

Implicazioni diagnostiche e terapeutiche in due casi di tumori cistici del pancreas: mucinoso e sieroso

A. VERSACI, A. MACRÍ, G. SCUDERI, G. ASCENTI*, F. CRESCENTI, G. SFUNCIA, M. GROSSO**, C. FAMULARI

RIASSUNTO: Implicazioni diagnostiche e terapeutiche in due casi di tumori cistici del pancreas: mucinoso e sieroso.

A. VERSACI, A. MACRÍ, G. SCUDERI, G. ASCENTI, F. CRESCENTI, G. SFUNCIA, M. GROSSO, C. FAMULARI

I tumori cistici del pancreas comprendono, come è noto, un gruppo patologicamente eterogeneo ed alquanto raro di neoplasie che manifestano, peraltro, molti aspetti clinici in comune; essi costituiscono il 10% circa di tutte le lesioni cistiche pancreatiche e l'1% di tutte le forme neoplastiche, avendo così un ruolo importante nell'ambito della chirurgia d'organo.

Allo stato attuale vengono distinte due categorie di tumori cistici: la forma sierosa fondamentalmente benigna e quella mucinosa potenzialmente maligna o con caratteristiche di malignità già al momento della diagnosi. Essendo queste neoplasie ancora di difficile interpretazione preoperatoria, è necessario che l'iter diagnostico sia sempre accurato allo scopo di modulare il trattamento chirurgico che si avvale in ogni caso del responso dell'esame istologico estemporaneo, che deve essere sempre fatto su un numero sufficiente di sezioni del tumore.

Gli Autori, alla luce di due casi di tumori cistici del pancreas osservati, dopo ampia revisione della letteratura, discutono sulla validità della diagnostica radiologica per immagini ed in particolar modo dell'esame ecografico con mezzo di contrasto, del dosaggio dei markers tumorali specifici e dell'esame istologico supportato dall'immunostochimica nella caratterizzazione di queste neoplasie, ai fini di un migliore approfondimento sulla conoscenza biologica di una patologia rara e particolarmente interessante.

SUMMARY: Diagnostic and therapeutic implications in two cases of pancreatic cystic tumours: mucinous and serous.

A. VERSACI, A. MACRÍ, G. SCUDERI, G. ASCENTI, F. CRESCENTI, G. SFUNCIA, M. GROSSO, C. FAMULARI

Cystic tumours of the pancreas include a pathologically heterogeneous and rare group of tumours, which however have many common clinical features. They represent about 10% of pancreatic cystic lesions and 1% of all forms of neoplasms, thus having a certain relevance in organ surgery.

So far two distinct categories of cystic tumours have been identified; the basically benign serous form and the potentially malign mucinous form, which may sometimes show malignant features as early as the diagnostic stage. As neoplasms are very difficult to interpret before operation, it is essential that diagnosis is as accurate as possible in order to streamline surgery, which will have to be carried out after histological tests have been performed on an adequate number of tumour sections.

Basing on these two cases of cystic tumours of the pancreas and on current literature, the Authors discuss the effectiveness of imaging techniques, such as contrast echography, dosage of specific tumour markers and histological tests backed up by immunohistochemistry in identifying these neoplasms, in order to study this rare but interesting pathology more accurately.

KEY WORDS: Pancreas - Tumori cistici.
Pancreas - Cystic tumours.

Premessa

Tra le neoplasie pancreatiche primitive che originano dalle cellule duttali, i tumori cistici sierosi e/o mucinosi, caratterizzati da un aspetto peculiare macro- e microcistico e dalla presenza di cellule con aspetti funzionali diversi, sono abbastanza rari, rappresentando il 9-15% delle lesioni cistiche e l'1-2% di tutte le neoplasie pancreatiche (8, 9, 17, 18, 20, 27, 35).

Solo negli ultimi anni, grazie alla diffusione delle nuove tecniche di *imaging* e di immunostochimica, si è assistito ad un crescente interesse verso questa patologia con revisioni casistiche più ampie ed omogenee che hanno portato ad un più completo inquadramento

nosologico (16, 17, 18, 27).

La non completa conoscenza del comportamento biologico e clinico di queste neoplasie, soprattutto dei cistoadenomi mucinosi, trova d'accordo la maggior parte degli Autori sulla necessità di ulteriori approfondimenti al fine di individuare delle linee guida più precise sia nella diagnosi che nel trattamento (1, 2, 27, 28, 34, 37).

L'osservazione di due casi recenti (forma mucinosa e sierosa) ha costituito lo spunto per rivisitare questa patologia alla luce delle più recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche.

Casistica clinica

Caso n. 1

F.C., sesso femminile, anni 52, lamenta da circa un anno una sintomatologia caratterizzata da dolore addominale, nausea e

Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e dei Trapianti d'Organo
(Direttore: Prof. C. Famulari)

* Dipartimento di Scienze Radiologiche
(Direttore: Prof. E. Scribano)

** Dipartimento di Patologia Umana
(Direttore: Prof. G. Barresi)

dispepsia che si alterna a brevi periodi di relativo benessere. Nell'anamnestico riferisce un episodio di colica biliare, insorto circa 10 anni prima, con riscontro ecografico di sabbia biliare nella colecisti, ed un occasionale riscontro biomorale di iperamilasemia ed iperlipasemia, risolti entrambi spontaneamente.

Al ricovero l'obiettività addominale evidenzia solo una lieve dolorabilità a livello dell'area di Chauffard-Rivet. Gli esami di laboratorio sono nella norma ad esclusione di un lieve incremento dei valori della bilirubina totale (1,8 mg/dl). L'ecografia dell'addome superiore documenta, in corrispondenza del processo uncinato del pancreas, la presenza di una formazione grossolanamente ovoidale, del diametro massimo di circa 3,5 cm, caratterizzata da ecostruttura iperecogena disomogenea con contorni definiti. Lo studio ecocontrastografico con m.d.c. di seconda generazione (Sonovue) fa rilevare la mancata vascolarizzazione della massa rispetto al circostante parenchima pancreatico (Fig. 1); la lesione impronta la confluenza sleno-portale e la vena cava inferiore, senza segni di infiltrazione. Alla TC tale neoformazione appare di morfologia rotondeggiante, a contorni polilobulati, ma regolari, con dimensioni di 35x40 mm circa, a contenuto liquido ed aspetto microcistico per la presenza di plurime piccole formazioni liquide confluenti, con dimensioni oscillanti da pochi millimetri ad 1 cm circa. Tale lesione, esente da manifeste calcificazioni, si sviluppa a contatto della vena mesenterica superiore senza infiltrarne il lume e, posteriormente, giunge a ridosso della vena cava inferiore da cui appare clivabile (Fig. 2); lo studio colangio-RM dimostra un normale aspetto della via biliare principale, della colecisti e del Wirsung (Fig. 3). I markers tumorali specifici (CEA, CA 19.9, CA 15.3, α FP) risultano nella norma.

All'atto chirurgico è presente, a livello della testa del pancreas, una massa ben capsulata, di colorito giallastro, che non infiltra i tessuti e le strutture vascolari adiacenti. Vengono eseguiti prelievi bioptici multipli nel contesto della massa che all'esame istologico estemporaneo dimostrano un cistoadenoma microcistico sieroso. Identificato il piano di clivaggio, la formazione viene enucleata.

La superficie di sezione, di colorito grigio-giallastro, presenta una piccola area centrale biancastra, di tipo cicatriziale, costituita da tessuto connettivale e da un insieme di numerosissime cisti del diametro variabile da 0,2 a 1 cm, ripiene di liquido chiaro e sieroso, che le conferiscono un aspetto spugnoso. Microscopicamente le cisti esibiscono un rivestimento costituito da un singolo strato di cellule epiteliali cuboidali a margini distinti, con citoplasma chiaro PAS-positivo e nucleo rotondeggiante sito nella zona centrale della cellula; non sono presenti atipie cellulari o attività mitotica (Fig. 4).

Dal punto di vista immunohistochimico viene dimostrata la negatività per l'antigene carcinoembriogenetico, per la cromogranina, la sinaptofisina, il VIP, la vimentina, il glucagone, la proteina S100; anche i markers tumorali specifici del liquido cistico risulta-

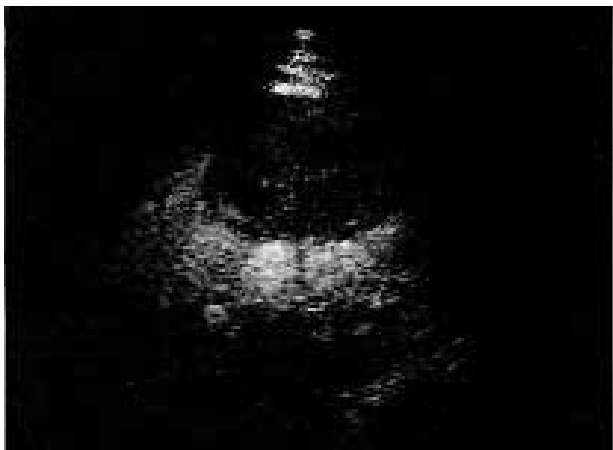


Fig. 1 - Ecografia con m.d.c. (Sonovue) in real time: assenza di perfusione nel contesto della neoformazione cistica della testa del pancreas (caso n.1).



Fig. 2 - TC con m.d.c.: lesione cistica multiconcamerata con aspetto "a nido d'ape" per presenza di plurime sedimentazioni interne (caso n.1).



Fig. 3 - Colangio-RM: la lesione cistica non determina alcuna dilatazione del dotto pancreatico principale e del coledoco (caso n. 1).

no negativi. L'esame istologico definitivo conferma la diagnosi di cistoadenoma sieroso microcistico.

Il decorso post-operatorio è regolare ed al follow-up ad un anno la paziente è in buone condizioni e non presenta segni di ripresa della malattia.



Fig. 4 - Esame istologico (EE 50x): cistoadenoma sieroso con epitelio appiattito, stroma lasso, materiale amorfo intracistico (caso n.1) .



Fig. 5 - Esame ecografico: la grossa massa a carico della coda del pancreas presenta struttura complessa con plurime areole liquide nel contesto (caso n. 2).

Caso n. 2

T.A., sesso femminile, anni 71, portatrice di calcoli renale bilaterale, riferisce l'insorgenza, da circa una settimana, di dolore gravativo localizzato in regione mesogastrica che si irradia alla regione lombare sinistra, accompagnato saltuariamente da nausea e vomito. L'esame ecografico, oltre alla conferma della litiasi renale, evidenzia la presenza, in corrispondenza dell'emiaddome sinistro, di una voluminosa neoformazione solida, a margini netti, di circa 15 cm di diametro maggiore, che sembra assumere sviluppo intra-peritoneale, caratterizzata da ecogenicità media con aspetto vacuolare per numerose piccole celle anecogene nel suo contesto (Fig. 5).

Al ricovero, l'obiettività clinica evidenzia dolore, provocato dalla palpazione profonda, a livello del mesogastrio e del fianco sinistro, lieve positività bilaterale della manovra di Giordano e presenza di massa palpabile che raggiunge quasi la spina iliaca anteriore-superiore sinistra. Gli esami ematochimici risultano nella norma, mentre la TC spirale documenta la presenza di una voluminosa massa, a contorni polilobati e margini netti, che si sviluppa dall'ipochondrio al fianco sinistro, con diametro assiale massimo di 15 cm ed estensione cranio-caudale di circa 10 cm; la neoformazione, che presenta plurimi setti iperdensi dopo infusione di m.d.c., cranialmente appare indissociabile dalla coda del pancreas e dalle strutture vascolari dell'ilo splenico, comprimendo e dislocando ventralmente parte del corpo e dell'antro gastrici e più caudalmente la flessura colica sinistra, il colon discendente e diverse anse digiuno-ileali (Fig. 6). L'esame endoscopico dello stomaco mette in evidenza una stenosi *ab extrinseco* del viscere senza alterazioni della mucosa. I markers tumorali sierici (CEA, TPA, CA 19.9, CA 15.3) risultano nella norma.

All'apertura del cavo addominale si rileva una massa di forma sferica, ben capsulata, di colorito giallo-rossastro, a sviluppo dalla coda del pancreas, che fa corpo con l'organo dislocando i visceri adiacenti senza infiltrarli; si esegue una pancreatectomia distale con conservazione della milza per la presenza di un buon piano di clivaggio tra la neoplasia e i vasi splenici.

Le superfici di resezione della massa presentano un aspetto multiloculare con numerose cavità di vario volume (media 5-8 cm), ripiene di liquido mucinoso il cui esame istologico non evidenzia anomalie delle cellule di sfaldamento. Microscopicamente la maggior parte dell'epitelio di rivestimento della cisti è monostratificato, con presenza di elementi colonnari secernenti mucina disposti in un unico strato e che esibiscono un nucleo ovale basale con assenza di mitosi; lo stroma adiacente alle formazioni cistiche si presenta compatto (Fig. 7). L'immunoistochimica è negativa per l'actina muscolo-liscio, la vimentina, l'enolasi neurone-specifica, la cromogranina e la sinaptofisina; il dosaggio dei recettori estrogenici e progesterinici risulta negativo mentre i markers tumorali del liquido cisti-



Fig. 6 - Esame TC con m.d.c.: voluminosa neoformazione del corpo-coda del pancreas, a contorni polilobati, caratterizzata da contenuto di tipo liquido con all'interno plurimi setti iperdensi (caso n. 2).



Fig. 7 - Esame istologico (EE 50x): cistoadenoma mucinoso con rivestimento cubico appiattito, presenza di rari vacuoli intracitoplasmatici, presenza di materiale amorfo (caso n. 2).

co documentano un modesto incremento dei valori (CEA: 10,4; CA 19,9: 52; CA 15,3: 38; TPA: 28,3). Diagnosi istologica: cistoadenoma mucinoso.

Il decorso post-operatorio è regolare e la paziente viene dimessa in X giornata. Il follow-up ad un anno non ha documentato segni di ripresa della malattia.

Discussione

L'inquadramento nosologico dei tumori cistici del pancreas non appare ancora ben codificato; a tutt'oggi permangono infatti confusioni terminologiche e classificative legate alle casistiche limitate e non omogenee per la loro relativamente rara incidenza ma, soprattutto, per la non completa conoscenza dei differenti aspetti biologici che non consentono di definire in modo univoco il miglior approccio diagnostico e terapeutico (1, 11, 12, 15, 20, 21, 28).

Se il cistoadenoma sieroso viene ormai considerato come una neoplasia fondamentalmente benigna, anche se sono stati segnalati rarissimi casi maligni (10, 29, 33) appare invece una realtà documentata la sequela adenoma → carcinoma per i tumori cistici rivestiti da epitelio mucosecerno (19). Già Warren e Hardy (32) nel 1968, avendo riscontrato più volte focolai maligni nell'ambito di un cistoadenoma mucinoso, suggerivano di considerarlo un tumore "a chiara e latente malignità".

Compagno e Oertel (5, 6) nel 1978 hanno proposto una classificazione anatomo-clinica che comprendeva tre forme principali: il cistoadenoma microcistico, il cistoadenoma mucinoso *borderline* ed il cistoadenocarcinoma; successivamente Yang (35), riferendosi alle caratteristiche istologiche dell'epitelio di rivestimento, distinse una forma maligna sia nel gruppo del cistoadenoma sieroso che in quello mucinoso. Con l'evolversi delle conoscenze, queste classificazioni si sono rilevate carenti e numerose altre si sono succedute (11,16); un recente inquadramento di queste neoplasie, in relazione alla loro origine, le suddivide in: tumori epiteliali, non epiteliali, pseudo-tumori e tumori metastatici (18).

Nell'ambito dei tumori epiteliali, che rappresentano il 90% dei tumori cistici pancreatici, i più comuni (75%) sono il cistoadenoma sieroso, quello mucinoso ed il cistoadenocarcinoma (16, 20). La forma mucinosa viene ulteriormente suddivisa in quattro sottotipi evolutivi: - benigno, *borderline*, con carcinoma *in situ* ed invasivo - e la forma sierosa in microcistico, macrocistico e cistoadenocarcinoma (26, 35).

Questi tumori, spesso unici, con diametro estremamente variabile (4-20 cm), si riscontrano in prevalenza nel sesso femminile (85,9%), fra la IV e la VII decade di vita, in soggetti non etilisti, senza precedenti traumi addominali, biliopatie o patologie specifiche pregresse. Mentre la forma sierosa sembra avere una localizzazione preferenziale alla testa del pancreas (39,5%), quella

mucinosa predilige la coda (67,5%); nei pazienti con malattia di von Hippel-Lindau sono state descritte localizzazioni multiple della forma sierosa (31).

Il quadro sintomatologico è il più delle volte silente o scarsamente specifico, caratterizzato dalla comparsa di disturbi dispeptici di lieve entità. Nelle forme a sviluppo cefalico la diagnosi viene fatta, a volte, dopo un episodio di pancreatite o l'insorgenza di fenomeni di tipo compressivo sulla via biliare principale (VBP), ma il più delle volte la diagnosi è tardiva per il verificarsi di complicanze, quali emorragie gastrointestinali o fenomeni di tipo compressivo o subocclusivo. Soprattutto nelle forme a localizzazione caudale la diagnosi viene posta come reperto fortuito (20-50%) in corso di accertamenti per altre patologie (21,22). La diagnostica per immagini (ecografia, TC spirale, RM) consente, in una buona percentuale di casi (35-67%), di porre una corretta diagnosi preoperatoria (12, 14, 22-24, 30). In particolare tali tecniche consentono di rilevare la netta demarcazione della capsula connettivale e la caratteristica configurazione "a nido d'ape" con "scar" centrale calcifica a più intensa ecogenicità. Recentemente l'uso di mezzi di contrasto ecografici di seconda generazione e lo sviluppo di nuove tecniche contrasto-specifiche hanno consentito nuove potenzialità diagnostiche dell'esame ecografico riguardo alla valutazione della macro- e micro circolazione delle lesioni espansive pancreatiche, con la possibilità di ottenere informazioni riguardo alla perfusione della lesione sostanzialmente analoghe a quelle di TC e RM.

L'algoritmo diagnostico deve essere rigidamente osservato perché un numero considerevole di casi non vengono diagnosticati e spesso confusi con una pseudocisti pancreatica, specie nella forma uniloculare. Nei casi dubbi l'analisi citologica preoperatoria del liquido cistico (dosaggio dei markers tumorali specifici, delle amilasi e delle lipasi) mediante agoaspirazione (FNAB) eco- o TC-guidata, anche se non unanimemente condivisa per il rischio di diffusione neoplastica, può contribuire alla diagnosi e quindi indirizzare verso il trattamento più idoneo (2, 4, 7, 18, 20, 25, 27).

Per questi motivi l'approccio terapeutico non ha ancora raggiunto un comportamento univoco, per cui si passa dall'atteggiamento di attesa in presenza di forme sierose di piccole dimensioni, che esibiscono una lenta crescita, a quello resettivo nei casi di neoformazioni cistiche, sierose o mucinose, di diametro maggiore di 5-6 cm. Quest'atteggiamento di principio aggressivo certamente assicura i migliori risultati terapeutici, in considerazione della frequente impossibilità di una diagnosi certa di benignità che può sfuggire, per campionamento inadeguato, anche ad un esame istologico estemporaneo (10, 13, 27, 34, 37)

Nei casi da noi osservati, le tecniche di *imaging* ci hanno consentito uno studio preoperatorio completo;

in particolare nel primo caso l'*imaging* eco-contrastografico, rapportabile ai quadri TC e RM, ci ha consentito di formulare l'ipotesi diagnostica di cistoadenoma sieroso microcistico. Il dosaggio delle isoamilasi e dei markers tumorali specifici, supportando una presunta diagnosi di benignità, ci ha consentito di modulare la strategia terapeutica in accordo con i dati della letteratura più recente e nel rispetto dei criteri della radicalità oncologica.

Nel primo caso, rappresentato da un cistoadenoma sieroso di piccole dimensioni e che presentava un buon piano di clivaggio per la presenza di una ben evidente capsula fibrosa, abbiamo optato per la semplice enu-

cleazione della massa dopo l'esito favorevole dell'esame istologico estemporaneo; nell'altro, rappresentato da un cistoadenoma mucinoso di grandi dimensioni che interessava la coda del pancreas e comprimeva gli organi adiacenti senza infiltrarli, abbiamo eseguito una pancreasectomia distale con conservazione della milza per il buon piano di clivaggio con i vasi splenici.

L'esame istologico definitivo dei pezzi asportati, con il supporto dell'immunoistochimica, ha confermato la diagnosi di benignità precedentemente formulata e le pazienti, al follow-up ad un anno non presentano segno alcuno di ripresa della malattia.

Bibliografia

1. Abe H, Kubota K, Mori M, Miki K, Minagawa M, Noie T et al. Serous cystadenoma of the pancreas with invasive growth: benign or malignant? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1963-6.
2. Alles A, Warshaw AL, Southern JF et al. Expression of CA: 72-4 (Tag 72) in the fluid contents of pancreatic cysts: A new marker to distinguish malignant pancreatic cystic tumors from benign neoplasms and pseudocysts. *Ann Surg* 1994; 219(92): 131-4.
3. Buck JL, Haies WS. Microcystic adenoma of the pancreas. *Radiographics* 1990; 10: 313-22.
4. Carlsson SK, Johnson CD, Brandt KR, Batts KP, Salomao DR. Pancreatic cystic neoplasms: the role and sensitivity of needle aspiration and biopsy. *Abdom Imaging* 1998; 23: 387-93.
5. Compagno G, Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cistoadenomas). *Am Soc Clin Pathol* 1978; 69: 289-98.
6. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma); a clinico-pathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 573-80.
7. De Calan L, Levard H, Hennem H, Fingerhut A. Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: diagnostic value of preoperative morphological investigations. *Eur J Surg* 1995; 161: 35-40.
8. Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumours of the pancreas. *Surg Clin N Am* 1995; 75(5): 1001-6.
9. Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumours of the pancreas. In: Berger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W., Carr-Locke DL, Neoptolemus JP, Russel C, et al. *The Pancreas*. 1998; 1383-94.
10. Harper AE, Eckhauser FE, Mulholland MW. Resectional therapy for cystic neoplasms of the pancreas. *Am Surg* 2002; 68: 357-8.
11. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg* 1999; 178: 269-74.
12. Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, et al. MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. *AJR A J Roentgenol* 2000; 174: 1403-8.
13. Kamei K, Funaliki T, Ochiai M, Amano H, Kasahora M, Sakamoto T. Multifocal pancreatic serous cystadenoma with atypical cells and perineural invasion. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 161-72.
14. Kehagias D, Smiiriotis V, Kalovidouris A, Goulouanos A, Kostopanagioton E, Vassilion J, Vlaos L. Cystic tumors of the pancreas: preoperative imaging, diagnosis and treatment. *Int. Surg* 87 (3): 171-4, 2002.
15. Kimura W, Makuuchi M. Operative indications for cystic lesions of the pancreas with malignant potential-our experience. *Hepatogastroenterology* 46: 483-91, 1999.
16. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 2nd ed Berlin. Heidelberg. New York: Springer.
17. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinoma of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. *French Surgical Association. Ann Surg* 230: 152-61, 1999.
18. Marrano D, Casadei R, Santini D. *Tumori cistici del pancreas*. Piccin Nuova Libreria ed., Padova, 2001.
19. Molino D, Perotti P, Antropoli C, Presta L, Bocchetti R, et al: Il cistoadenocarcinoma del pancreas- considerazioni clinico-terapeutiche sui tumori cistici del pancreas. *Osp Ital Chir* 6: 427-34, 2000.
20. Muscari F, Suc B, Escat J, Fourtanier G. Les tumeurs kystiques du pancreas. *J Chir* 2002; 139: 312-323.
21. Pederzoli P, Salvia R, Falconi M, Casetti L, Marcucci S, Bassi C. Cistoadenomi e cistoadenocarcinomi del pancreas: inquadramento generale e strategia chirurgica. *Osp Ital Chir* 6: 435-40, 2000.
22. Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV, Sarr MG, Weaver AL. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical pathologic, and surgical aspect. *Ann Surg* 215: 132-9, 1992.
23. Procacci C, Megibow AJ, Carbognin G, Guarise A, Spoto , Biasiutti C, Pistolesi GF. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: a pictorial essay. *Radiographics* 19: 1447-63, 1999.
24. Ragozzino A, Scaglione M. Pancreatic head mass: what can be done? Diagnosis: magnetic resonance imaging. *J Pancreas*

- 2000; 1 (3): 100-07.
25. Rubini D, Warsaw AL, Southern JF, Pins M, et al: Expression of CA 15.3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Surgery* 115 (1): 52-55, 1994.
 26. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas : can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 231: 205-12, 2000.
 27. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of Tumor Pathology*, 20 (3). Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 53-64, 1997.
 28. Talamini MA, Moedinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Urban RH, Cameron JL, et al. Cystadenomas of the pancreas: is enucleation an adequate operation? *Ann Surg* 227: 896-903, 1998.
 29. Thopson LDR, Adair CF, Heffes CS. Mucinous cystic neoplasms (mucinous ares), clinicopathological study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 23 (1): 1-16, 1999.
 30. Usuki N, Okabe Y, Miyamoto T. Intraductal mucin-producing tumor of the pancreas: diagnosis by MR cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 22: 875-9, 1998.
 31. Vortmeyer AD, Lubensky IA, Fogt F, Linehan WM, Khettry U, Zhuang Z. Allelic deletion and mutation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene in pancreatic microcystic adenomas. *Am J Pathol* 151: 951-6, 1997.
 32. Warrn KW, Hardy KJ. Cystadenocarcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 127: 734-36, 1968.
 33. Widmaier U, Mattfeldt T, Siech M, Berger HG. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Int J Pancreatol* 20: 135-9, 1996.
 34. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, YEO CJ, Cameron JL, et al. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Patol* 23: 1320-7, 1999.
 35. Yang EY, Joehl RJ, Talamonti MS. Cystic neoplasms of the pancreas. *J Am Coll Surg* 179: 747-57, 1994.
 36. Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T, Aijin W, Bunai Y, Tatematsu A, Okada T, Mori H. A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 69: 2449-53, 1992.
 37. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumours. *Am J Surg Pathol* 23: 410-22,
-