesa de cirugía 1984-1996

Le Borgne JL, Calan L, Partensky Ch, y cols: Cystadenomas and Cystadenocarcinomas of the Páncreas: A Multiinstitutional Retrospective Study of 398 Cases. Ann Surg 230(2): 152-161.1999.



## Cistoadenoma seroso

Afecta más frecuentemente a mujeres, 65% de los casos, a una edad media de 62 años (con un rango de 35 a 84 años)<sup>9</sup>.

De su presentación clínica se destaca que el 70% son sintomáticos, vinculados a compresión local, dolor, tumoración palpable, náuseas, vómitos, o pérdida de peso<sup>10</sup>.

Aproximadamente la mitad se topografía en la cabeza o el cuello del páncreas (38% a 50%), pero la obstrucción biliar es poco frecuente, entre un 10% y un 16%<sup>8,9,10</sup>.

Son lesiones benignas, la transformación maligna es excepcional.

El diagnóstico imagenológico (ecografía y Tomografía Axial Computorizada abdominal) categórico en solo el 40% a 50% de los casos<sup>5</sup>, esto se debe a que en los centros que no son referencia para esta patología, su baja incidencia hace que se no se cuente con experiencia y tecnología suficiente. Tienen el aspecto de lesiones en panal de abejas, siendo patognomónica la cicatriz central estrellada, pero esta última solo se ve en el 30% de los casos. La mayoría se componen de numerosas áreas quísticas, hipervascularizadas, menores de 2 cm, en ocasiones microscópicas, si bien el 12% pueden contener áreas quísticas de mayor tamaño<sup>2</sup>.

Más del 40% de estas lesiones tienen amplias zonas desnudas de epitelio, lo cual puede llevar a un diagnóstico histológico erróneo de pseudoquiste<sup>2,11</sup>.

La citología característica esta constituida por células cuboidales bajas, ricas en glucógeno, citoplasma claro sin vacuolas, cubriendo la cara interna de los quistes, con una cubierta de colágeno denso por fuera.

Las formas macroquísticas uniloculares se presentan en el 10% de los casos, y crean dificultades diagnósticas<sup>7</sup>. Lesiones con estas características pueden ser: cistoadenomas serosos, mucinosos, cistoadenocarcinomas, o pseudoquistes. En esta situación el estudio del líquido intraquístico puede

ayudar en el diagnóstico. Muestra en el caso del tumor seroso células ricas en glucógeno y muy bajos niveles de marcadores tumorales, ausencia de mucina, reacción de Pas +, concentración baja de amilasa, y niveles bajos de C.E.A. (< a 5 ng/ml)<sup>10</sup>.

## Neoplasma quístico mucinoso

Predomina en mujeres (84% de los casos), fundamentalmente jóvenes con edades medias de 48 a 53 años (rango de 18 a 82 años)<sup>9,12</sup>. En 10 a 20% de los casos puede haber antecedentes de pancreatitis u otra afección pancreática.

Topográficamente predominan en el cuerpo o la cola del páncreas en el 77%<sup>9</sup> al 100% de los casos<sup>12</sup>.

El diagnóstico correcto suele ser más difícil que en el cistoadenoma seroso.

En general está constituido por diversas áreas quísticas que miden más de 2 cm. Pueden ser uniloculares, presentándose como una lesión macroquística única, difícil de distinguir del pseudoquiste<sup>2,13</sup>.

Son patognomónicos los quistes amplios con tabiques, los crecimientos papilares, o el componente sólido dentro del quiste. Cuando existen calcificaciones son periféricas en forma de cáscara de huevo. Presentan un epitelio discontinuo hasta en el 70% de los casos.

Los neoplasmas quísticos mucinosos pueden corresponder a cistoadenomas o cistoadenocarcinomas. La distinción entre benigno y maligno solo puede hacerse por examen anatomopatológico, luego de extirpada la pieza. Para los cistoadenomas la posibilidad de transformación maligna es alta, a diferencia de lo ya comentado para los tumores serosos. Estas son neoplasias premalignas o malignas, como lo han demostrado varios autores<sup>2,9,14,15</sup>.

Se pueden dividir en tres grupos como lo preconiza Sarr<sup>9</sup>:

- 1) Cistoadenomas mucinosos (60%) caracterizados por tener una capa de células mucinosas cilíndricas.

- 2) Neoplasias mucinosas quísticas proliferativas (30%) presentando crecimiento papilar con grados variables de atipia, o incluso carcinoma in situ, sin invasión tisular.
- 3) Cistoadenocarcinomas mucinosos (10%) con zonas de invasión del estroma mas allá de la membrana basal epitelial, tratándose del cáncer invasor verdadero.

El diagnóstico diferencial puede ser controvertido, aunque la presencia de un amplio quiste multilocular debe conducir a su resección sin ningún otro tipo de investigación. Por otra parte un quiste unilocular sin historia de pancreatitis y con un páncreas remanente normal, es por frecuencia una neoplasia mucinosa.

Una historia clínica previa de pancreatitis puede entorpecer el diagnóstico, sin embargo el examen del líquido puede ayudar a diferenciarlo del pseudoquiste, al tener amilasa baja y altos niveles de marcadores tumorales. La presencia de células con mucina o malignas es concluyente. A pesar de estos elementos puede confundirse con el pseudoquiste en 9% de los casos para el cistoadenoma y 15% para el cistoadenocarcinoma.

La Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (C.P.R.E.) puede evidenciar una comunicación con el conducto de Wirsung en el 7% de los cistoadenomas y en el 10% de los cistoadenocarcinomas.

La determinación del Antígeno Carcino-Embriónico (C.E.A.) muestra elevaciones significativas en el 50% de los casos, y el Antígeno Carbohidrato (CA) 19.9 en el 75%<sup>12</sup>.

Creemos fundamental señalar que las neoplasias quísticas mucinosas representan un espectro de lesiones que van desde los cistoadenomas benignos, lesiones con displasia celular, a los cistoadenocarcinomas mucinosos invasores y con poder metastasiente.

### **Tumor papilar intraductal mucinoso**

Definidos recientemente, representan el 11% de los tumores quísticos del páncreas, no exis-

tiendo informes de esta enfermedad antes de 1980<sup>9</sup>. Los tumores papilares intraductales mucinosos se describieron por primera vez mediante C.P.R.E., localizados en el conducto de Wirsung, y con hipersecreción mucosa que le imparte el aspecto característico <sup>16</sup>.

Se describieron 4 variantes principales anatomopatológicas de acuerdo a la afectación del conducto de Wirsung:

1. afección segmentaria.
2. afección difusa.
3. afección macroquística.
4. afección microquística de una rama secundaria.

Su clasificación es compleja y sometida a muchos cambios de nomenclatura, siendo también designados como ectasia ductal mucinosa, tumor intraductal hipersecretor de mucina, tumor productor de mucina, adenomatosis vellosa mucinosa, o tumor quístico papilar mucinoso.

Constituyen un espectro de lesiones proliferativas, compuestas por las células mucinosas que revisten el conducto de Wirsung o los conductos pancreáticos secundarios <sup>17</sup>.

Desde el punto de vista clínico son por lo general sintomáticos. Se presentan a una edad media de 68 años<sup>12</sup>, se manifiestan por dolor crónico, o crisis recurrentes de pancreatitis aguda, esteatorrea, y diarrea. Suelen dar la impresión de una pancreatitis crónica idiopática con un conducto de Wirsung dilatado, muy amplio en la imagen Tomográfica.

La C.P.R.E. confirma el diagnóstico al mostrar la salida de un líquido mucoide a través de una papila abultada, y un conducto de Wirsung dilatado, ocupado por mucus. El dato clínico clave es la dilatación segmentaria o difusa del sistema ductal pancreático. Los defectos de llenado intraductales pueden obedecer a crecimientos papilares, zonas de transformación maligna o agregados de moco.

También se ha utilizado para el diagnóstico la Colangiopancreatografía de Resonancia Magnética (C.P.R.M.). Esta puede ser mas sensible que

la C.P.R.E., porque el llenado de las ramas laterales de los conductos puede estar impedida por los tapones intraductales de mucus<sup>18, 19</sup>. La C.P.R.M., pancreatoscopia y endoultrasonografía pueden ser útiles para determinar la topografía del tumor y su extensión, y de acuerdo a ello planificar resecciones pancreáticas parciales.

Existe una variante denominada cistoadenoma mucinoso ductectásico<sup>20</sup>. Constituye una neoplasia intraductal localizada a una o varias ramas secundarias, de un solo sector de la glándula, con conducto de Wirsung normal, predominando en el proceso uncinado.

En el momento del diagnóstico cerca del 40% de los pacientes presentan una lesión maligna invasora, los restantes muestran células con atipias, displasia o carcinoma in situ. Estos cambios son multifocales y pueden ocurrir en toda la glándula, e incluso coexistir en la misma lesión. Según Kobari<sup>21</sup> puede haber 2 variantes tumorales:

“Cuando los sectores principalmente afectados son las ramas de los conductos. Esta forma tiende a presentarse como quistes comunicados entre sí, pero sin invadir el Wirsung. La delimitación del segmento afectado es evidente permitiendo planificar una resección cefálica o distal.

“En la segunda variedad el conducto de Wirsung es el sitio de origen del tumor. Como estas lesiones tienden a extenderse longitudinalmente el mapeo debe realizarse cuidadosamente por pancreatografía o endoultrasonografía. Durante la cirugía es imperativo descartar el compromiso tumoral de los márgenes de resección en cortes por congelación. En algunos casos se requiere una pancreatectomía total.

### Neoplasias quísticas poco frecuentes

Son los tumores quísticos de células insulares funcionantes o no funcionantes, muy poco frecuentes. Se describen variedades como los cistoadenocarcinomas de células acinares, los coriocarcinomas quísticos, los teratomas quísticos y las neoplasias linfangiomatosas quísticas.

### Diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas pancreáticas

La primera pregunta que debe hacerse un cirujano es si se trata de un pseudoquiste o una neoplasia quística.

En la serie de Warshaw<sup>2</sup> el 37% de las neoplasias quísticas fueron confundidas con pseudoquistes, y las posibilidades de curación se perdieron en pacientes con lesiones premalignas o malignas que se diagnosticaron tardíamente en etapa de irreseccabilidad locoregional o con metástasis.

Como ya mencionamos existe una tendencia real entre los médicos cirujanos a pensar que toda tumoración quística en el páncreas es un pseudoquiste y a tratarlos como tales<sup>5</sup>.

El pseudoquiste sigue a un episodio de pancreatitis aguda, un trauma o un empuje de pancreatitis crónica, y por lo tanto raramente se presenta sin dolor o signos de insuficiencia pancreática. Por lo general las neoplasias quísticas no tienen antecedentes, son más comunes en mujeres y pueden tener síntomas inespecíficos de larga data, pero no debemos olvidar que un tercio de las mismas se presentan inicialmente con un episodio de pancreatitis aguda.

Radiológicamente la mayoría de los pseudoquistes son solitarios y no tienen componente sólido, septos o loculaciones, que son característicos de los tumores quísticos.

Las calcificaciones se ven en cerca de un tercio de los tumores quísticos, la mayoría en la pared. A pesar de ser frecuentemente halladas en el parénquima pancreático adyacente en las pancreatitis crónicas, raramente se ven en la pared del pseudoquiste. La cicatriz central estrellada es patognomónica del cistoadenoma seroso, pero se ve solo en el 20% de los casos.

Existen situaciones en las cuales la clínica y la imagenología no nos permiten realizar este diagnóstico diferencial, pudiendo conducir a errores.

La C.P.R.E. puede ayudar al diagnóstico diferencial ya que la comunicación entre el conducto

de Wirsung y el pseudoquiste se demuestra en el 70% de los casos, no ocurre con el cistoadenoma seroso, y es excepcional con los tumores mucinosos (menos del 5%)<sup>8</sup>. El reconocimiento reciente de los tumores mucinosos papilares intraductales, más comunes en el hombre y en la cabeza del páncreas<sup>22</sup>, ha revalorado la C.P.E.R. Estos tumores se presentan en el 40% de los casos como una masa quística aislada, y en algunas series llega al 18% de los tumores quísticos tratados<sup>6</sup>. Esta constituido por excrecencias papilares que tapijan el conducto de Wirsung y pueden hipersecretar moco.

El pancreatograma muestra defectos de relleno intraluminal y a menudo espacios quísticos que comunican con el conducto. Se localizan más frecuentemente en la cabeza del páncreas, o pueden extenderse a lo largo de todo el conducto. Cuando hay hipersecreción de mucus, este puede salir a través de la papila y ser visto por el endoscopista.

La C.P.R.M. está surgiendo como un estudio de valor y podrá en un futuro sustituir a la CPRE como método diagnóstico para este tipo de lesión.

La eco-endoscopia es muy útil en la evaluación de las lesiones quísticas del páncreas a menudo aportando detalles que no se ven en la TAC. También sirve para guiar la toma de muestras de líquido y pared del quiste para su estudio.

Si bien algunos cistoadenomas serosos son uniloculares, lo habitual es que tengan una estructura microquística, esponjiforme, que es detectada por la endocografía.

Los cistoadenomas mucinosos tienen cavidades amplias y a menudo un componente sólido.

En los tumores intraductales mucinosos papilares puede dar información de la extensión de la lesión y de la multicentricidad.

### **Análisis del líquido intraquístico**

Puede ser obtenido por punción guiada por ecografía externa, endosonografía o TAC.

El método más adecuado para Warshaw es por endosonografía ya que se disminuye el riesgo

de contaminación peritoneal, de mayor importancia si se trata de una lesión maligna, y además aporta datos sobre la estructura del quiste<sup>6</sup>

El líquido debe ser sometido a estudio enzimático, de viscosidad, marcadores tumorales, y examen citológico.

### **Enzimas y viscosidad**

En la mayoría de los casos el análisis de amilasa y lipasa permite realizar una adecuada diferenciación entre pseudoquistes y neoplasias quísticas, pero hay excepciones.

Altos valores de amilasa suelen encontrarse en casi todos los pseudoquistes con una sensibilidad de 94% a 100%, no obstante en algunos tumores mucinosos también puede haber valores muy altos<sup>3,23</sup>. El cistoadenoma seroso tiene bajos niveles de enzimas, salvo las raras formas macroquísticas del tumor seroso que pueden tener valores moderados o altos de amilasa<sup>24</sup>.

La separación electroforética de la amilasa es también de utilidad ya que 80% de los pseudoquistes tienen un pico prominente de izo enzima P2 típica, la llamada amilasa antigua. Los tumores quísticos tienen varias combinaciones de las enzimas pancreáticas normales P1 y salivales<sup>3,23</sup>.

La viscosidad puede ser medida con un viscosímetro tipo Ostwald utilizando agua destilada como estándar. La mayoría de los pseudoquistes y tumores serosos tienen valores de viscosidad menores que los del suero, que es de 1.4 a 1.8, mientras que los tumores mucinosos son mayores, a veces más de 30<sup>23</sup>.

### **Marcadores tumorales**

Uno de los primeros marcadores estudiados fue el C.E.A., resultando bueno para la diferenciación de los tumores mucinosos con los no mucinosos, con un nivel de corte 25 ng/ml. Algunas series informan un 100% de sensibilidad y especificidad, pero con mayor número de casos se pudo ver que podían ocurrir falsos positivos<sup>24</sup>. Sperti y cols<sup>3</sup> describieron una sensibilidad del método de

87.5% con una especificidad de 44% en 24 lesiones quísticas. Hammel y cols<sup>25</sup> por su parte, informan una sensibilidad de 100% y una especificidad de 34%, en 50 lesiones estudiadas. Los dos autores encontraron que los falsos positivos ocurrieron con los pseudoquistes, pero no con los tumores serosos.

En los estudios disponibles no se han encontrado neoplasias serosas con C.E.A. elevado, de tal manera que un C.E.A. alto excluye este diagnóstico.

El CA 19-9 tiene niveles muy variables, ya sea neoplásico o inflamatorio, y por lo tanto no permite diferenciar las distintas lesiones quísticas<sup>3,23</sup>.

La glicoproteína asociada con tumores gastrointestinales y pancreáticos 72 (TAG-72) puede ser medida por el CA 72-4 radioinmunoensayo. Alles y cols<sup>26</sup> encontraron valores significativamente elevados en 5 cistoadenocarcinomas, muy bajos en 5 pseudoquistes y 5 cistoadenomas serosos, e intermedios en 4 neoplasmas quísticos mucinosos benignos Sperti y cols<sup>27</sup> obtuvieron resultados similares con el CA 72-4, y describieron otro marcador, el antígeno asociado a carcinoma similar a mucina (M.C.A.). Ellos encontraron una sensibilidad del 87.5% y especificidad del 100% con el M.C.A. en la detección de todos los tumores mucinosos (4 benignos y 4 malignos), con valores más altos en los malignos.

Otro antígeno glicoproteico, el CA 15-3, también ha sido estudiado y se encontraron valores elevados en los tumores quísticos mucinosos malig-

nos, con valores normales en las lesiones mucinosas benignas y lesiones quísticas no mucinosas<sup>28</sup>.

### Examen citológico

Es un estudio muy importante para el diagnóstico de las lesiones quísticas del páncreas.

Los pseudoquistes muestran típicamente células de tipo inflamatorio e histiocitos. Los cistoadenomas serosos presentan células cuboidales ricas en glicógeno. Los neoplasmas mucinosos células epiteliales con mucina con apariencia normal o maligna<sup>29</sup>.

A pesar que la especificidad para el diagnóstico de lesiones mucinosas es de 100%, la sensibilidad es de 44%, porque el líquido a menudo es acelular. Un examen negativo no excluye la presencia de un tumor<sup>24</sup>.

El tomar muestras del líquido y de la pared o septos, aumenta la capacidad diagnóstica.

De acuerdo a lo anteriormente analizado los siguientes criterios son de utilidad para la toma de decisiones en el manejo de las lesiones quísticas:

1. Una amilasa normal o baja excluye un pseudoquiste con un 95% de certeza.
2. Con el mismo porcentaje de acierto, un C.E.A. alto excluye el cistoadenoma seroso.
3. Niveles altos de CA 72-4, M.C.A., o CA 15-3 son indicativos de malignidad, probablemente un cistoadenocarcinoma mucinoso.
4. La presencia de células epiteliales cuboidales o mucinosas confirma una neoplasia, pero su ausencia no la excluye.

Neoplasia quística	Actividad de amilasa	CEA	Viscosidad	Mucina	Citología
Cistoadenoma seroso	↓	↓	↓	Negativa	Cel ricas en glucógeno
Neoplasias quísticas mucinosas	↓	↑↑↑↑	↑	Positiva	Cel mucinosas
Pseudoquiste	↑↑↑↑	↓	↓	Negativa	Células inflamatorias

Tomado de Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney MD, y cols: Neoplasias Quísticas del Páncreas. Neoplasias Epiteliales Benignas y Malignas. In: Clin Quir Norte Am. Mc Graw-Hill Interamericana. vol 3: 503-515. 2001.

## Indicaciones para estudio del líquido del quiste.

No todas las lesiones quísticas requieren estudio del líquido, ya que en muchos casos la clínica e imagenología son suficientes e incluso más confiables para definir una conducta terapéutica<sup>30</sup>.

En otros casos, sin llegar a un diagnóstico de certeza la indicación quirúrgica es inequívoca por tratarse de lesiones sintomáticas con muy pocas posibilidades de ser un pseudoquiste. Los beneficios deben ser contrapuestos con los riesgos potenciales como ser sangrado, pancreatitis, infección, contaminación con células tumorales (que no ha sido documentado), y las consecuencias de una mala interpretación de los resultados.

La mayor utilidad para el estudio del líquido contenido en el quiste sería de acuerdo a Warsaw<sup>2, 5</sup>:

1. Quiste pancreático como hallazgo incidental en quien se plantea observación.
2. Dudas diagnósticas entre pseudoquiste y neoplasma.
3. Probar que la lesión es un pseudoquiste antes de un drenaje endoscópico.
4. Pacientes con lesiones sintomáticas de alto riesgo quirúrgico y que pueden optar por un tratamiento no quirúrgico en una lesión *benigna (cistoadenoma seroso)*.
5. Pacientes en los que un diagnóstico de lesión maligna cambia la extensión de la resección.

Criterios prácticos para el diagnóstico diferencial entre neoplasias y pseudoquiste.

1. Las neoplasias quísticas predominan en las mujeres, no existe historia de pancreatitis ni trauma pancreático, se presentan con dolor abdominal vago y pérdida de peso.
2. La amilasa sérica es normal, mientras que en el 50% a 75% de los pseudoquistes está elevada.
3. La presencia de múltiples quistes o septos internos deben hacer sospechar la neoplasia. Los pseudoquistes múltiples ocurren menos frecuentemente que los únicos.

4. En los neoplasmas, la C.P.R.E. muestra un conducto de Wirsung regular no comunicado con la lesión quística, sin obstrucción ni otros cambios que puedan sugerir una pancreatitis crónica.
5. La apariencia macroscópica de los pseudoquistes difiere de las neoplasias quísticas. Los primeros son de pared gruesa, opacos y adherentes a las vísceras vecinas especialmente el estómago. Las neoplasias suelen tener una pared fina casi transparente y la adherencia al estómago no es la regla.
6. El líquido contenido en la neoplasia es claro y mucoideo, en el pseudoquiste es opalescente y puede contener sangre vieja y restos necróticos. El contenido de amilasa del pseudoquiste es muy alto, y es bajo en la neoplasia. El examen citológico puede ser confirmatorio si muestra células epiteliales benignas o malignas.
7. La biopsia por congelación del quiste puede permitir la diferenciación al mostrar epitelio, aunque su ausencia en una biopsia limitada no puede descartar el tumor quístico. Compagno y Oertel<sup>14</sup> demostraron que la cubierta epitelial puede faltar en amplios sectores.
8. Ningún método radiográfico de evaluación incluyendo T.A.C. puede diferenciar los diferentes tipos tumorales en todos los casos<sup>31</sup>.
9. La punción-aspiración con aguja fina puede ser de valor para la diferenciación de los tipos tumorales.
10. Es importante la distinción entre el cistoadenoma seroso rico en glucógeno, del mucinoso, ya que el primero es benigno mientras que el segundo es maligno o premaligno.
11. En la T.A.C. la presencia de loculación, tabiques y componente sólido son índices confiables de neoplasia. Las calcificaciones localizadas son comunes (30% para Warsaw<sup>15</sup>), pero no son específicas de una neoplasia. Un anillo periférico de calcificación se ve más frecuentemente en lesiones malignas.

12. La recidiva de una lesión tratada como un pseudoquistes debe despertar un alto índice de sospecha de que se trata de una neoplasia quística.

## Tratamiento

Varía de acuerdo al tipo de lesión.

De los tumores quísticos neoplásicos el 30% son cistoadenomas serosos que no tienen potencial maligno, y por lo tanto si son asintomáticos no requieren resección<sup>6</sup>. El tratamiento conservador, o no quirúrgico, para el caso bien documentado y asintomático se justifica, siendo recomendable realizar un seguimiento anual imagenológico.

Los neoplasmas quísticos mucinosos deben ser resecados por tratarse de lesiones premalignas o malignas.

Los cistoadenocarcinomas son resecables en un 80% de los casos, pero pueden requerir la resección de órganos vecinos incluso de la vena porta. La sobrevida a 5 años excede el 29% para algunos autores<sup>31</sup>, y el 50% para otros<sup>32</sup>. El grupo aneuploide presenta una sobrevida de 0% a 5 años, el diploide 88% incluyendo cistoadenomas y cistoadenocarcinomas mucinosos<sup>31</sup>.

Los tumores mucinosos y papilares intraductales deben ser resecados. La pancreatoscopia, endosonografía, C.P.R.M. y biopsias extemporáneas son útiles para determinar la extensión de la resección, que en algunas ocasiones debe ser total.

Los tumores quísticos pseudopapilares deben ser considerados potencialmente malignos y por lo tanto resecados.

El mejor tratamiento para los cistoadenomas serosos sintomáticos es la resección quirúrgica<sup>33</sup>. Técnicamente la enucleación es posible, pero es una mala opción ya que conlleva una alta tasa de complicaciones. Según la serie publicada por Pike y cols<sup>10</sup> en el tratamiento de 8 pacientes presentaron: 2 muertes, 1 pancreatitis, 1 pseudoquistes, y 2 fistulas pancreáticas. La duodenopancreatectomía para los tumores topografiados en la cabeza de páncreas, la pancreatectomía medial para

los de cuello y cuerpo proximal, y la pancreatectomía distal para los topografiados en el cuerpo distal o cola, son las mejores opciones terapéuticas, siempre y cuando, claro está, lo permita el estado biológico general del paciente<sup>33</sup>. Puede incluso, preservarse el bazo en las resecciones distales<sup>34</sup>. Para los pacientes ancianos o con un mal terreno, que presenten una lesión en la cabeza del páncreas, la derivación biliar y/o gástrica como métodos paliativos, son las mejores opciones.

En caso que una lesión quística sea un hallazgo intraoperatorio, la conducta variará de acuerdo a su topografía. Los localizados en el cuerpo o cola de la glándula, deberán ser resecados mediante pancreatectomía distal, sin intentar diagnóstico histológico. Para los topografiados en la cabeza de páncreas se sugiere la punción aspiración de su contenido buscando mucus, y/o para la determinación de la amilasa, pudiendo además realizar una biopsia incisional. Si se tratara de un cistadenoma mucinoso estará indicada la resección, que podrá ser en diferido, dependiendo de la situación clínica. La enucleación es un procedimiento válido para pacientes sin ictericia, ni compromiso vascular o de órganos vecinos. Si estos criterios no pueden ser llenados la lesión debe resecarse con técnicas anatómicas que permitan obtener márgenes libres de tumor, correspondiendo la realización de una duodenopancreatectomía cefálica. El tiempo quirúrgico es similar, aunque existe un aumento significativo de las fistulas pancreáticas 50% vs. 12% ( $p < 0.05$ ), según la serie de Talamini y cols<sup>35</sup>. Las ventajas de la enucleación son que permite la conservación de parénquima pancreático con disminución del riesgo de diabetes, así como la conservación del bazo, y no presenta las alteraciones funcionales postoperatorias del procedimiento de Whipple. Presenta como desventajas la baja confiabilidad de los estudios no invasivos para el diagnóstico de certeza de tumores benignos<sup>2, 36</sup>. Todas estas lesiones mucinosas deben ser consideradas y tratadas al menos como lesiones premalignas, ya que no se

pueden tomar muestras amplias para descartar malignidad, hasta que el tumor es extirpado. La enucleación aún para los tumores pequeños no es atractiva ya que aparte de las complicaciones antes mencionadas se han demostrado mutaciones del gen K ras en el epitelio ductal próximo al tumor, lo cual es altamente sugestivo de la presencia de un carcinoma, o de una lesión benigna con alto grado de displasia<sup>37</sup>.

## Referencias bibliográficas

- (1) Sener S, Fremgen AJP, Silvestre J, Chmiel JS: Pancreatic cancer in Illinois: A Report by 88 Hospitals on 2401 Patients Diagnosed 1978-84. *Am Surg* 1991, 57: 490-5.
- (2) Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR: Cystic Tumors of the Pancreas: New Clinical, Radiologic, and Pathologic Observations in 67 Patients. *Ann Surg*. 1990, 212(4): 432-45.
- (3) Sperti C, Pasquali C, Guolo P, Polverosi R, Liessi G, Pedrazzoli S: Serum Tumors Markers and Cyst Fluid Analysis are Useful for the Diagnosis of Pancreatic Cystic Tumors. *Cancer*. 1996, 78: 237-43.
- (4) Becker WF, Welsh RA, Pratt HS: Cystadenoma and Cystadenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg*. 1965, 161: 845-63.
- (5) Warshaw AL, Rutledge PL: Cystic Tumors Mistaken for Pancreatic Pseudocysts. *Ann Surg*. 1987, 205(4): 393-8.
- (6) Fernández-del Castillo C, Warshaw AL: Current Management of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Adv Surg*. 2000, 34(9): 237-48.
- (7) Le Borgne JL, de Calan L, Partensky Ch: Cystadenomas and Cystadenocarcinomas of the Páncreas: A Multiinstitutional Retrospective Study of 398 Cases. *Ann Surg* 1999, 230(2): 152-61.
- (8) Fernández-del Castillo C, Warshaw AL: Cystic Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am*. 1995, 75: 1001-16.
- (9) Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB: Neoplasias Quísticas del Páncreas. Neoplasias Epiteliales Benignas y Malignas. *Clin Quir Norte Am*. 2001, 3: 503-15.
- (10) Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV, Sarr MG, Weaser AL: The Spectrum of Serous Cystadenoma of the Pancreas: Clinical, Pathologic, and Surgical Aspects. *Ann Surg*. 1992, 215(2): 132-9.
- (11) Sheehan M, Latona C, Aranha G: The Uncreasing Problem of Unusual Pancreatic Tumors. *Arch Surg*. 2000, 135: 644-50.
- (12) Shyr YM, Su CH, Tsay SH, y Lui WY: Mucin-Producing Neoplasms of the Pancreas: Intraductal Papillary and Mucinous Cystic Neoplasms. *Ann Surg*. 1996, 223(2): 141-46.
- (13) Talamini MA, Pitt HA, Hruban RH, Boitnott JK, Coleman J, Cameron JL: Spectrum of Cystic Tumors of the Pancreas. *Am J Surg*. 1992, 163: 117-24.
- (14) Compagno J, Oertel J: Mucinous Cystic Neoplasms of the Páncreas with Overt and Latent Malignancy (Cystadenocarcinoma and Cystadenoma). A Clinicopathologic Study of 41 Cases. *Am J Clin Pathol*. 1978, 69: 573-80.
- (15) Wilentz RS, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JI et al: Pathologic Examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*. 1999, 23: 1320-7.
- (16) Mejjibow AJ, Lavelle MT, Rofsky NM: Tumores quísticos del Páncreas. *Clin Quir Norte Am* 2001, 3: 495-502.
- (17) Loftus EV jr, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH: Intraductal Papillary-mucinous Tumors of the Pancreas: Clinicopathologic Features, Outcome, and Nomenclature: Members of the Pancreatic Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology*. 1996, 110: 1909-18.
- (18) Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya: Intraductal Papillary Tumors of the Pancreas: Evaluation with Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol*. 1998, 93: 156-9.
- (19) Onaya H, Itai Y, Niitsu M, y cols: Ductectatic Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas: Evaluation with MR-cholangiopancreatography. *AJR. Am J Roentgenol*. 1998, 171: 171-7.
- (20) Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, et al: The mucus hypersecreting tumor of the pancreas. *Cancer*. 1992, 70: 1505-13.
- (21) Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura M, Takeda K, Matsuno S., et al: Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas Comprise 2 Clinical Subtypes: Differences in Clinical Characteristics and Surgical Management. *Arch Surg*. 1999, 134: 1131-6.
- (22) Rivera JA, Fernández-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Warshaw AL: Pancreatic Mucinous Ductal Ectasia and Intraductal Papillary Neoplasms: A Single Malignant Clinical Pathological Entity. *Ann Surg*. 1997, 225(6): 637-46.
- (23) 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 Cystadenomas, Mucinous Cystic Neoplasms, and Mucinous Cystadenocarcinoma. *Ann Surg*. 1993, 217: 41-7.
- (24) Lewandroski K, Lee J, Southern J, y cols: Cyst Fluid Analysis in the Diferential Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: A New Approach to the Preoperative Assessment of Pancreatic Cysts Lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1995, 164: 815-9.



- (25) Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M et al: Preoperative Cyst Fluid Analysis is Useful for the Differential Diagnosis of Cystic Lesions of the Pancreas. *Gastroenterology*, 1995, 108:1230-5.
- (26) Alles AJ, Warshaw AL, Southern JF, Compton CC, Lewandrowski KB: Expression of CA 72.4 (TAG-72) in the Fluid Contents of Pancreatic Cysts. *Ann Surg*. 1994, 219:131-4.
- (27) Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S, Guolo P, Liessi G: Expression of Mucin Lique Carcinoma-associated Antigen in the Cystic Fluid Differentiates Mucinous from non Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 1997, 96: 672-5.
- (28) Rubin D, Warshaw AL, Southern JF, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB: Expression of CA 15-3 Protein in the Cysts Contents Distinguishes Benign from Malignant Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms. *Surgery*. 1994, 115:52-5.
- (29) Centeno B, Lewandroski K, Warshaw A, Compton CC, Southern JF: Cyst Fluid Cytologic Analysis in the Differential Diagnosis *Am J Clin Pathol*, 1994; 101: 483.7.
- (30) Sand JA, Hyotoy MK, Mattila J, Dagorn JC, Nordback IH: Clinical Assessment Compared with Cyst Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Cystic Lesions in the Pancreas. *Surgery*. 1996, 119: 275-80.
- (31) Brenin DR, Talamonto MS, Yang EY, Sener SF, Haines GK, Johel RJ et al: Cystic Neoplasms of the Pancreas. A Clinicopathologic Study, Including DNA Flow Cytometry. *Arch Surg*. 1995, 130: 1048-54.
- (32) Le Borgne JL: Cystic Tumors of the Páncreas. *Br J Surg*. 1998, 85: 577-9.
- (33) Warshaw AL, Rattner DW, Fernández-del Castillo C, Z'graggen K: Middle Segment Pancreatectomy: A Novel Technique for Conserving Pancreatic Tissue. *Arch Surg*. 1998, 133: 327-31.
- (34) Warshaw AL: Conservation of the Spleen with Distal Pancreatectomy. *Arch Surg*. 1988, 123: 550-3.
- (35) Talamini MA, Moesinger R, Yeo ChJ, Poulouse B, Hrudan RH, Cameron JL et al: Cystadenomas of the Pancreas: Is Enucleation an Adequate Operation? *Ann Surg*. 1998, 227(6): 896-903.
- (36) Delcore R, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS: Characteristics of Cystic Neoplasms and Results of Aggressive Surgical Treatment. *Am J Surg*. 1992, 164: 437-41.
- (37) Jiménez RE, Warshaw AL, Z'Graggen K, Hartwig WI, Taylor DZ, Compton CC et al: Sequential Accumulation of K- ras Mutations and p53 Overexpression in the Progression of the Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms to Malignancy. *Ann Surg*. 1999, 230: 501-11.