GE J Port Gastrenterol. 2012;**19(6)**:312–317

Jornal Português de Gastrenterologia
Portuguese Journal of Gastroenterology
www.elsevier.pt/ge

CASO CLÍNICO

Neoplasia mucinosa papilar intraductal do ducto principal e dos ductos secundários pancreáticos: a propósito de 2 casos clínicos

Pedro Barreiro[a,*], Pedro Pinto-Marques[b,c], Cristina Chagas[a], Gilberto Couto[a], Sância Ramos[d], Maria José Brito[e], Humberto Messias[f] e Leopoldo Matos[a]

[a] *Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*
[b] *Serviço de Gastrenterologia, Hospital Garcia de Orta, Lisboa, Portugal*
[c] *Serviço de Gastrenterologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal*
[d] *Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospital de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*
[e] *Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Lisboa, Portugal*
[f] *Serviço de Cirurgia Geral III, Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*

Recebido a 30 de outubro de 2010; aceite a 16 de janeiro de 2011
Disponível na Internet a 27 de julho de 2012

PALAVRAS-CHAVE
Neoplasia mucinosa papilar intraductal do pâncreas;
Neoplasia mucinosa papilar do ducto principal;
Neoplasia mucinosa papilar do ducto secundário;
Neoplasia quística mucinosa;
Quisto pancreático

Resumo O reconhecimento das neoplasias mucinosas papilares intraductais (NMPI) do pâncreas tem aumentado na última década. Esta lesão tem origem no ducto pancreático e pode apresentar um largo espectro de displasia cito-arquitetural, sendo o seu potencial de malignização reconhecido. Anatomicamente, são subdivididas em lesões com origem no ducto pancreático principal, nos ductos secundários ou com componente misto, apresentando prognósticos distintos. O seu diagnóstico, caracterização e orientação terapêutica são, desta forma, essenciais, revelando-se muitas das vezes difíceis e exigindo uma abordagem multidisciplinar. Apresentamos 2 casos clínicos de NMPI, um deles do ducto principal e outro dos ductos secundários, nos quais se optou por estratégias distintas.

Fazemos uma revisão da literatura sobre esta entidade, com especial atenção ao planeamento terapêutico destas lesões mediante as suas características.
© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS
Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas;
Main duct intraductal papillary mucinous neoplasm;

Main duct and branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Two case reports

Abstract The significance of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas has increased in the last decade. IPMNs originate on the pancreatic duct and can present a wide spectrum of cyto-architectural dysplasia with well established malignant potential. Anatomically, IPMNs are subdivided into lesions originating from the pancreatic main duct, branch ducts

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: pedrobarreiro@msn.com (P. Barreiro).

0872-8178/$ - see front matter © 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2012.04.026

Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm;
Mucinous cystic neoplasm;
Pancreatic cyst

or both, leading to different prognosis. The diagnosis, characterization and therapeutic management of anatomically diverse IPMNs is therefore essential, however difficult and most often requiring a multidisciplinary approach.

Here we present two case reports of IPMNs, one of the main duct and the other of the branch duct, with different therapeutic strategies.We reviewed the literature on this entity, with special atention to the therapeutic planning of these lesions by their characteristics.
© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Desde a primeira descrição da neoplasia do ducto pancreático principal produtor de muco por Ohashi et al.[1] em 1982, o reconhecimento de lesões similares aumentou de forma notória. Com diferentes terminologias ao longo do tempo, é somente em 1996 que a *World Health Organization* veio uniformizar os conceitos, designando esta patologia como neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) que, juntamente com as neoplasias quísticas mucinosas (NQM), fariam parte das neoplasias pancreáticas quísticas produtoras de mucina[2]. De facto, a compreensão desta entidade como patologia bem definida e o aumento da realização de exames imagiológicos abdominais de alta resolução levaram ao aumento da identificação de novos casos sendo atualmente, em alguns centros cirúrgicos, a segunda principal indicação para cirurgias pancreáticas logo atrás do adenocarcinoma ductal pancreático[3,4].

As NMPI são caracterizadas pela proliferação do epitélio ductal pancreático, frequentemente de aspeto papilar, com hipersecreção de mucina e consequente dilatação quística do ducto principal e/ou seus ramos secundários, sem evidência contudo de estroma tipo ovárico característico das NQM[5]. Estas são consideradas lesões pré-malignas, podendo apresentar diferentes graus de atipia cito-arquitetural: lesões benignas (adenoma/baixo grau de displasia), *borderline* (displasia moderada) e malignas (carcinoma *in situ*/displasia de alto grau ou carcinoma invasivo)[5,6]. Topograficamente, estas lesões subdividem-se em NMPI do ducto principal (20%), ramos secundários (40%) ou mistos (40%), dependendo dos ductos envolvidos[7].

O seu reconhecimento e compreensão são assim fundamentais, exigindo muitas das vezes uma abordagem multidisciplinar entre gastrenterologistas, radiologistas, cirurgiões e anatomo-patologistas. De seguida apresentamos 2 casos clínicos em que foi realizado o diagnóstico de NMPI do ducto principal (NMPI-DP) e NMPI de ducto secundário (NMPI-DS) com estratégias distintas.

Caso clínico 1

Apresentamos o caso clínico de um homem de 58 anos, caucasiano, sem antecedentes pessoais relevantes, que iniciou quadro de dor no hipocôndrio direito, incaracterística e autolimitada, sem outra sintomatologia acompanhante. Neste contexto, realizou ultrassonografia abdominal, que identificou ectasia do *Wirsung* com aparentes imagens microquísticas na região cefálica. O estudo complementar com colangiopancreatografia por ressonância magnética nuclear (CPRMN) confirmou estes achados identificando marcada dilatação do ducto pancreático principal em todo o seu trajeto (13 mm no segmento de maiores dimensões) de aspeto serpiginoso, com múltiplas imagens saculares laterais ao nível da região cefálica associado a atrofia parenquimatosa pancreática difusa. Estes achados foram descritos como sugestivos de pancreatite crónica sem identificação de calcificações (fig. 1). Adicionalmente, não havia história de consumo etanólico ou antecedentes pessoais ou familiares de patologia pancreática, assim como não havia sintomas de insuficiência pancreática exócrina ou endócrina. A avaliação analítica não apresentou alterações, nomeadamente da glicémia, perfil lipídico, amilase/lipase, marcadores tumorais (CEA e CA 19,9), autoanticorpos e imunoglobulinas, incluindo o subtipo IgG4. Para melhor compreensão e caracterização das alterações observadas, o doente foi submetido a ultrassonografia endoscópica (USE). Esta reconfirmou dilatação marcada do ducto pancreático principal, identificando igualmente dilatação dos ductos secundários no corpo e região cefálica, não sendo possível, nesta última área, a distinção destes com o ducto principal, originando um aspeto multiquístico. Numa das áreas quísticas foram identificados 2 componentes sólidos com 11 e 5 mm. O parênquima pancreático evidenciava algumas estrias e focos de hiperecogenicidade (fig. 2). Os aspetos eram assim sugestivos de NMPI-DP ou misto sem presença de critérios eco-endoscópicos sugestivos de pancreatite crónica. Foi então realizada punção de uma área quística, visando um dos componentes sólidos anteriormente descritos (agulha 22 G) com saída de líquido viscoso de provável natureza mucinosa. A análise bioquímica e a citologia corroboraram a hipótese diagnóstica colocada, mostrando valores de CEA e amilase elevados (655,9 ng/ml e 22.678 U/l respetivamente) e identificação de células epiteliais, isoladas e em agregados, com vacúolos de muco, aspetos compatíveis com neoplasia mucinosa (fig. 3). Desta forma, o doente foi proposto para terapêutica de ressecção cirúrgica, realizando duodenopancreatectomia total sem intercorrências. A avaliação anátomo-patológica da peça cirúrgica confirmou a presença ao nível do ducto principal, na região cefálica e corpo, de NMPI com displasia de alto grau sem evidência de componente invasivo (carcinoma *in situ*) (fig. 4).

Caso clínico 2

Apresentamos o caso clínico de uma mulher de 70 anos, caucasiana, com história de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticado 6 meses antes e síndrome depressivo, que foi referenciada à consulta de gastrenterologia por queixas dispépticas persistentes associadas a náusea. Neste contexto, realizou ultrassonografia

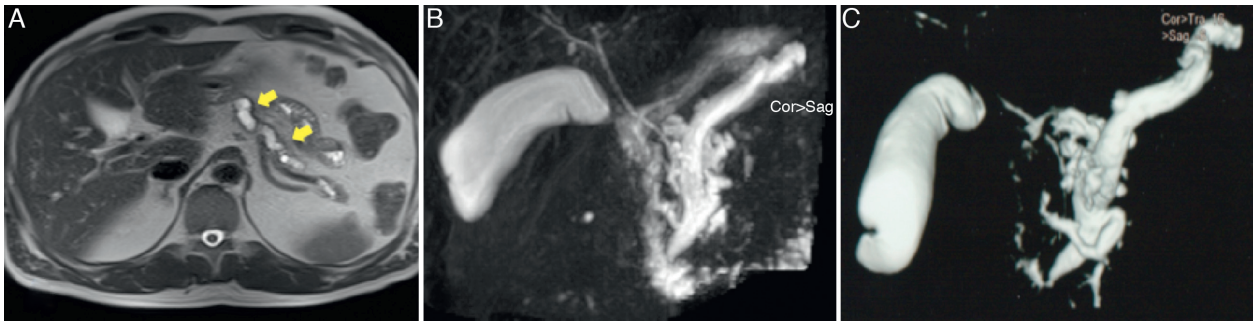


Figura 1 Colangioprancreatografia por ressonância magnética nuclear. Marcada dilatação do ducto pancreático principal (setas) com trajeto serpiginoso e atrofia parenquimatosa pancreática (A), observando-se na região cefálica múltiplas imagens saculares com comunicação com o Wirsung (B e C).

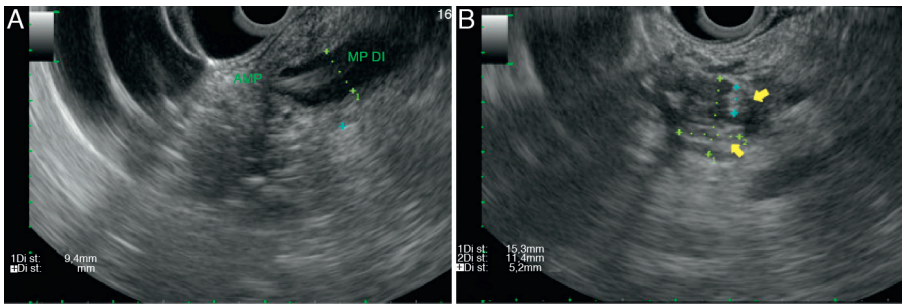


Figura 2 Ultrassonografia endoscópica pancreática. Presença de marcada dilatação de todo o ducto pancreático principal (A), identificando-se na região cefálica dilatação marcada dos seus ductos secundários, de aspetos multiquístico, com identificação de 2 componentes sólidos intraductais (setas) (B). AMP: Ampola de Vater; MPD: ducto pancreático principal.

abdominal, seguida de tomografia computorizada (TC) e CPRMN, que identificaram a presença de lesão quística pancreática com 25 mm de maior eixo, multiloculada e com septos finos, localizada no processo uncinado (fig. 5). Analiticamente, não se observaram alterações, nomeadamente, da glicémia, marcadores tumorais CEA e CA 19,9 ou amilase. Para melhor caracterização da lesão, a doente foi submetida a USE identificando a lesão quística anteriormente descrita, com múltiplas locas milimétricas e 3 locas peri-centimétricas, sem vegetações intraquísticas, invasão vascular ou adenopatias. Foi realizada punção transduodenal com agulha 22 G com saída de líquido de aspeto mucoide, viscoso. A análise cito-química do líquido aspirado mostrou CEA de 43 ng/ml, não se identificando componentes celulares para avaliação anátomo-patológica. Procedeu-se à repetição deste último exame, 3 meses mais tarde, que mostrou a lesão com as mesmas características morfológicas, sem aumento das suas dimensões, identificando-se neste exame comunicação da lesão quística com o ducto pancreático principal, apoiando o diagnóstico de NMPI-DS (fig. 6). Assim, tendo em conta a idade da doente e as características morfológicas da lesão (dimensão inferior a 3 cm e ausência de estigmas de elevado risco de malignidade), após discussão com a doente, optou-se por uma atitude conservadora, mantendo-se a vigilância imagiológica periódica da lesão.

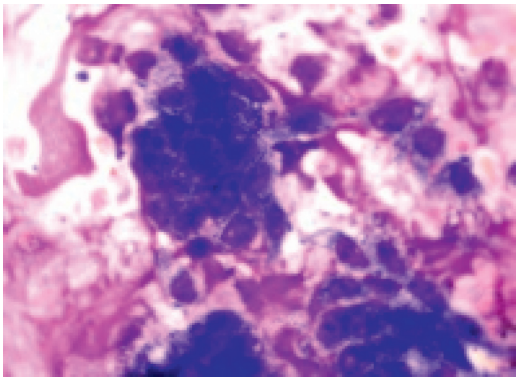


Figura 3 Esfregaço de punção aspirativa identificando-se, em fundo mucinoso, agregados de células epiteliais com vacúolos de muco.

Discussão

O recurso a exames imagiológicos cada vez com maior resolução levou a um aumento da identificação de lesões quísticas pancreáticas, nomeadamente de NMPI, sendo a sua compreensão necessária[4]. Correspondendo a cerca de 1-3% de todas as neoplasias pancreáticas exócrinas, estas podem ser diagnosticadas num largo espectro de idades, embora com maior prevalência entre a 6.ª e 7.ª década de vida, não se registando predomínio de sexo[6,8]. Sem fatores de risco bem definidos, a sua identificação surge frequentemente como achado incidental em doentes assintomáticos ou com queixas abdominais inespecíficas (20-40% dos doentes). Contudo, a maioria dos doentes apresenta dor

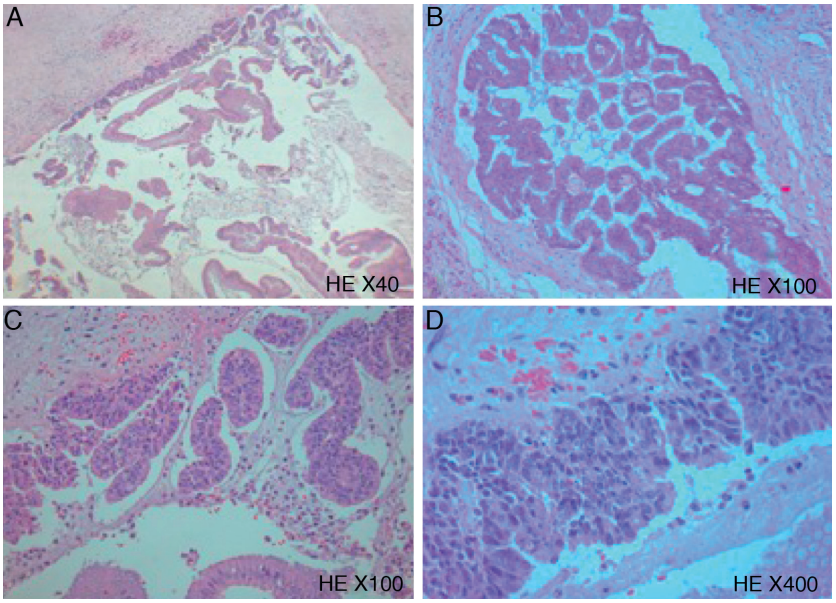


Figura 4 Exame anátomo-patológico da peça operatória onde se pode observar marcada dilatação do ducto pancreático principal (A) com presença de projeções papilares do epitélio ductal (B e C), adquirindo em algumas zonas marcada atipia citológica com mitoses aberrantes, núcleos assimétricos, hipercromáticos e com aumento da relação núcleo/citoplasma sem se registar, contudo, invasão da membrana basal (D).

abdominal muitas vezes associada a quadros de pancreatite aguda recorrentes de etiologia indeterminada[5]. Preferencialmente, estas lesões localizam-se na região cefálica (60-70%)[8] sendo a apresentação imagiológica dos diferentes subtipos distinta e, consequentemente, com desafios diagnósticos diferentes. Assim, enquanto que as NMPI-DP se apresentam com dilatação marcada do *Wirsung* de forma segmentar ou difusa (usualmente com diâmetro > 10 mm) e achados muitas vezes confundidos com pancreatite crónica, as NMPI-DS surgem como lesões quísticas multiloculadas (macroquistos) difíceis de distinguir das NQM, sobretudo se a comunicação com o ducto principal, como é característico dos NMPI-DS, não for identificada[5,9,10]. Neste campo, a TC e a CPRMN, idealmente com um protocolo pancreático, têm sido os principais métodos de diagnóstico e caracterização das mesmas[11]. A USE tem igualmente demonstrado um papel crucial nesta patologia, sobretudo nos casos em que os exames prévios foram inconclusivos ou para uma melhor caracterização de sinais de malignidade, como presença de nódulos murais, septos espessados e irregulares e invasão vascular ou linfática[5,12]. Concomitantemente, este exame tem a vantagem de permitir a obtenção de amostras líquidas ou citologia de componentes sólidos das lesões, revelando-se uma mais-valia no diagnóstico diferencial e avaliação do grau de malignidade das mesmas[13]. Nos 2 casos apresentados a USE revelou-se fundamental para a obtenção do diagnóstico final até então não esclarecido.

As diferenças entre os tipos de NMPI não parecem ser somente topográficas. A sua história natural e «agressividade» parecem ser distintas e, consequentemente, com impacto na abordagem clínica das mesmas. Kobari et al.[14] e posteriormente Terris et al.[15] demonstraram que as NMPI-DS apresentavam, de facto, comportamentos biológicos menos agressivos, observações estas confirmadas por diversos outros trabalhos. A revisão desses trabalhos mostrou que 70% das NMPI-DP apresentava critérios de malignidade (43% com componente invasivo) comparativamente a somente 25% das NMPI-DS (15% com componente invasivo)[16]. Para além disso, estudos comparativos de doentes com NMPI-DP com e sem malignidade mostraram que os primeiros eram em média 6 anos mais velhos. Esta constatação veio apoiar a hipótese da evolução maligna na maioria, senão de todas as NMPI-DP[17]. Mais recentemente, o trabalho de Lévy et al. veio corroborar esta ideia, sugerindo que a maioria das NMPI-DP iria apresentar malignidade aos 2 anos do diagnóstico[18]. Desta forma, dado o elevado risco de evolução maligna, é atualmente recomendada a ressecção cirúrgica das NMPI-DP, se o doente apresentar condições cirúrgicas e esperança de vida razoável[16]. No primeiro caso apresentado, dado o aparente envolvimento difuso do ducto principal e a idade jovem do doente,

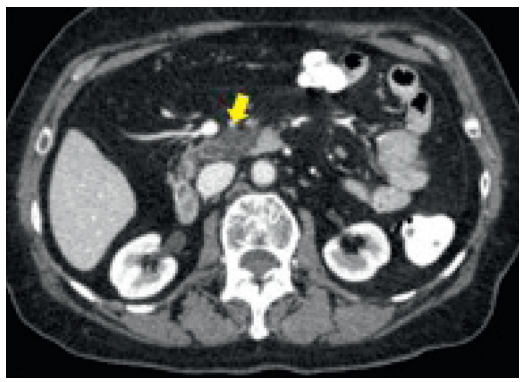


Figura 5 Tomografia computorizada abdominal com contraste endovenoso. No processo uncinado pancreático observa-se lesão ovalada de aspeto quístico, adivinhando-se no seu interior alguns septos finos, com um diâmetro máximo de 25 mm.

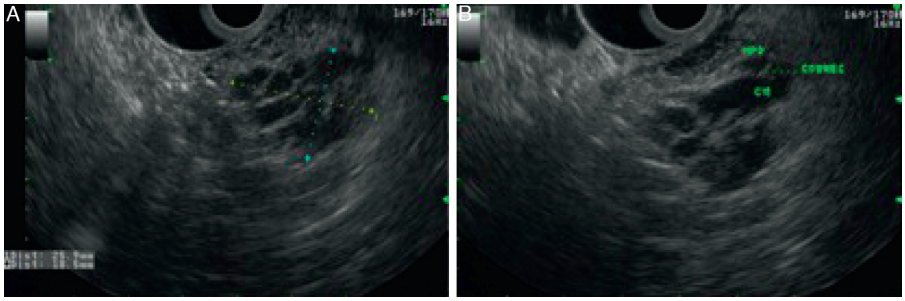


Figura 6 Ultrassonografia endoscópica. Confirma-se a presença de lesão quística no processo uncinado, com finos septos no seu interior delimitando macroquistos (A), podendo observar-se comunicação entre esta lesão e o ducto pancreático principal (B). MPD: ducto pancreático principal; Connec: comunicação; CY: quisto.

com risco inerente de recorrência, optou-se pela realização de duodenopancreatectomia total. A identificação de carcinoma *in situ* veio de encontro aos dados da literatura que apontam para o elevado risco de malignidade destas lesões.

Já o risco de malignidade das NMPI-DS parece ser menor. Para além da menor incidência de componente maligno aquando do diagnóstico, 2 estudos com controlo evolutivo destas lesões sem ressecção cirúrgica (períodos de seguimento de 32 e 61 meses) mostraram ausência de alterações em mais de 84% dos casos[19,20]. Apesar do menor risco de malignidade, este não é desprezível. Desta forma, vários trabalhos tentaram identificar os principais fatores de pior prognóstico. Na série de Sugiyama et al. nenhum dos doentes assintomáticos com NMPI-DS revelou presença de tecido maligno invasivo. De facto, a revisão dos trabalhos publicados mostra que doentes com NMPI-DS assintomáticos apresentam baixo risco de malignidade (0-5% dos casos) comparativamente aos doentes sintomáticos (30%)[16]. Paralelamente, vários trabalhos identificaram aspetos morfológicos associados a maior risco de malignidade, nomeadamente, lesões superiores a 3 cm, presença de nódulos murais e paredes ou septos espessados[3,16]. Assim, o consenso da Associação Internacional de Pancreatologia publicado em 2006 considerou razoável o controlo evolutivo imagiológico destas lesões em doentes assintomáticos e sem estigmas de elevado risco de malignidade (> 3 cm, presença de nódulos murais ou citologia positiva para malignidade)[16]. Este controlo deverá ser feito através de TC ou CPRMN periódicas ou alternativamente com USE, esta última eventualmente com maior importância num futuro próximo, caso o doseamento do CEA no líquido das lesões se revele um fator discriminativo da sua natureza benigna ou maligna, como alguns trabalhos recentes sugerem, não existindo, contudo, consenso até à data[21–23]. Todavia, a decisão de vigilância deverá ser individualizada, considerando a idade do doente, eventuais comorbilidades e a vontade do mesmo em cumprir o programa de vigilância[16,24]. A necessidade de vigilância destas lesões acresce pelo relato de casos de aumento do risco de adenocarcinoma ductal pancreático, como lesões síncronas ou metácronas, aparentemente independentes das NMPI[9,16,25]. No segundo caso apresentado, dada a presença de uma NMPI-DS sem aparente envolvimento do ducto principal e sem estigmas de malignidade, optou-se por uma estratégia conservadora, mantendo a doente em vigilância clínica e imagiológica regulares.

Outra constatação importante é a associação destas lesões a um elevado número de neoplasias extra-pancreáticas, nomeadamente gástricas e colorretais, identificadas em cerca de 30% dos casos[16,24]. Embora não se saiba se há um verdadeiro risco acrescido ou se se trata somente de uma associação fortuita com patologia mais frequente neste grupo etário, os clínicos deverão estar alerta para esta possibilidade, de forma a estimular a adesão aos programas de rastreio neoplásico existentes e a proceder à adequada investigação de sintomas extra-pancreáticos concomitantes.

Ainda com várias questões em aberto, o conhecimento crescente sobre as NMPI observado nos últimos anos tem-se revelado fundamental para uma melhor abordagem clínica destas lesões e, desta forma, garantir o melhor prognóstico para estes doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Ohashi K, Murakami Y, Takekoshi T. Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. Prog Dig Endosc. 1982;20:348–51.
2. Kloeppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. World health organization international histological classification of tumours. Em: Histological typing of tumous of the exocrine pancreas. 2nd edition Bernil: Springer; 1996. p. 1–61.
3. Bassi C, Crippa S, Salvia R. Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs): is it time to (sometimes) spare the knife? Gut. 2008;57:287–9.
4. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg. 2003;138:427–33.
5. Sahani DV, Lin DJ, Venkatesan AM, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge WR, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:259–69.
6. Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. J Clin Pathol. 2008;61:1303–13.
7. Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. Cancer. 1992;70:1505–13.

8. Fritz S, Warshaw AL, Thayer SP. Management of mucin-producing cystic neoplasms of the pancreas. Oncologist. 2009;14: 125–36.
9. Tanaka M, Kobayashi K, Mizumoto K, Yamaguchi K. Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. J Gastroenterol. 2005;40:669–75.
10. Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Hara K, Kato T, et al. Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2003;10:142–6.
11. Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Digmurthy S, Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases. J Comput Assist Tomogr. 2002;26:661–75.
12. Kubo H, Chijiiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol. 2001;96:1429–34.
13. Brugge W, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. N Engl J Med. 2004;351:1218–26.
14. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, 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.
15. Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main duct. Am J Surg Pathol. 2000;24:1372–7.
16. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology. 2006;6: 17–32.
17. Salvia R, Castillo FC, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et 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.
18. Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:460–8.
19. Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? Gut. 2007;56:1086–90.
20. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. Gut. 2008;57:339–43.
21. Hirono S, Tani M, Kawai M, Ina S, Nishioka R, Miyazawa M, et al. Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. Arch Surg. 2009;144:345–50.
22. Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm's of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. Am J Gastroenterol. 2008;103:2871–7.
23. Nagula S, Kennedy T, Schattner MA, Brennan MF, Gerdes H, Markowitz AJ, et al. Evaluation of cyst fluid CEA analysis in the diagnosis of mucinous cysts of the pancreas. J Gastrointest Surg. 2010;14:1997–2003.
24. Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD, Reber HA. Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management. J Gastrointest Surg. 2008;12:645–50.
25. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Gut. 2008;57:1561–5.