

# Tumori cistici del pancreas: diagnosi, trattamento e risultati

SERGIO ALFIERI<sup>a</sup>, MARCO PERICOLI RIDOLFINI<sup>b</sup>, CLAUDIO BASSI<sup>c</sup>, STAVROS GOURGIOTIS<sup>d</sup>, PAOLA CAPRINO<sup>b</sup>, PAOLO PEDERZOLI<sup>c</sup>, LUIGI SOFO<sup>b</sup>, GIOVANNI BATTISTA DOGLIETTO<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Scienze Chirurgiche – Unità di Chirurgia Digestiva – Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

<sup>b</sup> Dipartimento di Oncologia – Unità di Chirurgia Oncologica – Università Cattolica del Sacro Cuore – Campobasso

<sup>c</sup> Dipartimento di Chirurgia e Gastroenterologia – Università degli Studi di Verona

<sup>d</sup> Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Department – Royal London Hospital, UK

Corrispondenza a: Dott. Marco Pericoli Ridolfini – Dipartimento di Oncologia – Unità di Chirurgia Oncologica – Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche “Giovanni Paolo II” – Università Cattolica del Sacro Cuore – Largo A. Gemelli, 1 – 86100 Campobasso

## Riassunto

I tumori cistici del pancreas sono neoplasie rare con un'incidenza molto bassa rispetto alle altre neoplasie pancreatiche. Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento diagnostico, probabilmente secondario al miglioramento delle tecniche di imaging, che ne ha permesso la diagnosi differenziale non solo con le altre patologie cistiche ma anche tra di esse. I tumori cistici sono rappresentati da forme neoplastiche con una differente potenzialità maligna: i tumori cistici sierosi vengono considerati benigni, i tumori cistici mucinosi e le neoplasie papillari intraduttali mucinose ad elevata potenzialità maligna, mentre i tumori solidi pseudopapillari sono in grandissima maggioranza privi di caratteristiche di aggressività. Generalmente i pazienti sono asintomatici ed i sintomi, quando presenti, non sempre sono d'aiuto per la diagnosi. Nei tumori cistici sierosi non è indispensabile un intervento chirurgico, a meno che la neof ormazione non sia sintomatica. I tumori cistici mucinosi e le neoplasie papillari intraduttali mucinose, essendo maligne o potenzialmente maligne, necessitano di un atteggiamento più aggressivo ovvero di una resezione pancreatica. In assenza di segni di invasività la prognosi è eccellente, ma severa in caso di malattia invasiva. Questa review affronta le problematiche diagnostiche, cliniche, terapeutiche e prognostiche di questo gruppo di neoplasie.

*Parole chiave:* tumori pancreatici, tumori cistici pancreatici

## Introduzione

I tumori cistici del pancreas, rare ed eterogenee neoplasie caratterizzate da alcune peculiarità come un'evoluitività molto variabile dalle forme benigne a quelle borderline o precancerose alle forme maligne, rappresentano circa il 10-15% di tutte le neoformazioni cistiche pancreatiche<sup>1-7</sup>.

Negli ultimi decenni, in virtù delle numerose nuove informazioni e conoscenze acquisite, sono stati proposti molteplici inquadramenti classificativi e nel 1996 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ritenuto opportuno stilare una nuova e più completa classificazione<sup>8</sup> (Tab.I).

Tab. I. Classificazione dei tumori cistici del pancreas<sup>8</sup>.

**Tumori cistici sierosi**

- Cistoadenoma sieroso
- Cistoadenocarcinoma sieroso

**Tumori cistici mucinosi**

- Cistoadenoma mucinoso
- Cistoadenoma mucinoso con displasia moderata (borderline)
- Cistoadenocarcinoma mucinoso
  - non invasivo
  - invasivo
- Adenoma papillare intraduttale mucosecerno
- Neoplasia papillare intraduttale mucosecerno con displasia moderata
- Carcinoma papillare intraduttale mucosecerno
  - non invasivo
  - invasivo

**Tumore solido pseudopapillare**

Fondamentale è, infatti, il corretto inquadramento diagnostico di queste neoplasie, al fine di evitare erronee valutazioni prognostiche e terapeutiche.

La maggiore difficoltà clinica riguarda la differenziazione tra le pseudo-

cisti pancreatiche e le neoplasie cistiche e, nell'ambito di quest'ultime, la distinzione tra le forme benigne e quelle maligne o con alto potenziale maligno. In tal senso, importanti risultati si sono già ottenuti grazie ai recenti progressi dell'imaging<sup>5</sup>.



## Summary

**Cystic tumors of the pancreas: diagnosis, management and results.**

S. Alfieri, M. Pericoli Ridolfini, C. Bassi, S. Gourgiotis, P. Caprino, P. Pederzoli, L. Sofo, G.B. Doglietto

Pancreatic cystic tumours are rare and less frequent than other pancreatic tumours. In recent decades, these tumours are being diagnosed with increasing frequency due to the extensive availability of, and improvement in, modern imaging techniques and it is often possible not only to differentiate them preoperatively from other cystic pancreatic disorders but also from one another. Pancreatic cystic tumours comprise a variety of neoplasms with a wide range of malignant potential: serous cystic tumours are benign, whereas mucinous cystic tumours, and intraductal papillary mucinous tumours are considered premalignant, while solid pseudopapillary tumours have a non-aggressive behaviour in the vast majority of cases. Most patients have no symptoms; and when clinical signs are present, they never help us to identify the type of pathology. Serous cystic neoplasms usually do not mandate resection unless the lesion is symptomatic. Mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms have a premalignant or malignant tendency, and therefore need to be managed aggressively by pancreatic resection. Their prognosis is excellent in the absence of invasive disease, but the presence of invasive malignancy is associated with a poor prognosis. This review addresses the symptoms, diagnosis, management and prognosis of this group of tumours.

*Key words:* pancreatic tumours, pancreatic cystic tumours

Chir Ital 2008; 60, 4: 493-508

L'obiettivo di questo lavoro non è certo quello di chiarire le numerose controversie su questo argomento e i quesiti ancora aperti, ma quello di eseguire un'analisi delle principali caratteristiche e delle problematiche diagnostiche, cliniche e chirurgiche che si devono affrontare in queste forme neoplastiche.

## Tumore cistico sieroso

Rappresenta circa il 30% dei tumori cistici pancreatici<sup>6,9</sup>, predilige il sesso femminile (65%) con età media di 62 anni (range 35-84 anni)<sup>9</sup>. In più del 50% dei casi ha sede cefalica<sup>6,10-12</sup> e con dimensioni estremamente variabili da pochi centimetri fino a raggiungere i 20-25 cm (media 6-10 cm).

Macroscopicamente appare come una massa ovoidale, con parete traslucida, multiloculata (variante microcistica o macrocistica a seconda delle dimensioni delle cisti) e ben delimitata dal tessuto pancreatico limitrofo.

Istologicamente la parete cistica è costituita da epitelio cuboidale con cellule ricche di glicogeno senza caratteristiche di atipia, displasia o attività mitotica<sup>9,13</sup>.

La variante microcistica, la più frequente, è caratterizzata da numerose piccole cisti (< 2 cm) solitamente in numero superiore a 6, che conferiscono alla neoformazione un aspetto a "nido d'ape"<sup>14,15</sup>. Questa presenta inoltre, nel 30% dei casi, un'area fibrosa stellata centrale che, quando presente, appare ben visibile alle scansioni TC, rappresentando un segno patognomonico del tumore cistico sieroso. La variante macrocistica è costituita in-

vece da cisti di dimensioni > 2 cm mancando sia del classico aspetto a “nido d’ape” che della cicatrice fibrosa centrale. La distinzione tra queste due forme non appare sempre netta, potendosi presentare, seppur raramente, con aspetti intermedi (forme miste).

La ricerca di mucina, cromogranina, antigene carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*) e proteina S 100 risulta sempre negativa, confermando che questa neoplasia non ha origine dall’epitelio duttale<sup>14</sup>. La forma maligna, il cistoadenocarcinoma sieroso, è estremamente rara<sup>16,17</sup> e, anche in virtù del raro numero di casi osservati, lascia ancora aperta la discussione sulla sua evoluzione, ovvero se questa si sviluppi già come neoplasia maligna o se sia la degenerazione di un adenoma.

## Presentazione clinica

Generalmente i tumori cistici sierosi (TCS) sono asintomatici e vengono diagnosticati casualmente in corso di esami strumentali eseguiti per altre patologie.

Quando presente, il sintomo più comune è un dolore addominale diffuso<sup>9,18,19</sup>. Il calo ponderale, l’ittero, il vomito e la dispepsia sono più rari e secondari alle dimensioni della neoplasia, a volte palpabile, che causa la compressione delle strutture limitrofe<sup>20</sup>. Un’indagine accurata del pancreas andrebbe sempre eseguita in presenza della sindrome di Von Hippel Lindau, sindrome genetica del SNC con interessamento multiviscerale (feocromocitoma, carcinoma renale) che nel 15-30% dei casi si associa ad un tumore cistico<sup>21-23</sup>.

## Diagnosi

All’ecografia si evidenziano numerose piccole cisti anecogene delimitate da numerosi setti dando il tipico aspetto a “nido d’ape”. Quando presente (11-30% dei casi), la cicatrice stellata centrale, evidenziabile sia all’esame ecografico che alla TC, è un segno patognomonico dei tumori cistici sierosi<sup>18,19,24</sup>.

L’aspetto policistico è particolarmente evidente alla TC dopo iniezione di m.d.c. che rende i setti marcatamente iperdensi. La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) non è un esame che riveste un ruolo importante in questa patologia anche perché l’assenza di comunicazione tra il sistema duttale pancreatico e la neoformazione cistica, importante segno differenziale con la pseudocisti pancreatica e la neoplasia papillare intraduttale mucosecemente (NPIM), è ben evidenziabile con la colangi-Wirsung-RMN<sup>25,26</sup>.

Di fronte a forte dubbio diagnostico e soprattutto in pazienti anziani, defedati e ad alto rischio chirurgico può essere utile un agoaspirato per permettere uno studio citologico e biochimico (dosaggio delle amilasi, lipasi markers neoplastici, mucina)<sup>13</sup>.

La diagnosi differenziale, spesso difficoltosa se basata esclusivamente sull’imaging, deve essere posta prevalentemente con le pseudocisti ed il tumore cistico mucinoso (TCM), ma anche con il più comune adenocarcinoma duttale nei casi in cui le formazioni cistiche siano numerose e di dimensioni piccolissime tali da dare un aspetto solido alla lesione.

## Trattamento

I tumori cistici sierosi sono considerati benigni e con una bassissima tendenza alla degenerazione maligna e pertanto la strategia terapeutica adottata da alcuni chirurghi è un attento monitoraggio clinico soprattutto nelle forme asintomatiche a sede cefalica<sup>8,10,19,27</sup>.

D’altra parte, altri Autori preferiscono un atteggiamento più aggressivo eseguendo sempre una resezione pancreatica ad eccezione dei pazienti anziani con elevato rischio operatorio e con diagnosi francamente benigna<sup>12,19,28,29</sup>. Questo atteggiamento è giustificato da alcuni fattori come la difficile diagnosi differenziale preoperatoria, evitando così il rischio di lasciare *in situ* un tumore cistico mucinoso, un tumore neuroendocrino o un adenocarcinoma erroneamente scambiati per un tumore cistico sieroso, o il rischio che un cistoadenoma sieroso, se pur rarissimamente, vada incontro ad una evoluzione maligna. Altro fattore da considerare è la ridotta morbilità e mortalità nella chirurgia resettiva pancreatica raggiunta negli ultimi anni soprattutto nei centri altamente specializzati.

La resezione è certamente indicata nei casi sintomatici o quando la diagnosi differenziale rimane estremamente incerta<sup>12</sup>. Quando un tumore cistico sieroso coinvolge il corpo-coda del pancreas, la resezione (pancreasectomia centrale o pancreasectomia sinistra spleen preserving) è il trattamento di scelta<sup>30-35</sup>.

Anche se l’enucleazione appare tecnicamente eseguibile (generalmente i TCS sono ben clivabili dai tessuti circostanti), questa comporta un’aumentata incidenza di

fistola pancreatica postoperatoria<sup>12,36</sup>. Altre tecniche chirurgiche come la cistoenterostomia o il drenaggio esterno sono invece controindicati<sup>13,37</sup>.

## Tumore cistico mucinoso

I tumori cistici mucinosi (TCM) rappresentano il 44-49% delle neoplasie cistiche pancreatiche<sup>38</sup> colpendo prevalentemente il sesso femminile (> 95%) con una maggiore incidenza tra la 5<sup>a</sup> e la 6<sup>a</sup> decade di vita<sup>10,19,39</sup>.

Nonostante il loro maggior riscontro a livello del corpo-coda pancreatici (75%) non è rara la localizzazione cefalica (25%)<sup>10</sup>.

Generalmente non sono in comunicazione con il Wirsung, ma possono comunque causarne una stenosi considerando che mediamente hanno dimensioni superiori ai 5 cm (range 3-20 cm)<sup>9,37,40</sup>. Sono prevalentemente macrocistici (> 80%) e possono apparire uniloculati o multiloculati con piccole cisti figlie o aree nodulari calcifiche all'interno della parete<sup>40,41</sup>. Quest'ultima caratteristica, presente nel 20% dei casi, oltre ad essere spesso visibile alle scansioni TC, aumenta sensibilmente la probabilità di una forma displastica o maligna (cistoadenocarcinoma mucinoso)<sup>19</sup>.

Le cisti, con una superficie liscia e ben separata dal tessuto pancreatico circostante che risulta normale salvo la presenza di una chiara infiltrazione neoplastica<sup>41</sup>, contengono al loro interno materiale mucoso, viscoso. La parete è costituita da un epitelio colonnare mucosecerente e da un sottostante

stroma simil-ovarico che mostra positività per i recettori estrogenici e progestinici, importante fattore per la diagnosi differenziale con le neoplasie papillari intraduttali mucinose (NPIM)<sup>42,43</sup>.

Nel cistoadenoma, che costituisce il 65% di tutte le neoplasie cistiche mucinose, l'epitelio è normale, senza atipie né mitosi. Nella forma a displasia moderata (30% dei TCM) sono presenti zone displastiche anche focali. Nel cistoadenocarcinoma, più raro (5% dei TCM), si riscontrano le caratteristiche istologiche delle due forme precedenti con focali aree carcinomatose<sup>41,44,46</sup>.

A differenza dei TCS vanno considerate neoplasie ad elevata potenzialità maligna, nonostante non sia ancora conosciuto il tempo necessario per la progressione neoplastica<sup>38,41,47,48</sup>. Altra caratteristica importante è la presenza di focali aree con diversi gradi di degenerazione accanto a focali aree istologicamente normali nell'ambito della stessa lesione<sup>2</sup>. Queste due caratteristiche hanno implicazioni cliniche importanti in quanto il chirurgo può facilmente confondere un TCM con una pseudocisti pancreatica o far diagnosi di TCM benigno, soprattutto se viene basata su un singolo esame istologico estemporaneo della parete cistica<sup>19</sup>.

Per questa ragione, la distinzione tra lesioni benigne e maligne deve essere fatta solo dopo un attento e dettagliato esame istologico dell'intero pezzo operatorio.

## Presentazione clinica

I sintomi ed i segni, spesso assenti o aspecifici, come la presenza di una massa palpabile<sup>39,49</sup>, il dolore

addominale talora irradiato in regione dorso-lombare, il senso di peso postprandiale, l'ittero ostruttivo (presente nel 25-54% a localizzazione cefalica)<sup>39,47,49</sup>, il sanguinamento da erosione gastrica o da ipertensione portale o l'emobilialia<sup>50,51</sup>, sono generalmente secondari all'effetto massa con compressione degli organi contigui<sup>9</sup>. Una pancreatite acuta ricorrente da compressione del Wirsung associata ad una storia di dolori addominali vaghi ed il riscontro di una neoformazione cistica pancreatica possono fuorviare la diagnosi verso una semplice pseudocisti pancreatica<sup>19,28,44</sup>. La presenza di un TCM sintomatico aumenta notevolmente la probabilità di un TCM maligno. Quasi tutti i pazienti con TCM maligno sono infatti sintomatici<sup>52</sup> e solo nel 5% non sono presenti sintomi, anche se la loro assenza non deve escluderne in alcun modo la malignità<sup>10</sup>.

## Diagnosi

All'ecografia si possono evidenziare l'iperecogenicità dei setti intercistici ed i noduli parietali anche se l'aspetto ecografico può talora, soprattutto nelle forme uniloculari, essere sovrapponibile a quello delle pseudocisti.

L'ecoendoscopia è in grado di fornire solo delle informazioni aggiuntive all'esame tradizionale come un maggior dettaglio della parete e dell'architettura interna della cisti<sup>53,54</sup>.

Anche alla TC, in assenza dell'iperdensità dei setti e delle calcificazioni parietali, la neoformazione può facilmente simulare una pseudocisti pancreatica. La densità intracistica è estremamente variabile in rapporto alla quantità di mu-

cina ed all'eventuale presenza di materiale emorragico (Fig. 1). Secondo alcuni Autori la presenza simultanea di pareti spesse e di calcificazioni aumenterebbe la probabilità della malignità al 95%<sup>2</sup>. La colangio-Wirsung-RMN ha il vantaggio di permettere un attento studio del liquido intraci-

stico, del Wirsung e dei suoi rapporti con la cisti rispetto alla TC, che sarebbe però più sensibile nell'individuare le calcificazioni parietali. Anche la CPRE consente di studiare il Wirsung e una sua eventuale comunicazione con la lesione cistica, importante aspetto differenziativo con le NPIM,

con la possibilità di eseguire, inoltre, un prelievo per uno studio citologico<sup>14,55</sup>. L'esame citologico e biochimico del liquido intracistico, infine, può essere attendibile nel differenziare una pseudocisti o un TCS da un TCM<sup>56-60</sup> per la presenza in quest'ultimo di mucina, CEA e CA 19-9, ma non sarà attendibile nel differenziare una forma invasiva da una non invasiva.

La diagnosi differenziale con le pseudocisti, i TCS e le NPIM potrebbe essere particolarmente indagosa e complessa. Mentre le pseudocisti pancreatiche hanno generalmente una parete liscia e regolare, i TCM presentano una parete con spessore irregolare e le caratteristiche calcificazioni parietali. Di grande aiuto è senz'altro un'anamnesi accurata in cui possono emergere una progressa pancreatite e una storia di etilismo, certamente più frequenti in pazienti con pseudocisti (Tab. II). La distinzione tra un TCS e un TCM può essere basata su un accurato studio radiografico dell'architettura interna della cisti (Tab. III), mentre per una corretta diagnosi differenziale con una NPIM vanno ricercati prevalentemente la comunicazione con il sistema duttale pancreatico e la presenza di stroma simil-ovarico (Tab. IV).

Non sono stati identificati con esattezza dei caratteri propri del cistoadenoma e del cistoadenocarcinoma tanto che, in assenza di chiari segni di invasione locale o di metastasi, la loro differenziazione risulta impossibile<sup>49</sup>, pur ritenendo alcuni Autori che un maggior spessore ed irregolarità della parete e un maggior diametro dei noduli murali siano da correlare con la probabilità di una lesione maligna<sup>61</sup> (Figg. 2 e 3).

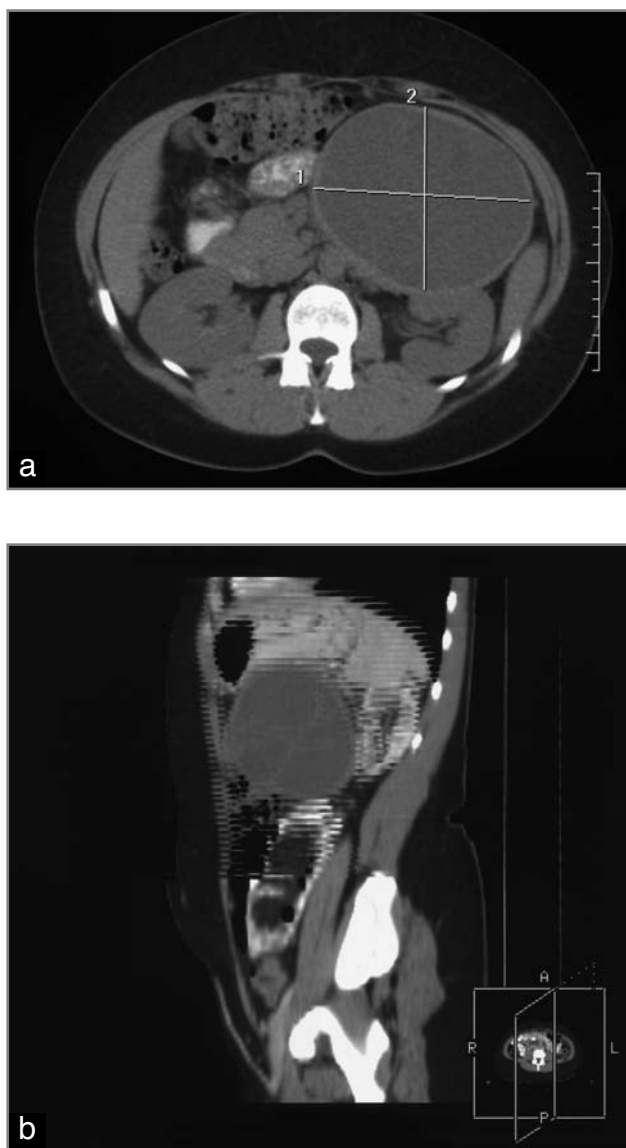


Fig. 1. Voluminoso cistoadenoma mucinoso della coda del pancreas. Quadro radiologico TC assiale e sagittale.

Tab. II. Diagnosi differenziale tra tumore cistico del pancreas (TCM) e pseudocisti pancreatica.

	TCM	Pseudocisti pancreatica
Pregressa pancreatite	Raro	Sì
Aspetto TC	Setti interni Pareti di spessore irregolare Calcificazioni parietali	Pareti cistiche sottili e regolari No calcificazioni
Comunicazione Wirsung	No	Sì (65-70%)
Liquido intracistico	Cellule mucipare CEA, CA 19-9 → <u>elevati</u>	CEA, CA 19-9 → <u>assenti</u>
Cellule infiammatorie	Amilasi, lipasi → <u>basse</u>	Amilasi, lipasi → <u>elevate</u>

sede cefalopancreatica la procedura di scelta è la DCP, mentre per quelli del corpo-coda è da prendere in considerazione una pancreasectomia centrale o una pancreasectomia sinistra<sup>31-35,44</sup> (Fig. 4). Evidenziate delle metastasi epatiche facilmente aggredibili chirurgicamente, queste possono essere asportate contestualmente alla neoplasia, anche se non se ne conosce ancora l'effettivo beneficio sulla sopravvivenza a lungo termine<sup>10,38</sup>. Gli interventi conservativi come l'enucleazione<sup>33,36,62</sup> possono non essere la scelta ottimale in considerazione dei limiti diagnostici pre e intraoperatori di indicare l'effettiva malignità, con il rischio di lasciare *in situ* piccoli focolai neoplastici limitrofi alla le-

Tab. III. Aspetti radiologici del tumore cistico del pancreas (TCM) e tumori cistici sierosi (TCS).

	TCM	TCS
Ecografia	Cisti di maggiori dimensioni Iperecogenicità dei setti Noduli parietali	Cisti piccole e numerose ("nido d'ape")
TC	Iperdensità dei setti Calcificazioni parietali	Cisti piccole e numerose ("nido d'ape") Cicatrice stellata centrale
CPRE	Possibile compressione del Wirsung ma assenza di comunicazione	Possibile compressione del Wirsung ma assenza di comunicazione

## Trattamento

In considerazione della focalità delle lesioni, e quindi della possibile malignità nonostante la negatività di un esame biptico, la terapia suggerita è una chirurgia resettiva radicale<sup>1</sup> allo scopo di scongiurare la progressione della malattia verso forme più maligne, le metastasi e le recidive. Per i TCM a

Tab. IV. Principali caratteristiche distintive tra tumore cistico del pancreas (TCM) e neoplasie papillari intraduttali mucosecarnenti (NPIM)

	TCM	NPIM
Sesso	Femminile (> 95%)	Maschile (60-70%)
Localizzazione	Corpo-coda (> 75%)	Testa (circa 70%)
Calcificazioni	Sì	No
Comunicazione Wirsung	No	Sì
Stroma ovarico	Sì	No

sione primaria, predisponendo pertanto il paziente ad una maggiore incidenza di recidiva<sup>44</sup>.

I cistoadenomi, i cistoadenomi a displasia moderata e i cistoadenocarcinomi non invasivi trattati con una chirurgia radicale hanno una

prognosi anche del 100% a 10 anni<sup>19,28,44</sup>. Va sottolineato, però, che in letteratura sono riportati casi di recidiva neoplastica e metastatizzazione dopo resezione completa anche in TCM senza atipie<sup>63</sup>. Ben diverso è il discorso per i cistoade-

nocarcinomi invasivi, dove la prognosi si riduce drasticamente al 15-33% a 5 anni<sup>44,46,64</sup>. Non si conosce ancora il reale beneficio di un trattamento radiochemioterapico adiuvante e neoadiuvante in questa neoplasia anche in considerazione del numero limitato di studi al riguardo<sup>65</sup>.

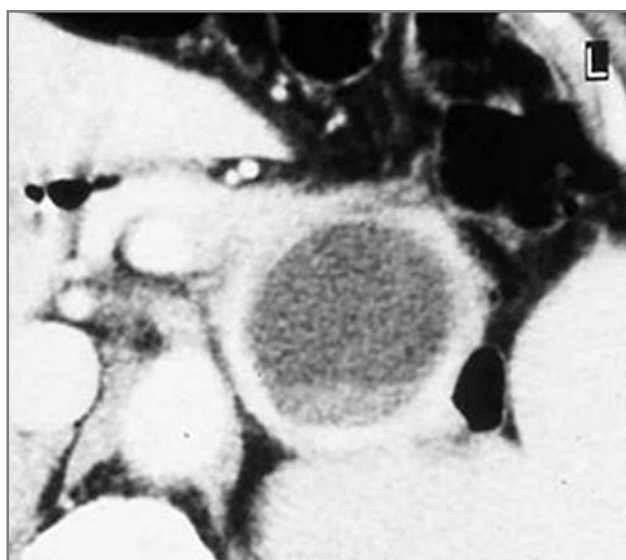


Fig. 2. Quadro TC sospetto per TCM della coda pancreatica con ispessimento della parete. Diagnosi: schwannoma.

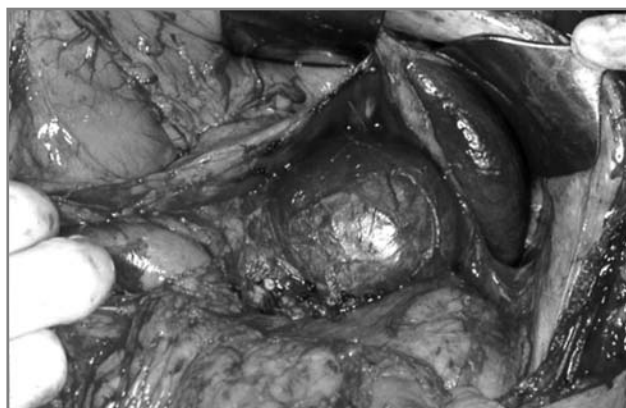


Fig. 3. Quadro intraoperatorio di schwannoma della coda del pancreas.

### Neoplasia papillare intraduttale mucosecernente

Le NPIM rappresentano il 5% di tutti i tumori pancreatici<sup>66</sup>, l'11,5% dei tumori cistici e il 16,3% delle neoplasie pancreatiche resecate<sup>67</sup>. Sono più frequentemente localizzate a livello cefalopancreatico (circa 70%), colpendo prevalentemente il sesso maschile (65-70%) rispetto a quello femminile (30-35%) attorno alla 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> decade di vita<sup>68-75</sup>. Queste neoplasie sono caratterizzate dalla dilatazione cistica del Wirsung e/o dei suoi rami secondari e dalla presenza di mucina e di proliferazioni villose intraduttali.

Prendono origine dall'epitelio duttale e nel contesto della stessa lesione possono essere presenti contemporaneamente gradi differenti di displasia, dal semplice adenoma al carcinoma invasivo<sup>76-79</sup>.

Vengono classificate in 3 sottotipi: tipo "dotto pancreatico principale", caratterizzato dalla diffusa o parziale dilatazione del Wirsung, tipo "branche secondarie", in cui sono interessati uno o più rami secondari del Wirsung, e il tipo "misto" con coinvolgimento sia del Wirsung sia delle sue branche secondarie. In tutti i casi le lesioni cistiche contengono una quantità

variabile di materiale mucoide e i noduli murali, le cui dimensioni sono state messe in relazione al grado di malignità. Il tipo "dotto pancreatico principale" e il tipo "branche secondarie" hanno una significativa differenza nell'incidenza di malignità, essendo del 57-92% e del 6-46% rispettivamente, aggiungendo un grande valore prognostico oltre che descrittivo a tale classificazione<sup>68,69,80-83</sup>.

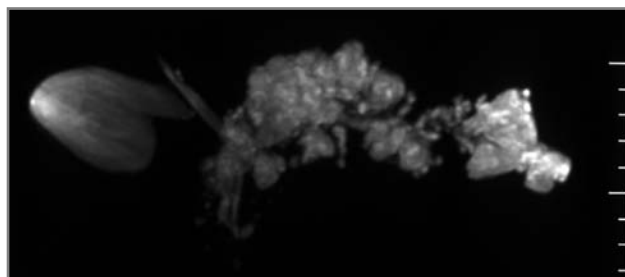
### Presentazione clinica

La NPIM presenta sul piano clinico caratteristiche simili alla pancreatite cronica in quanto ne mima la sintomatologia<sup>2,84</sup>. Circa l'80% dei pazienti lamenta dolori continui epigastrici e dorso-lombari simil pancreatitici e calo ponderale<sup>2,85</sup>. Possono anche essere presenti ittero, diabete mellito ed iperamilase-mia<sup>19,68,70,86</sup>.

Il calo ponderale potrebbe essere legato al dolore, secondario alla stenosi duttale provocata dalla neoplasia o dai tappi di mucina, che indurrebbe il paziente a ridurre l'introito alimentare a scopo antalgico<sup>37</sup>. Non è difficile, pertanto, essere indotti all'errore diagnosticando una pancreatite cronica anche se un'attenta anamnesi sulla patologia pancreatico e sui fattori predisponenti, come l'abuso di alcool, iperlipidemia e fumo, possono essere d'aiuto<sup>37,87</sup>.



*Fig. 4. Pancreasectomia sinistra in blocco con omento e milza per cistoadenocarcinoma della coda pancreatica.*



*Fig. 5. Quadro colangio-Wirsung-RMN in cui si evidenzia il completo coinvolgimento del Wirsung con numerose dilatazioni cistiche dei dotti secondari lungo tutto l'albero duttale (NPIM "tipo misto").*

### Diagnosi

La TC mette in evidenza una o più dilatazioni cistiche pancreatiche (tipo branche secondarie) o una diffusa o segmentaria dilatazione del Wirsung (tipo dotto pancreatico principale)<sup>88-92</sup>. La CPRE mostra un Wirsung ed un'ampolla dilatati, la fuoriuscita di materiale mucoide dalla papilla e la comunicazione della neoplasia cistica uni o multiloculata, sita generalmente nel contesto del processo uncinato, con il Wirsung o con i suoi rami secondari<sup>88,89</sup>.

La colangio-pancreato-RMN, esame non invasivo e non operatore dipendente, appare più sensibile della CPRE visualizzando sempre il dotto pancreatico principale, anche a monte di un'eventuale stenosi<sup>93-97</sup> (Figg. 5 e 6).

Recentemente l'ecoendoscopia e la pancreatoscopia permettono l'individuazione e la biopsia delle proliferazioni nel Wirsung (fish egg), con il limite però di non avere una visione diretta dei rami secondari, non essendo pertanto diagnostica nella forma a "branche secondarie". Con queste tecniche, infatti, la forma a "branche



secondarie” può essere solamente sospettata per la presenza di materiale mucoide all’interno di un dotto pancreatico principale privo di alterazioni<sup>98,99</sup>.

La diagnosi differenziale va posta con la pancreatite cronica, di cui

ne simula la sintomatologia, e con i TCM che, a differenza delle NPIM, a sede prevalentemente cefalopancreatica (circa 70%), sono localizzati nel corpo-coda (> 70%) e non comunicano con il Wirsung<sup>45,63</sup> (vedi Tab.IV).

## Trattamento

Le NPIM hanno un’elevata potenzialità maligna e la terapia chirurgica è considerata il trattamento di scelta. Nelle NPIM con coinvolgimento globale dell’albero duttale è indicata una pancreasectomia totale (Fig. 7), mentre in quelle con coinvolgimento solo parziale del pancreas è ancora argomento di discussione se il trattamento migliore sia un intervento demolitivo o una resezione parziale con adeguati margini di resezione di sicurezza e con uno stretto follow-up<sup>68-74,100</sup> (Fig. 8). Il rischio di recidiva, sia come malattia diffusa (generalmente epatica e peritoneale) sia limitata alla trancia pancreatica residua, descritta anche in presenza di margini liberi da infiltrazione neoplastica all’estemporanea, è un problema che potrebbe essere risolto con una pancreasectomia totale<sup>68-74,101</sup>. D’altra parte, nella NPIM non invasiva il tasso globale di recidiva è basso (1,3-9,3%), con una percentuale di incidenza di malattia diffusa e di recidiva sul pancreas residuo rispettivamente di 0-4,7% e 1,3-6,3%<sup>68-70,73,74</sup>. In quest’ultimo caso il paziente può essere sottoposto con buoni risultati ad un nuovo intervento di allargamento della resezione. Nella NPIM invasiva il tasso generale di recidiva è più alto (12-68%)<sup>68-73</sup>, tuttavia la recidiva sotto forma di malattia diffusa (3,4-44%) è superiore alla recidiva sulla trancia residua (0-15%)<sup>68-70,73,74</sup> e una pancreasectomia totale potrebbe non risolvere il problema, esponendo però ad una maggiore morbilità e mortalità.

Problema certamente non secondario è identificare il limite del-

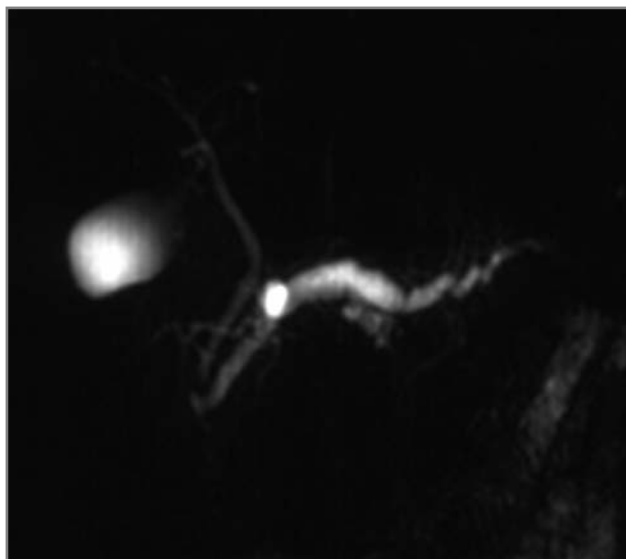


Fig. 6. Colangio-Wirsung-RMN. Focale dilatazione di un dotto secondario del corpo pancreatico (NPIM tipo “branche secondarie”).

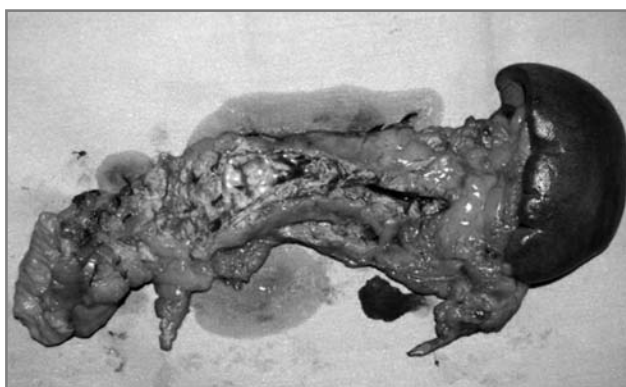
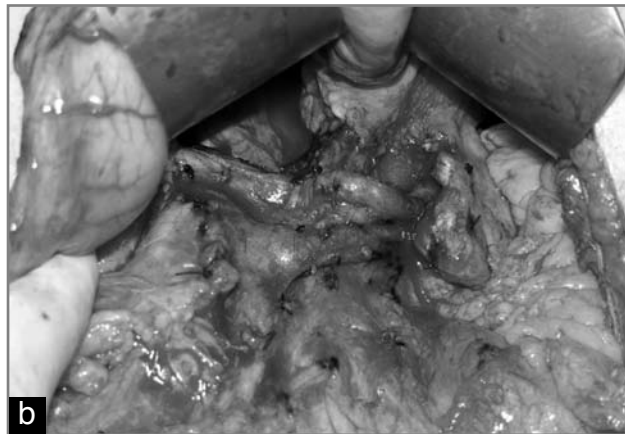
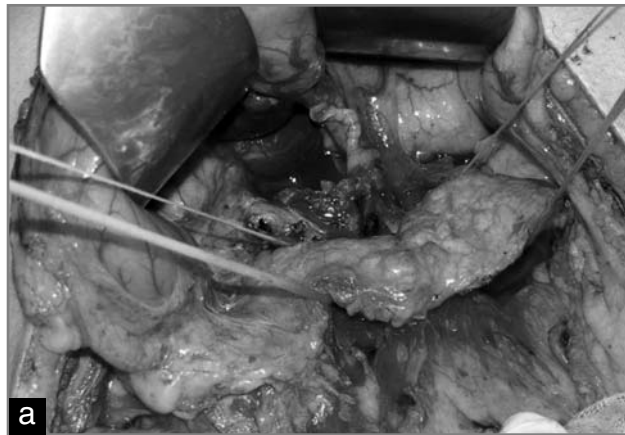


Fig. 7. Splenopancreasectomia totale eseguita per NPIM di tipo misto. Evidente al taglio l’abbondante fuoriuscita di mucina dal Wirsung dilatato e tortuoso e dalle numerose dilatazioni cistiche secondarie coinvolgenti l’intera ghiandola.



*Fig. 8. NPIM tipo "branche secondarie" del corpo (a); mesopancreasectomia eseguita per NPIM tipo "branche secondarie". Il moncone prossimale è stato suturato manualmente mentre il moncone distale è stato oblitterato mediante resinazione del Wirsung ed apposizione di punto ad "U" (b).*

l'interessamento duttale e pertanto il punto dove eseguire la resezione. In letteratura, infatti, la positività dei margini, sia per NPIM benigna che maligna, è riportata dal 23% al 52% dei casi<sup>68-73,102</sup>. L'ecografia intraoperatoria<sup>103</sup> e l'esame istologico estemporaneo<sup>102,104</sup> possono essere d'aiuto anche se non permettono un'accuratezza del 100%.

### **Neoplasia solida pseudopapillare**

La neoplasia solida pseudopapillare (NSP) è una rara neoplasia che rappresenta il 2% di tutti i tumori pancreatici<sup>2,105-110</sup> e il 9% dei tumori cistici<sup>2,19,106,108,111,112</sup>. Nel 1959, Frantz<sup>113</sup> la descrisse per primo come tumore papillare del pancreas e successivamente fu descritta con

innumerevoli definizioni (neoplasia solida e papillare epiteliale<sup>114-116</sup>, adenocarcinoma pancreatico dell'infanzia<sup>117</sup>, neoplasia cistica papillare<sup>118-121</sup>, tumore solido cistico a cellule acinari<sup>122</sup>) fino al suo inserimento definitivo nella classificazione del WHO nel 1996 con la attuale denominazione.

Colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile in giovane età<sup>123</sup>, può essere localizzata in qualsiasi regione con una lieve prevalenza cefalica ed è solitamente di notevoli dimensioni, anche se queste non sono da correlare con la malignità o con una peggiore prognosi. Per lo più si caratterizza per la sua aggressività locale con invasione delle strutture circostanti, mentre meno frequente è la metastatizzazione a distanza<sup>106,123</sup>.

### **Presentazione clinica**

I sintomi, non sempre presenti, sono vaghi, aspecifici e secondari alla compressione degli organi contigui come dolore epigastrico, vomito, anoressia, calo ponderale. Spesso, in virtù delle dimensioni, la neoplasia appare palpabile.

### **Diagnosi**

La diagnosi si avvale dell'ecografia (massa ad ecogenicità disomogenea per l'alternanza di aree solide e cistiche) e della RMN e TC (neoforazione ovoidale, capsulata, disomogenea e con possibili setti interni e calcificazioni). La diagnosi preoperatoria è piuttosto difficile sia per la sua estrema rarità che per le caratteristiche simili ad altre neoplasie come la forma microcistica del TCS, il TCM e il tumore neuroendocrino non funzionante.

L'esame biotipico può essere d'aiuto, ma non sempre offre risultati esatti e solo raramente in letteratura viene riportata la frequenza con cui vengono diagnosticati preoperatoriamente<sup>124</sup>.

## Trattamento

Nonostante la sua possibile invasività locale alla quale però si contrappone una scarsa tendenza alle metastasi (epatiche e pe-

ritoneali), la NSP viene considerata a bassa malignità ed il trattamento di scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica (DCP, mesopancreasectomia, pancreasectomia sinistra spleen-preserving) che risulta possibile in più del 94% dei casi<sup>124</sup>. In caso di metastasi epatiche, generalmente sincrone e singole, possono essere resecate contestualmente alla neoplasia primitiva. La chemioterapia e la radioterapia, a scopo neoadiu-

vante ed adiuvante, hanno dato anche risultati incoraggianti ma, sia per la rarità di questa neoplasia sia per l'elevata sopravvivenza anche nelle forme avanzate, queste terapie hanno un utilizzo limitato rivestendo ancora un ruolo marginale<sup>125-128</sup>.

La prognosi è eccellente con una sopravvivenza globale (con e senza metastasi) del 97% a due anni e del 95% a 5 anni<sup>124</sup>, che sale al 100% a 5 anni se la neoplasia è limitata solo al pancreas<sup>10,129-131</sup>.

## Bibliografia

- Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 1999; 178: 269-74.
- Salvia R, Festa L, Butturini G, Tonsi A, Sartori N, Biasutti C, Capelli P, Rederzoli P. I tumori cistici del pancreas. *Minerva Chir* 2004; 59: 185-207.
- Compagno J, JE Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinico-pathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 289-98.
- Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218-26.
- Megibow AJ, Lombardo FP, Guarise A, Carbognin G, Scholes J, Rofsky NM, Macari M, Balthazar EJ, Procacci C. Cystic masses: cross-sectional imaging observations and serial follow-up. *Abdom Imaging* 2001; 26: 640-7.
- Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 1001-16.
- Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasm: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-9.
- Kloppel GSE, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
- Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas; benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 497-509.
- Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multi-institutional retrospective study of 398 cases. *Ann Surg* 1999; 230: 152-61.
- Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Rederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg* 2003; 27: 319-23.
- Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV, Sarr MG. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. *Ann Surg* 1992; 215: 132-9.
- Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas. In: Bland KI and Sarr MG (eds). *The practice of general surgery*. Philadelphia: Saunders WB, 2002: pp 771-6.
- Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillo C, Hawes RH, Freeny PC. Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance - current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 417-28.
- Johnson CD, Stephens DH, Charbonneau JW, Carpenter HA, Welch TJ. Cystic pancreatic tumors: CT and sonographic assessment. *AJR Am J Radiol* 1988; 151: 1133-8.
- George DH, Murphy F, Michalski R, Ulmer BG. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas - a new entity. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 61-6.
- Ohta T, Nagakawa T, Itoh H, Fonseca L, Miyazaki I, Terada T. A case of serous cystadenoma of the pancreas with focal malignant changes. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 283-9.
- Box JC, Douglas HO. Management of cystic neoplasms of the pancreas. *Am Surg* 2000; 66: 495-501.

19. Warshaw AL, Compton CC, Lewandowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas: new clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990; 212: 432-45.
20. Mathieu D, Guigui B, Valette PJ, Dao TH, Bruneton JN, Bruel JM, Pringot J, Vasile N. Pancreatic cystic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 163-76.
21. Mohr VH, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Libutti SK, Walther MM, Choyke PL, Zbar B, Linehan WM, Lubensky IA. Histopathology and molecular genetics of multiple cysts and microcystic (serous) cystadenomas of the pancreas in von Hippel-Lindau patients. *Am J Pathol* 2000; 157: 1615-21
22. Girelli R, Bassi C, Falconi M, De Santis L, Bonora A, Caldiron E, Sartori N, Salvia R, Briani G, Pederzoli P. Pancreatic cystic manifestations in von Hippel-Lindau disease. *Int J Pancreatol* 1997; 22: 101-9.
23. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 337-43.
24. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Current management of the cystic neoplasms of the pancreas. *Adv Surg* 2000; 34: 237-48.
25. Nishihara K, Kawabata A, Ueno T, Miyahara M, Hamanala Y, Suzuki T. The differential diagnosis of pancreatic cysts by MR imaging. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 714-20.
26. Carboognin G. Serous cystic tumors. New York: Springer-Verlag, 2003.
27. Le Borgne J. Cystic tumours of the pancreas. *Br J Surg* 1998; 85: 577-9.
28. 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.
29. Delcore R, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS. Characteristics of cystic neoplasms of the pancreas and results of aggressive surgical treatment. *Am J Surg* 1992; 164: 437-42.
30. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 1999; 178: 269-74.
31. Iacono C, Bortolasi L, Serio G. Is there a place for central pancreatectomy in pancreatic surgery? *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 509-16.
32. Aranha GV. Central (middle segment) pancreatectomy: a suitable operation for small lesions of the neck of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1713-5.
33. Molino D, Perrotti P, Antropoli C, Bottino V, Napoli V, Fioretto R. Pancreatectomia centrale nelle neoplasie benigne dell'istmo e del corpo pancreatico. *Chir Ital* 2001; 53: 319-25.
34. Kimura W, Fuse A, Hirai I, Suto K, Suzuki A, Moriya T, Sakurai F. Spleen-preserving distal pancreatectomy with preservation of the splenic artery and vein for intraductal papillary mucinous tumor (IPMT). *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2242-5.
35. Lukish JR, Rothstein JH, Petruzzello M, Kiteley R, Denobile J, Soballe P. Spleen-preserving pancreatectomy for cystic pancreatic neoplasms. *Am Surg* 1999; 65: 596-9.
36. Talamini MA, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL, Pitt HA. Cystadenomas of the pancreas. Is enucleation an adequate operation? *Ann Surg* 1998; 227: 896-903.
37. Sarr MG, Sakorafas GH. Cystic neoplasms of the pancreas. In: Dervenis C (ed). *Advances in the management of pancreatic malignancies*. Berlin: Springer, 2000: pp 297-303.
38. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 1001-16.
39. Sarr MG, Prabhakar LP, Loftus EV Jr. The spectrum of cystic neoplasms including mucinous ductal ectasia. *Advances in pancreatic disease*. New York: Thieme, 1996: pp 352-70.
40. Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas, new concepts of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 692-709.
41. Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 507-35.
42. Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Mucin hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively. *Am J Surg* 1996; 171: 427-31.
43. Izumo A, Yamaguchi K, Eguchi T, Nishiyama K, Yamamoto H, Yonemasu H, Yao T, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Mucinous cystic tumor of the pancreas: immunohistochemical assessment of 'ovarian-type stroma'. *Oncol Rep* 2003; 10: 515-25.
44. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, DiMagna EP. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas - can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 2000; 231: 205-12.
45. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 410-22.
46. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Hruban RH. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 31-42.
47. Talamini MA, Fuishman EK, Hruban RH, Pitt HA. Cystic neoplasms. The team approach to management. Boston: Little, Brown & Company, 1995: pp 451-61.

48. Remine SG, Frey D, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW. Cystic neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 1987; 122: 443-6.
49. De Calan L, Levrard H, Hennet H, Fingerhut A. Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: diagnostic value of preoperative morphological investigations. *Eur J Surg* 1995; 161: 35-40.
50. Leung KL, Lau WY, Cooper JE. Mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas: an uncommon presentation with hemobilia. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 632-4.
51. Baruch M, Levy Y, Goldsher D, Munchor M, Eidelman S. Massive hematemesis presenting symptom of cystadenocarcinoma of the pancreas. *Postgrad Med J* 1989; 65: 42-4.
52. Grieshop NA, Wiebke EA, Kratzer SS, Madura JA. Cystic neoplasms of the pancreas. *Am Surg* 1994; 60: 509-15.
53. Michael H, Gress F. Diagnosis of cystic neoplasms with endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2002; 12: 719-33.
54. Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Hara K, Kato T, Okubo K, Matsumoto K, Shimizu Y. Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2003; 10: 142-6.
55. Shima Y, Mori M, Takakura N, Kimura T, Yagi T, Tanaka N. Diagnosis and management of cystic pancreatic tumors with mucin production. *Br J Surg* 2000; 87: 1041-7.
56. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts: A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg* 1993; 217: 41-7.
57. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, Flejou JF, Molas G, Ruszniewski P, Bernades P. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 1995; 108: 1230-5.
58. Vehara H, Nakaizumi A, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Okuda S, Ohigashi H, Ishikawa O, Takenana A, Ishiguro S. Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1994; 74: 826-33.
59. Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S, Guolo P, Liessi G. Expression of mucin-like carcinoma-associated antigen in the cyst fluid differentiates mucinous from non-mucinous pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 672-5.
60. Hammel P, Voitot H, Vilgrain V, Levy P, Ruszniewski P, Bernades P. Diagnostic value of CA 72-4 and carcinoembryonic antigen determination in the fluid of pancreatic cystic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 345-8.
61. Fukushima N, Mukai K, Kanai Y, Hasebe T, Shimada K, Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T. Intraductal papillary tumors and mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 1010-7.
62. Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasms: enucleate or resect? *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 890-7.
63. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1-16.
64. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1320-7.
65. Wood D, Silberman AW, Heifetz L, Memsic L, Shabot MM. Cystadenocarcinoma of the pancreas: Neo-adjuvant therapy and CEA monitoring. *J Surg Oncol* 1990; 43: 56-60.
66. Adsay NV, Longnecker DS, Klimstra DS. Pancreatic tumors with cystic dilatation of the ducts: intraductal papillary mucinous neoplasm and intraductal oncocytic papillary neoplasm. *Sem Diagn Pathol* 2000; 17: 16-33.
67. Furuta K, Watanabe H, Ikeda S. Differences between solid and duct-ectatic types of pancreatic ductal carcinomas. *Cancer* 1992; 69: 1327-33.
68. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678-87.
69. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoie KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788-97.
70. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 2004; 239: 400-8.
71. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002; 94: 62-77.
72. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMaggio EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123: 1500-7.
73. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001; 88: 376-81.

74. Wada K, Kozarek RA, William Traverso L. Outcomes following resection of invasive and non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 2005; 189: 632-6.
75. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 2001; 234: 313-21.
76. Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998; 228: 685-91.
77. Loftus EV Jr, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, DiMagno EP. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology* 1996; 110: 1909-18.
78. Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A. Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. *Surgery* 1997; 122: 617-25.
79. Milchgrub S, Campuzano M, Casillas J, Albores-Saavedra J. Intraductal carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1992; 69: 651-6.
80. Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 12-8.
81. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2003; 90: 1244-9.
82. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Kawano K, Kitano S. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 261-5.
83. Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Surgery* 2002; 132: 80-5.
84. Traverso LW, Peralta EA, Rjan JA, Kozarek RA. Intraductal neoplasm of the pancreas. *Am J Surg* 1998; 175: 426-32.
85. Navarro F, Michel J, Bauret P, Ramos J, Blanc P, Fabre JM, Millat B, Desrousseaux B, Domergue J. Management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Eur J Surg* 1999; 165: 43-8.
86. Tibayan F, Vierra M, Mindelzun B, Tsang D, McClenathan J, Young H, Trueblood HW. Clinical presentation of mucin-secreting tumors of the pancreas. *Am J Surg* 2000; 179: 349-51.
87. Martin I, Hammond P, Scott J, Redhead D, Carter DC, Garden OJ. Cystic tumors of the pancreas. *Br J Surg* 1998; 85: 1484-6.
88. Visser BC, Muthusamay R, Mulvihill SJ, Coakley F. Diagnostic imaging of cystic pancreatic neoplasms. *Surg Oncol* 2004; 13: 27-39.
89. Yamaguchi K, Tanaka M. Radiologic imagings of cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2001; 1: 633-6.
90. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Inoue H, Yonezawa S, Nakajo M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin-section helical CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 441-7.
91. Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A, Hammel P, Menu Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* 2000; 217: 757-64.
92. Christensen JA, Fletcher JG, Fidler JL, Wold PB, Binstock AJ, Smyrk T, Harmsen SW, Crownhart BS, Chari S. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: CT patterns of recurrence and multiobserver performance in detecting recurrent neoplasm after surgical resection. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1367-74.
93. Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, Yamaguchi K, Shimada M, Masuda K. MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1403-8.
94. Sugiyama M, Abe N, Tokuhara M, Masaki T, Mori T, Takahara T, Hachiya J, Atomi Y. Magnetic resonance cholangiopancreatography for postoperative follow up of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Am J Surg* 2003; 185: 251-5.
95. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, Nishi M. Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1998; 208: 231-7.
96. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Ichinari N, Kajiya Y, Nakajo M. HASTE MR cholangiopancreatography in the evaluation of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 301-5.
97. Albert J, Schilling D, Breer H, Jungius KP, Riemann JF, Adamek HE. Mucinous cystadenomas and intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas in magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2000; 32: 472-6.
98. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo K, Asano T, Saisho Y. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34-43.
99. Kubo H, Chijiwa Y, Kazuya A, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1429-34.

100. Zamora C, Sahel J, Cantu DG, Heyries L, Bernard JP, Bastid C, Payan MJ, Sielezneff I, Familiari L, Sastre B, Barhet M. Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1441-7.
101. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, Barhet M, O'Toole D, Rufat P, Partensky C, Cuillerier E, Levy P, Belghiti J, Ruszniewski P. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002; 51: 717-22.
102. Paye F, Sauvanet A, Terris B, Ponsot P, Vilgrain V, Hammel P, Bernades P, Ruszniewski P, Belghiti J. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intra-operative frozen section examination. *Surgery* 2000; 127: 536-44.
103. Kaneko T, Nakao A, Inoue S, Sugimoto H, Hatsuno T, Ito A, Hirooka Y, Nagasaka T, Nakashima N. Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Surgery* 2001; 129: 55-65.
104. Gigot JF, Deprez P, Sempoux C, Descamps C, Metairie S, Glineur D, Gianello P. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the role of routine frozen section of the surgical margin, intra-operative endoscopic staged biopsies of the Wirsung duct, and pancreatogastric anastomosis. *Arch Surg* 2001; 136: 1256-62.
105. Morohoshi T, Kanda M, Horie A, Chott A, Dreyer T, Kloppel G, Heitz PU. Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors. Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid cystic (papillary-cystic) tumor. *Cancer* 1987; 59: 739-47.
106. Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 35-40.
107. Kosmahl M, Seada LS, Janig U, Harms D, Kloppel G. Solid-pseudoapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. *Virchows Arch* 2000; 436: 473-80.
108. Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid-cystic papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. *World JSurg* 1999; 23: 1045-50.
109. Sheeham MK, Beck K, Pickerman J, Aranha GV. Spectrum of cystic neoplasms of the pancreas and their surgical treatment. *Arch Surg* 2003; 138: 657-62.
110. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Classification of pancreatic cancer (nonendocrine). *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 449-58.
111. Adsay NV, Klimstra DS. Cystic lesion of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 81-8.
112. Lundstedt C, Dawiskiba S. Serous and mucinous cystadenoma/cystadenocarcinoma of the pancreas. *Abdom Imaging* 2000; 25: 201-6.
113. Frantz VK. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of Tumor Pathology, Section 7, Fascicles 27 and 28*. Washington, DC, USA: Armed Forces Institute of Pathology, 1959: 32-3.
114. Hamoudi AB, Misugi K, Grosfeld JL, Reiner CB. Papillary epithelial neoplasm of pancreas in a child. Report of case with electron microscopy. *Cancer* 1970; 26: 1126-34.
115. Compagno J, Oertel JE, Kremzor M. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, probably of small duct origin: a clinicopathologic study of 52 cases. *Lab Invest* 1979; 40: 248-9.
116. Schlosnagle DC, Campbell WG. The papillary and solid neoplasm of the pancreas: a report of two cases with electron microscopy, one containing neurosecretory granules. *Cancer* 1981; 47: 2603-10.
117. Taxy JB. Adenocarcinoma of the pancreas in childhood. Report of a case and a review of the english language literature. *Cancer* 1976; 37: 1508-18.
118. Boor PJ, Swanson MR. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 69-71.
119. Alm P, Jonsson PE, Karp W, Lindberg LG. A case of papillary-cystic epithelial neoplasm of the pancreas. *Acta Path Microbiol Scand* 1981; 89: 125-32.
120. Dales RL, Garcia JC, Davies RS. Papillary cystic carcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1983; 22: 115-7.
121. Morohoshi T, Kanda M, Horie A, Chott A, Dreyer T, Klöppel G, Heitz PU. Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors. Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma and solid cystic (papillary-cystic) tumor. *Cancer* 1987; 59: 739-47.
122. Klöppel G, Morohoshi T, John HD, Oehmichen W, Opitz K, Angelkort A, Lietz H, Ruckert K. Solid and cystic acinar cell tumor of the pancreas. A tumor in young women with favorable prognosis. *Virchows Arch* 1981; 392: 171-83.
123. Yoon DY, Hines OJ, Bilchik AJ, Lewin K, Cortina G, Reber HA. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas: aggressive resection for cure. *Am Surg* 2001; 67: 1195-9.
124. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in english literature. *J Am Coll Surg* 2005; 6: 965-72.
125. Fried P, Cooper J, Balthazar E, Fazzini E, Newall J. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer* 1985; 56: 2783-85.
126. Matsuda Y, Imai Y, Kawata S, Nishikawa M, Miyoshi S, Saito R, Minami Y, Tarui S. Papillary cystic neoplasm of the pancreas with multiple hepatic metastases: a case report. *Gastroenterology Jpn* 1987; 22: 379-84.
127. Strauss JF, Hirsch VJ, Rubey CN, Pollock M. Resection of a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas following treatment with cisplatin and 5-fluorouracil: a case report. *Med Pediatr Onc* 1993; 21: 365-7.

128. Das G, Bhuyan C, Das BK, Sharma JD, Saikia BJ, Purkystha J. Spleen-preserving distal pancreatectomy following neoadjuvant chemotherapy for papillary solid and cystic neoplasm of pancreas. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 188-9.

129. Balercia G, Zamboni G, Bogina G,

Mariuzzi GM. Solid-cystic tumor of the pancreas. An extensive ultrastructural study of fourteen cases. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1995; 27: 331-40.

130. Casadei R, Santini D, Calculli L, Pezzilli R, Zanini N, Minni F. Pancreatic solid-cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative

management. *JOP* 2006; 7: 137-44.

131. Pasquiou C, Scoazec JY, Gentil Perret A, Tanriere P, Ranchere Vince D, Partensky C, Barth X, Valette PJ, Bailly C, Mosnier JF, Berger F. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Pathology report of 13 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 207-14.