
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**NEOPLASIA EPITELIAL PAPILAR Y SÓLIDA DE PÁNCREAS:
ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS**

Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Sra. Médica Onell Gabriela Asís

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA

2009

Comisión de Seguimiento de Tesis

Director

Prof. Dr. Luis Santos Spitale

Integrantes

Prof. Dra. Teresa Marta Zapata
Prof. Dr. Rodolfo Bielohercovzky

Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía:

Artículo 30:

La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta tesis.

Dedicatoria

A María Eugenia y María Inés, mis hijas.

A Guillermo, mi esposo.

A mis padres, José Norberto y Elena.

A toda mi familia.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Luis Santos Spitale, mi Director de Tesis, además de agradecerle, siento orgullo que él halla dirigido este trabajo.

A los miembros de la Comisión de Seguimiento de Tesis Prof. Dr. Rodolfo Bielochevsky y Prof. Dra. Teresa Marta Zapata, por su colaboración y asesoramiento.

Al Dr. Alejandro Oria, por la colaboración brindada a través de los casos clínicos aportados.

A los integrantes de la División Anatomía Patológica del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", por la colaboración brindada a través de los casos aportados.

Al Dr. Martín Paradelo, Dr. Sergio Gonzalez, Dra. Elena Ivezic por la colaboración brindada a través de los casos aportados.

A la Dra. Mónica Moya, por el asesoramiento en el tratamiento estadístico de los resultados.

A las bibliotecarias del Hospital Privado, Laura Brook y María del Mar Ferrer, por su colaboración.

A la Técnica de Laboratorio Sra. Alba Borchert por su asistencia profesional.

A mis compañeros de la II Cátedra de Patología, en especial al Dr. Ismael Bernardo Fonseca, por su estímulo y colaboración.

Al Sr. Alfredo Benito, por su colaboración y aporte iconográfico en esta Tesis.

Índice general

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTO	2
1.2. EVOLUCIÓN CONCEPTUAL	4
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	5
1.4. HISTOGÉNESIS	6
1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE PÁNCREAS	12
1.6. MARCADORES INMUNO HISTOQUÍMICOS	15
1.7. ASPECTOS CLÍNICOS	17
1.8. ASPECTOS MORFOLÓGICOS:	18
1.9. HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS CARACTERÍSTICOS DE LA NEPS:	20
1.10. HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES CARACTERÍSTICOS DE LA NEPS:	21
1.11. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO	22
1.12. OBJETIVOS:	24
1.12.1. OBJETIVO GENERAL:	24
1.12.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS:	24
CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS	25
2.1. MATERIALES	26
2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	27
2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	27
2.1.3. TABLA 1: NEPS - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:	28
2.1.4. TABLA 2: NEPS - CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS: ..	29
2.2. MÉTODOS	30
2.2.1. TÉCNICAS HISTOLÓGICAS:	30
2.2.2. TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA:	35
2.2.3. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO:	41
2.2.4. INFRAESTRUCTURA:	42
2.2.5. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS:	43
2.2.6. PANELES INMUNOHISTOQUÍMICOS	44
2.2.7. FICHA DE REGISTRO DE LAS NEPS	45
CAPÍTULO III: RESULTADOS	46
3.1. DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO	47
3.2. DISTRIBUCIÓN ETARIA	48
3.4. UBICACIÓN ANATÓMICA	50

3.5 TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS	51
3.6. RESULTADOS DEL ESTUDIO MACROSCÓPICO DE LA NEPS:	51
3.8. EVOLUCIÓN DE LA NEPS	61
3.9. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO	62
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	68
CONCLUSIONES:	88
CAPÍTULO V: BIBLIOGRAFÍA	90
ANEXOS	109
ABREVIATURAS	110
GLOSARIO	112
BIOGRAFÍA: VIRGINIA KNEELAND FRANTZ	115
CERTIFICADOS	118

RESUMEN

La Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida (NEPS) de páncreas fue publicada por primera vez en 1959 por Virginia Kneeland Frantz, quien la denominó "Tumor papilar de páncreas benigno o maligno?" Desde entonces ha recibido numerosos sinónimos: Neoplasia/Tumor Epitelial y Papilar, Neoplasia Quística y Papilar, Tumor de Frantz y Tumor de Frantz-Gruber. Solcia, Capella y Klöppel, en 1997 publicaron este tumor bajo la denominación de "Tumor Sólido-pseudopapilar". Es una entidad rara, que tiene fuerte predominancia por el sexo femenino. El origen de este tumor no ha sido aún aclarado y está en discusión si surge del epitelio ductal, de las células acinares o de las células endócrinas. Otras hipótesis sostienen que se originaría de células pancreáticas pluripotenciales. Recientemente, Abraham y col., observaron que el 90% presentaban mutaciones en el gen de β -catenina, mientras que los tumores estudiados de origen ductal no la tenían. Ha sido clasificada como de bajo potencial de malignidad. Analizamos los criterios morfológicos de la *neoplasia epitelial papilar y sólida de páncreas* a nivel de cortes coloreados con hematoxilina-eosina y lo correlacionamos con cortes procesados con técnicas de inmunohistoquímica, a los fines de establecer un diagnóstico de certeza.

Estudiamos 22 casos de NEPS en un análisis prospectivo y retrospectivo, en el período comprendido entre los años 1994 y 2009. Para el material retrospectivo se estudiaron bloques de tejidos en parafina. El material pertinente para estudio se fijó en formol al 10%, luego se incluyó en parafina, realizando las técnicas habituales con H-E, técnicas histoquímicas (P.A.S. y tricómico de Masson) y un panel de inmunohistoquímico: alfa-1-antitripsina, vimentina, enolasa neuronal específica (ENE) y β -catenina.

El 100% de los casos se presentaron en pacientes de sexo femenino. En cuanto a las edades de las pacientes se observó que el rango oscilaba entre los 15 y los 52 años, con una media de $26,40 \pm 2,35$ y una mediana de 22. En cuanto a la localización de estos tumores, el 90,90% estaban ubicados en páncreas, de los cuales el 45,45% se localizó en cuerpo y cola. En cabeza se ubicaron el 36,36%. Un caso se localizó en el cuerpo pancreático (4,55%). Las localizaciones peripancreática y abdominal superior estuvieron representadas por el 4,55% del total en ambos casos. Con respecto a las técnicas inmunohistoquímicas implementadas, la alfa-1-antitripsina fue positiva en el 90% de los casos, la vimentina fue positiva en el 90%, enolasa neuronal específica fue positiva en el 100%. La inmunomarcación para β -catenina fue positiva en el 90% de los casos.

Teniendo en cuenta los criterios de Buetow y col., pudimos realizar el diagnóstico diferencial de la NEPS de páncreas con las siguientes patologías: adenoma microquístico, neoplasias quísticas y mucinosas, tumores de células de los islotes no funcionantes, adenocarcinoma de páncreas, pancreatoblastoma y pseudoquiste hemorrágico calcificado. El perfil inmunohistoquímico de estas neoplasias, mostró un espectro aberrante en el patrón de expresión para β -catenina en un 98% de los casos que Tiemann y col., publicaron. Teniendo en cuenta que la NEPS es de baja frecuencia e incidencia, los hallazgos histopatológicos asociados al perfil inmunohistopatológico de la misma ayudarían quizás a tenerla presente entre los diagnósticos diferenciales de tumores que comprometen el páncreas. El 100% de los casos estudiados (n=22) fueron mujeres, con predominio del grupo etario entre los 19 y 22 años. El cuadro clínico predominante fue masa abdominal palpable y dolor abdominal. Ningún caso presentó ictericia. El conocimiento del patrón morfológico a nivel de cortes examinados con H-E, sumado al perfil inmunohistoquímico permite establecer un diagnóstico de certeza. Observamos acumulación intracitoplasmática e intranuclear de β -catenina en el 90% de las neoplasias, lo cual indicó un probable defecto en la vía de señalización WNT y APC. No observamos conducta clínica agresiva y/o diseminación metastásica en ninguno de los casos estudiados. Nuevos estudios de biología molecular de la NEPS podrán aportar y aclarar aspectos inherentes a su conducta biológica e histogénesis.

Palabras Clave: neoplasia epitelial papilar y sólida – tumor sólido pseudopapilar – histogénesis – β -catenina – inmunohistoquímica.

SUMMARY

The Neoplasia Epitelial Papillary and Solid (NEPS) of pancreas was published for the first time in 1959 by Virginia Keel and Frantz, who called it "papillary tumor of benign or harmful pancreas". It has received numerous synonyms: Neoplasia/Tumor Epitelial and Papillary, Neoplasia Cystic and Papillary, Tumor of Frantz and Tumor of Frantz-Gruber. Solcia, Capella and Klöppel, in the year 1997 they published this tumor under the denomination of "Tumor Solid-pseudopapilar". Is a rare company, that has strong predominancy by the female sex. The origin of this tumor has not been still clarified and is in discussion if it, she arises from the epithelium ductal, from the cells acinares or from the endocrine cells. Other hypotheses hold that it, she would originate from pancreatic multipotential cells. Recently, Abraham et al, they observed that 90% was presenting mutations in the gene of β -catenina, where as the studied tumors of origin ductal did not have it. It has been classified like of low potential of malignance. We analyze the morphologic criteria of the *neoplasia epitelial papilar and solid from the pancreas* to level of courts colored with hematoxilina-eosina (HE) and correlate it with cuts tried with technologies of immunohistochemical, to the purposes of establishing a diagnosis of certainty.

We Study 22 NEPS's cases in a market and retrospective analysis, in the period included between the year 1994 and 2009. For the retrospective material blocks of fabrics were studied in paraffin. The pertinent material for study was fixed in formaldehyde to 10%, then it was included in paraffin, realizing the habitual technologies with HE, technologies histochemical (P.A.S. and tricromic of Masson) and a panel of immunohistochemical: alpha - 1-antitripsina, vimentina, enolasa neuronal specific (NSE) and β -catenina.

One hundred percent of the cases appeared in patients of feminine sex. As for the ages of the patients was observed that the range was ranging between the 15 and 52 years, with an average of 26.40 ± 2.35 and one median of 22. As for the location of these tumors, 90.90% was located in pancreas, of which 45.45% was located in body and tail. At the top 36.36% was located. A case was located in the pancreatic body (4.55%). The peripancreatic and abdominal superior locations they were represented by 4.55% of the whole in both cases. With regard to the technologies immunohistochemical implemented, the alpha-1-antitripsine was positive in 90% of the cases, the vimentina was positive in 90%, enolasa neuronal specific was positive in 100%. The immunomarkers for β -catenina was positive in 90% of the cases.

Having in it she counts Buetow's criteria et al, we could realize the differential diagnosis of the NEPS of pancreas with the following pathologies: microcystic adenoma, neoplasias cystic and mucin, tumors of cells of the islands not functionals, adenocarcinoma of pancreas, pancreatoblastoma and hemorrhagic calcified pseudocyst. The profile immunohistochemical of these neoplasias, an aberrant spectrum showed in the boss of expression of for β -catenina in 98% of the cases that Tiemann et al, they published. Bearing in mind that the NEPS is of low frequency and incident, the finds hystopathologics associated with the profile immunopathologic of the same one it, she would help bear in mind probably among the differential diagnoses of tumors that compromise the pancreas.

100% of the studied cases (n=22) was women, with predominance of the group between 19 and 22 years.

The clinical predominant picture was abdominal palpable mass and abdominal pain. No case presented jaundice.

The knowledge of the morphologic boss to level of courts examined with HE, added to the immunohistochemical profile allows to establish a diagnosis of certainty. We observe accumulation intracytoplasmatic and intranuclear of β -catenina in 90% of the neoplasias, which indicated a probable fault in the route of signposting WNT and APC. We do not observe clinical aggressive conduct or dissemination metastasic in any of the studied cases. New studies of molecular biology of the NEPS will be able to reach and to clarify aspects inherent in her, biological conduct and histogenesis.

Keywords: neoplastic epitelial papilar and solid - solid tumor pseudopapilar - hystogenesis - β -catenina - immunohistochemical.

**Capítulo I:
INTRODUCCIÓN**

1.1. CONCEPTO

La Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida (NEPS) de páncreas ha sido descrita con los siguientes sinónimos: tumor de Frantz (5,44,147), tumor de Frantz-Gruber (148,164), neoplasia/tumor epitelial y papilar, neoplasia quística y papilar, neoplasia epitelial papilar y sólida (30,129) y tumor sólido-pseudopapilar (TSP) (35,146,151).

La primera descripción de un tumor de páncreas quístico, probablemente halla sido la realizada por Becourt en 1824 (36), quien lo definía como: un tumor “del tamaño de la cabeza de un niño y compuesto por una fuerte pared fibrosa”. En este caso, el tumor quístico debía ser el de un niño y se supone que se trataba de un pancreatoblastoma quístico, aunque la posibilidad de que fuese un pseudoquiste pancreático también existía.

A finales del siglo XIX, se había comenzado a observar un considerable aumento de tumores quísticos de páncreas, cuando los cirujanos extirpaban estas lesiones con relativo menor riesgo (158).

El primer estudio de Neoplasias Epiteliales Quísticas de Páncreas fue, probablemente, el realizado por Roux, quien revisó lesiones de este tipo ya descritas por otros autores como Menétrier, Riedel o Hartman desde 1891 (158).

La clasificación más antigua de las lesiones quísticas que se conoce, es la que realizó Yamane y Wegelin (169), quienes las clasificaron en quistes congénitos, quistes de retención, pseudoquistes y cistoadenomas.

Más tarde, se produjo un importante avance en la subtipificación de estas patologías, al describirse las diferencias existentes entre los quistes serosos y las neoplasias quísticas mucinosas (25).

Posteriormente, le siguieron los hallazgos de las variantes quísticas del carcinoma de células acinares, así como las neoplasias intraductales productoras de moco con áreas quísticas, que finalmente se denominaron tumores papilares intraductales mucinosos, claramente diferentes de las neoplasias mucinosas quísticas.

Tras estas aproximaciones de clasificación de las lesiones quísticas de páncreas a lo largo del tiempo, actualmente, los tumores pancreáticos en general, se dividen en tres categorías: tumores exócrinos derivados de las células acinares y ductales, tumores

endócrinos, y neoplasias mesenquimales, mucho más raras e infrecuentes.

Virginia Kneeland Frantz (44) en 1959, describió por primera vez esta neoplasia, como benigna (75,101) o de bajo potencial de malignidad, manifestada por invasión de la cápsula y estructuras contiguas.

Esta descripción original se realizó en el Atlas de Patología Tumoral, del Instituto de las Fuerzas Armadas (AFIP). Más adelante, fue publicada por Hamoidi (56) en 1970, con el nombre de Neoplasia epitelial y papilar de páncreas. Boor (8) en 1979, designó a las mismas como Neoplasias quísticas y papilares. Posteriormente, Kuo y col. (83) en su revisión de tumores pancreáticos, encuentran algunos tumores con características similares a las descritas para aquellas neoplasias e introducen el término Neoplasia Papilar y Sólida.

Por último, Solcia E, Capella C, y Klöppel G (76,146) en su descripción de Tumores de Páncreas, prefieren llamarlo Tumor Sólido-Pseudopapilar (TSP). Ésta es la denominación más actualizada del tumor. La mayoría de los autores coincidieron en señalar que es la más apropiada, ya que la disposición de las células en un patrón sólido y otro pseudopapilar es la que se manifestó más frecuentemente en los cortes microscópicos. De manera coincidente, en estos mismos fascículos, VK Frantz, las analizó por primera vez, cuando hace referencia a un tumor que se presentó en dos mujeres jóvenes, de 20 y 24 años, con una masa y dolor abdominal, respectivamente.

1.2. EVOLUCIÓN CONCEPTUAL



Figura 1: Evolución de la nomenclatura de la Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida de Páncreas.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Esta neoplasia ocurre predominantemente en niñas (15,17,124,143), adolescentes (167,175), y mujeres jóvenes (9,66,82,86,176,181), desde los 12 a los 33 años de edad, con una media de 24 años según el estudio de Compagno y col. (26). No obstante, también ha sido comunicada en mujeres adultas y en hombres, aunque en un porcentaje mucho menor (77,94,102,115,160). La relación hombre: mujer es de 1 : 9,5.

A partir de su descripción original, se han relatado poco más de 600 nuevos casos, (85), de los cuales solamente 2 fueron extrapancreáticos (16,141).

Papavramidis y col. publicaron en la literatura inglesa un total de 718 pacientes con Tumor Sólido Pseudopapilar de Páncreas entre los años 1933 y 2004 (117).

Estas neoplasias son condiciones patológicas muy raras (59,64,66,86,99,101,124,176). Comprenden aproximadamente del 0,3 al 2,7% de todos los tumores pancreáticos exócrinos (107) y no tienen predilección por ninguna raza.

No obstante, varios estudios han sugerido una predilección por individuos de raza negra (10) y del este Asiático. En efecto, Zhou y col. (180), sugirieron que esta neoplasia podría representar el tumor pancreático más común en los niños asiáticos. Su frecuencia, se ha incrementado, sin embargo, en años recientes (98,108).

Dentro de las neoplasias epiteliales del páncreas, este grupo se caracteriza por su diferenciación predominantemente exócrina que, además, ha demostrado tener diferenciación endócrina (115).

1.4. HISTOGÉNESIS

El origen de esta neoplasia no está aún aclarado (50,121) y su histogénesis es incierta. Está en discusión si surge del epitelio ductal (128), de las células acinares o de las células endócrinas. No obstante, el hecho de que la misma esté constituida por células que expresen tanto marcadores epiteliales como mesenquimales y ocasionalmente muestren características exócrinas y endócrinas (4,40), sugiere un origen en una célula madre pluripotencial o stem-cell.

Al respecto, cabe recordar, en este punto, la constitución celular del parénquima pancreático:

El páncreas está compuesto por tejido glandular exócrino y endócrino, la porción exócrina prevalece y forma más del 84% del volumen pancreático, vasos sanguíneos y células ductales representan cerca del 4% y el componente endócrino es sólo el 2% (145). El resto (cerca del 10%) está formado por matriz extracelular (53).

El lóbulo es la unidad morfológica del parénquima pancreático y está compuesto en su mayoría de acinos separados por delicados septos de tejido conectivo, incompletos, alojando vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y conductos interlobulares (71).

El páncreas exócrino humano adulto tiene cuatro tipos principales de células:

- Las células acinares exócrinas, organizadas en acinos, las cuales proveen las enzimas involucradas en la digestión;
- Las células ductales-centroacinares las cuales secretan líquido rico en bicarbonato;
- Las células secretoras de mucina, las cuales forman los conductos principales e interlobulares;
- Las células del tejido conectivo, las cuales forman el tejido intersticial.

Las células acinares representan más del 80% del páncreas. A la microscopía óptica (MO) estas células son grandes y piramidales, su base asienta sobre la lámina basal

que está compuesta por colágeno tipo IV, laminina y fibronectina. El citoplasma apical de las células acinares contiene característicos gránulos de zimógeno eosinofílicos, ácido peryódico de Schiff (PAS) positivo. La región basal de las células está caracterizada por intensa basofilia debida a la presencia de retículo endoplasmático rugoso (RER). El núcleo es redondo y generalmente está localizado en la base de la célula.

En la superficie luminal, el plasmalema apical de las células proyecta microvellosidades dentro de la luz ductal.

Las investigaciones inmunohistoquímicas han demostrado en la vellosidad la proteína actina, que juega un rol destacable en la morfogénesis de la microvellosidad y está localizada en la superficie apical de las células acinares (39).

La función principal de las células acinares es la producción de proenzimas digestivas inertes enzimáticamente (tripsinógeno 1, 2 y 3; quimiotripsinógeno A y B; procarboxipeptidasa A1 y A2; procarboxipeptidasa B1 y B2; proelastasa 1 y 2 y amilasa). Todos estos precursores son transformados en sus formas activas por una activación de procesos en cascada los cuales comienzan en la luz duodenal (125).

En el páncreas normal, las células acinares expresan citoqueratinas 8 y 18, mientras que las células centroacinares y ductales expresan citoqueratinas 7, 8, 18, y 19 (137).

Aunque la mayoría de las células endócrinas de páncreas se encuentran en los islotes de Langerhans, una pequeña proporción (menos del 10%) están presentes en sitios extrainsulares, distribuidos de cualquier manera, singularmente o en pequeños grupos entre las células ductales (12) o entre las células acinares paraductales.

Los islotes pancreáticos distribuidos en la cola, cuerpo y parte anterior de la cabeza son agregados bien delimitados, redondeados a ovoides de células débilmente coloreadas, ordenadas en lóbulos o cintas parcialmente delineadas (islotes regulares u ordinarios).

Los islotes concentrados en la parte posterior de la cabeza son irregulares en forma y tamaño y están principalmente formados de paralelas trabéculas delgadas de células orientadas perpendicularmente, la mayoría de las cuales son células productoras de polipéptido pancreático o células PP (islotes irregulares o ricos en PP) (41).

Son cuatro tipos celulares principales los que han sido identificados definitivamente en los islotes:

- Células A (alfa) productoras de glucagon.
- Células B (beta) productoras de insulina.
- Células D (delta) productoras de somatostatina.
- Células PP productoras de polipéptido pancreático.

Continuando con las teorías sobre la histogénesis debemos decir que, la mayoría de los autores coincidieron en señalar, que la NEPS está constituida por células que presentan evidencias inmunohistoquímicas y ultraestructurales de diferenciación neuroendócrina y acinar/ductal, lo que nuevamente hizo suponer el origen de la misma en una célula madre primordial (stem cell) totipotencial (90) de los pequeños conductos pancreáticos, con capacidad para diferenciarse en sentido acinar ductal y aún acinar.

Otras hipótesis sostuvieron que estas neoplasias se originarían, como anteriormente mencionamos, de células pancreáticas pluripotenciales (78,139), con capacidad para diferenciarse hacia otras estirpes celulares, o de alguna cadena de células relacionadas a las ováricas que pudieran haberse incorporado al parénquima pancreático durante la embriogénesis temprana (174).

Autores como Kallichanda Nathash, Tsai Steve y col. (67) en su artículo Histogénesis de la NEPS: origen en células centroacinares, sugirieron que las células tumorales, inmunohistoquímica y ultraestructuralmente son similares a las células centroacinares. Las células que formaban el tumor y las centroacinares normales se coloreaban positivamente para alfa-1-antitripsina, CD 10, Ciclina D1, y Enolasa Neuronal Específica (ENE). La examinación ultraestructural mostró similitudes en la forma nuclear, localización del nucléolo y contenido citoplasmático, cuando compararon las células normales centroacinares y las del tumor. Sobre la base de las características inmunohistoquímicas y ultraestructurales, ellos propusieron que la célula centroacinar es el origen de la NEPS de páncreas.

La base genética e histogenética de la NEPS, aún, está sólo parcialmente resuelta.

Recientemente, la tumorigénesis de la NEPS o TSP (como actualmente se lo denomina) ha sido reportada por estar asociada con mutaciones genéticas y acumulación nuclear de β -catenina.

Es necesario señalar los mecanismos fisiopatogénicos por medio de los cuales se produce la acumulación nuclear e intracitoplasmática de β -catenina.

En la figura que se muestra a continuación, podemos evidenciar el rol de APC en la regulación de la estabilidad y función de la β -catenina. APC y β -catenina son componentes de la vía de señalización WNT (172).

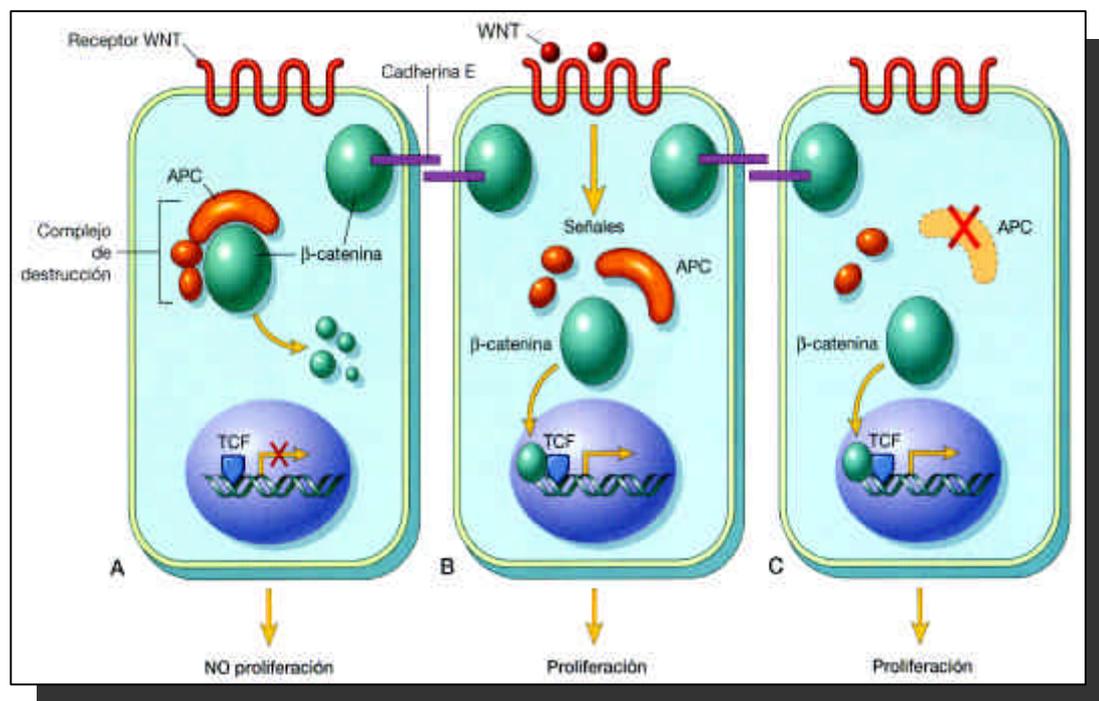


Figura 2: A, Células en reposo (no expuestas a WNT). B, estimulación de las células por moléculas secretadas de WNT (Wingless, son genes originalmente identificados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* e Int: genes identificados en tumores mamarios virales del ratón). C, APC (poliposis adenomatosa de colon) mutado o ausente. Esquema tomado de Robbins (126).

APC (poliposis adenomatosa de colon) es un gen de supresión tumoral y un componente de la vía de señalización WNT: Wingless, son genes originalmente identificados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* e Int: genes identificados en tumores mamarios virales del ratón, forman un grupo de proteínas que tienen un papel fundamental en el control del destino celular, la adhesión y la polaridad de la célula durante el desarrollo embrionario. Las mutaciones o pérdidas homocigota en este gen han sido implicadas en la patogenia de los pólipos adenomatosos y tumores malignos de colon.

WNT produce la señal a través de una familia de receptores de la superficie de la célula y estimula varias vías, la principal, implicando a la β -catenina y a APC. Una función importante de la proteína APC es inhibir la β -catenina.

En ausencia de señalización WNT (células en reposo), APC produce la degradación de β -catenina impidiendo su acumulación en el citoplasma, y los niveles de β -catenina son bajos. Esto lo hace así, formando un complejo macromolecular con la β -catenina que da lugar a la degradación de esta última (126).

Cuando las células se estimulan por moléculas segregadas del WNT, el complejo de destrucción se desactiva o fragmenta, no hay degradación de β -catenina, aumentan los niveles celulares de β -catenina, que a su vez se traslada al núcleo y coactiva a los genes que favorecen el ciclo celular (73).

Así pues, con la pérdida de APC, la célula se comporta como si tuviera una señalización WNT continua o constante (157) y existiera un exceso de β -catenina libre.

La β -catenina se une a la cadherina E citoplasmática, una proteína de la superficie celular que mantiene la adhesividad intercelular (55,142).

La adhesividad reducida de las células cancerosas puede ser el resultado de defectos en el eje cadherina–catenina (6).

Funcionalmente, esta mutación genética podría ser responsable del singular patrón morfológico de la NEPS, el cual está caracterizado por la formación de pseudopapilas debida a la pérdida de la adhesión (127).

En un estudio inmunohistoquímico comparativo amplio de marcadores de adenocarcinoma ductal en neoplasias no ductales de páncreas, incluyendo entre ellas a la NEPS, se analizaron 9 marcadores como genes de supresión tumorales, marcadores de proliferación, epiteliales y estromales entre otros, para intentar establecer un posible origen común entre las neoplasias claramente de origen ductal y las de origen no ductal. Los resultados del estudio, concluyeron que las neoplasias de páncreas no ductales tienen patrones de expresión proteica distintos de las lesiones de origen ductal, sugiriendo por lo tanto, que tienen diferentes vías de desarrollo genético (110).

En esta misma línea, se encontraron los estudios de Susan C. Abraham y col. (1)

quienes estudiando posibles mutaciones de la β -catenina en los tumores pancreáticos, observaron que el 90% de las NEPS que ellos han comunicado, presentaban mutaciones en el gen de la β -catenina, mientras que los tumores estudiados de origen ductal no la tenían.

Con esta observación, concluyeron que la oncogénesis de las neoplasias de origen ductal y la de las de origen no ductal es diferente: mientras que las neoplasias ductales presentaron mutaciones en vías del *K-ras*, *p16*, y *p53*, (51) las neoplasias de origen no ductal, incluyendo a la NEPS, presentaron grados variables de mutaciones de *APC*/ β -catenina. El gen *K-ras* (cromosoma 12p) es el oncogen alterado que se asocia con más frecuencia al cáncer de páncreas. Este gen está activado por una mutación puntual en el 80 al 90% de los cánceres de páncreas. El gen *p-16* (cromosoma 9p) es el gen supresor de tumores que se inactiva con más frecuencia en el cáncer de páncreas. Está inactivado en el 95% de los casos. El gen *p-53*, también llamado "guardián del genoma" se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13). Es un gen supresor tumoral (127).

Resultados muy similares a los anteriores mostraron los estudios realizados por Tanaka Y y col. (152,153).

Geers C, Pierre M, Jean-Francois G y col. (48), sugirieron que la Galectina 3 es un marcador útil para distinguir la NEPS de tumor neuroendócrino, y también un indicador de comportamiento biológico, debido a que su baja expresión está asociada con metástasis diseminadas. Además, la presencia de Galectina 3, en ambos NEPS y en conductos pancreáticos, sustentó la hipótesis de un posible origen ductal de estos tumores.

Su patogénesis tampoco es clara. La tendencia a afectar a mujeres jóvenes ha sugerido que su origen pueda estar influenciado por hormonas sexuales; además, el grado de crecimiento del tumor se aceleraría durante la gestación (62). Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas a nivel inmunohistoquímico, entre los géneros para las hormonas sexuales. Otros estudios morfológicos e inmunohistoquímicos, sugirieron que la NEPS, debido a la cerrada aproximación del cordón genital análogo al pancreático durante la embriogénesis temprana, podría tener un origen análogo al cordón ovárico (81). La detección inmunohistoquímica de receptores de progesterona pero no de estrógenos, ha sido encontrada en el epitelio neoplásico de la NEPS en mujeres, pero no en hombres.

Estos hallazgos no sostienen la idea, previamente sugerida, de la dependencia hormonal sexual femenina. Así, las hormonas sexuales podrían tener un rol en el crecimiento pero no en la génesis de este tumor (165).

1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE PÁNCREAS

En el pasado, los esquemas de clasificación para los tumores de páncreas exócrino fueron demasiado complicados o demasiado simplificados. Algunos se concentraban principalmente en el adenocarcinoma ductal usual, mientras otros, eran exagerados por los detalles histológicos.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 1978, (49) consideró las entidades tumorales bien conocidas y estableció estrictamente las diferencias entre neoplasias benignas y malignas. Con el incremento en el conocimiento de los tumores pancreáticos, esta clasificación práctica ha quedado limitada, por los tumores que no fueron mencionados o habían sido inadecuadamente considerados.

La clasificación publicada por Morohoshi y col. en 1983 (107) y Cubilla y Fitzgerald en 1984 (29), se ocupaba de correlacionar el tipo histológico con el pronóstico. Ambos sistemas de clasificación siguieron las mismas normas histológicas e histogénicas. Más tarde, los sistemas de clasificación siguieron más o menos los mismos principios (19).

Desde nuestro entendimiento, las lesiones benignas, malignas y símil-tumores de páncreas, han tenido un incremento durante los años recientes, por lo tanto una revisión de la siguiente clasificación está justificada (13).

El esquema que nosotros hemos adoptado es aquel que propone la OMS en 1996 (43,79,103).

Éste fue desarrollado por un Comité de patólogos de 7 países. Ellos, han agregado una tercera categoría, a la cual denominaron “tumores de potencial maligno incierto”, análogos a la categoría *borderline* que reconocen para los tumores de ovario. Los incluidos en este grupo son algunos tumores quísticos mucinosos, algunos tumores papilares mucinosos intraductales, y la mayor parte de los tumores sólidos–pseudopapilares. Estas neoplasias se definen por su grado de displasia o potencial para convertirse en malignos.

El tumor sólido – pseudopapilar, como lo denominaron en esta clasificación, tiene una apariencia histológica benigna, pero pueden ocurrir metástasis, y entonces comportarse como clínicamente agresivo. Biológicamente, todas estas neoplasias son usualmente lesiones de bajo crecimiento y tienen un comportamiento benigno, cuando son adecuadamente tratadas con resección completa. Sin embargo, cuando no son o son tratadas inadecuadamente, ellas pueden convertirse en francamente malignas y evolucionar a neoplasias capaces de dar metástasis.

1. TUMORES PRIMARIOS

1.1. TUMORES DE PÁNCREAS EXÓCRINO

1.1.1. Benignos

1.1.1.1. Cistoadenoma seroso

1.1.1.2. Cistoadenoma mucinoso

1.1.1.3. Adenoma intraductal papilar-mucinoso

1.1.1.4. Teratoma quístico maduro

1.1.2. Borderline (potencial maligno incierto)

1.1.2.1. Tumor quístico mucinoso con displasia moderada

1.1.2.2. Tumor intraductal papilar-mucinoso con displasia moderada

1.1.2.3. **Tumor sólido-pseudopapilar**

1.1.3. Malignos

1.1.3.1. Adenocarcinoma ductal:

Carcinoma mucinoso no quístico

Carcinoma de células en anillo de sello

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

Carcinoma mixto ductal-endócrino

1.1.3.2. Tumor de células gigantes símil-osteoclastos

1.1.3.3. Cistoadenocarcinoma seroso

1.1.3.4. Cistoadenocarcinoma mucinoso-noinvasivo; invasivo

1.1.3.5. Carcinoma intraductal papilar-mucinoso noinvasivo; invasivo (carcinoma papilar-mucinoso)

1.1.3.6. Carcinoma de células acinares

Cistoadenocarcinoma de células acinares

Carcinoma mixto acinar-endócrino

1.1.3.7. Pancreatoblastoma

1.1.3.8. Carcinoma sólido pseudopapilar

1.1.3.9. Carcinomas Misceláneos

1.2. TUMORES DE PÁNCREAS ENDÓCRINO

1.2.1. Benignos

1.2.1.1. Adenoma bien diferenciado

Insulinoma

Adenoma no funcionante

1.2.2. Borderline (potencial maligno incierto)

1.2.2.1. Tumor bien diferenciado no angioinvasor

- 1.2.2.2. Insulinoma
 - 1.2.2.3. Gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatina, otros
 - 1.2.2.4. Tumor no funcionante
 - 1.2.3. Malignos de bajo grado
 - 1.2.3.1. Carcinoma bien a moderadamente diferenciado
 - Insulinoma
 - Gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatina, otros
 - Carcinoma no funcionante
 - 1.2.4 Malignos de alto grado
 - 1.2.4.1. Carcinoma pobremente diferenciado (i.e., carcinoma de células pequeñas) Funcionante o no funcionante.
- 1.3. TUMORES NO EPITELIALES
- 1.3.1. Tumores benignos de tejidos blandos
 - 1.3.2. Tumores malignos de tejidos blandos
 - 1.3.3. Linfomas malignos

2. TUMORES SECUNDARIOS

3. LESIONES SIMIL-TUMORES DE PÁNCREAS EXÓCRINO

- 3.1. Pancreatitis crónica
- 3.2. Cambios inflamatorios misceláneos
- 3.3. Quistes
 - 3.3.1. Pseudoquiste
 - 3.3.2. Quiste de retención
 - 3.3.3. Quiste parasitario
 - 3.3.4. Quiste congénito
 - 3.3.5. Quiste de la pared duodenal para-ampollar
 - 3.3.6. Quiste enterogénico
 - 3.3.7. Quiste linfoepitelial
 - 3.3.8. Quiste endometrial
- 3.4. Cambios ductales
 - 3.4.1. Metaplasia escamosa
 - 3.4.2. Hipertrofia de células mucinosas

- 3.4.3. Hiperplasia ductal papilar
- 3.4.4. Hiperplasia ductal adenomatoide
- 3.4.5. Displasia ductal
- 3.5. Cambios acinares
- 3.6. Páncreas heterotópico
- 3.7. Bazo heterotópico (ectópico)
- 3.8. Hamartoma y Pseudotumor
- 3.9. Hipertrofia pseudolipomatosa
- 3.10. Pseudolinfoma

4. LESIONES SIMIL-TUMORES DE PÁNCREAS ENDÓCRINO

- 4.1 Hiperplasia de los islotes
- 4.2. Nesidioblastosis
 - 4.2.1. Hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal persistente
 - 4.2.2. Hipoglucemia hiperinsulinémica en adultos persistente
- 4.3. Displasia

Luego de revisar la clasificación de los tumores pancreáticos, es necesario señalar el perfil inmunohistoquímico (IHQ) que manifiesta, más frecuentemente esta neoplasia.

1.6. MARCADORES INMUNO HISTOQUÍMICOS

Desde el punto de vista inmuno-histoquímico, los marcadores habitualmente usados en el diagnóstico de la NEPS son:

- Alfa -1-antitripsina
- Alfa-1-antiquimiotripsina
- Enolasa Neuronal Específica (ENE)
- Vimentina
- Receptores de estrógenos y progesterona
- CD 56
- β -catenina

Un hallazgo que caracteriza a estas neoplasias, es la positividad celular para alfa-1-antitripsina y alfa-1-antiquimiotripsina, que fue siempre intensa, pero solamente alrededor de pequeños grupos de células o de células aisladas. La alfa-1-antitripsina, tiñó además, los glóbulos intracitoplasmáticos PAS positivos (120). La positividad para enolasa neuronal específica (22,159) y vimentina (136), en contraste, fue usualmente difusa.

Resultados inconstantes, han sido referidos para los marcadores epiteliales, marcadores neuroendócrinos (72), enzimas pancreáticas, hormonas de las células de los islotes y otros antígenos tales como CEA o CA19-9.

La mayoría de las publicaciones resaltaron la negatividad para sinaptofisina y cromogranina, así como para CEA, CA19-9 y AFP.

La inmunoreactividad para tripsina, quimiotripsina, amilasa y fosfolipasa A2 (7,90,98) ha sido comunicada por algunos autores pero no ha sido confirmada por otros (77,108).

Unos pocos de estos tumores han expresado proteína S-100 (18,113) o citoqueratinas. De igual o de manera similar, la positividad focal para glucagón, somatostatina e insulina ha sido descrita en sólo algunos tumores.

Receptores estrogénicos y de progesterona (9,84,156) han sido demostrados por análisis o ensayos bioquímicos en algunas de estas neoplasias (177).

Nuevas técnicas, como los análisis de citometría de flujo y ultraestructurales (54), se han realizado a fin de poder establecer el diagnóstico diferencial entre la NEPS y el adenocarcinoma ductal bien diferenciado, como el trabajo de Mary B. Wilson y col. publicado en la revista *Cáncer* en 1992 (171). Los análisis de citometría de flujo del ADN de dos NEPS mostraron contenido de cadenas diploides de ADN, con una población celular aneuploide en algunas de estas mismas neoplasias.

En otra serie estudiada, Nishihara y col. (113) observaron ADN diploide en ocho casos de NEPS no metastásicas y ADN aneuploide en una NEPS metastásica. Las NEPS malignas reportadas por Cappellary y col. (14) han demostrado aneuploidía del ADN en el histograma.

1.7. ASPECTOS CLÍNICOS

Clínicamente, la mayoría de los síntomas que se han asociado a la NEPS fueron: molestia abdominal, dolor abdominal difuso (9,113,133,175) o no caracterizado a veces irradiado a la espalda (162), que a la exploración física demostraba una masa abdominal palpable (9,61,140,175), dado el gran tamaño que suelen adquirir (155), localizada en el hipocondrio izquierdo, la cual pudo, ocasionalmente, ser detectada luego de un traumatismo abdominal (123,131).

Dicha masa, que se situó en abdomen, fue corroborada por el examen ultrasonográfico (46), el cual reveló una masa hipoecogénica (70,86,163,170) generalmente única, situada adyacente al páncreas, con predominio en cuerpo y cola (38,88,95,178,181), aunque también ha sido descrita como una masa bien delimitada en la cabeza de páncreas (88,178).

Han sido referidas como masas voluminosas, que medían entre 2 y 20 cm; (promedio 9-10 cm) algunas de ellas presentaban áreas sólidas, otras quísticas y papilares con o sin focos necróticos, hemorrágicos o de calcificación (122).

Entre los síntomas de presentación o de ingreso se han mencionado, el dolor abdominal agudo debido en algunos casos, a hemoperitoneo (7,8,123), abdomen agudo hemorrágico, y shock hipovolémico, aumento progresivo del volumen abdominal, sensación de plenitud, náuseas y disminución de peso.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con NEPS, no han presentado síntomas y la misma fue detectada incidentalmente por laparotomía o examinación radiológica por otro motivo (21). La Neoplasia pudo, ocasionalmente, ser detectada luego de un traumatismo abdominal (16,33,123).

La ictericia fue rara, aún en neoplasias que, originalmente, surgieron de la cabeza de páncreas pero esto no se asoció a síndromes endócrinos funcionales.

Además, como métodos complementarios de diagnóstico se utilizaron, la Tomografía Axial Computada (TAC) (32,37), la Resonancia Magnética (RM) (32,116) y la Tomografía con Emisión de Positrones (PET) (87,144).

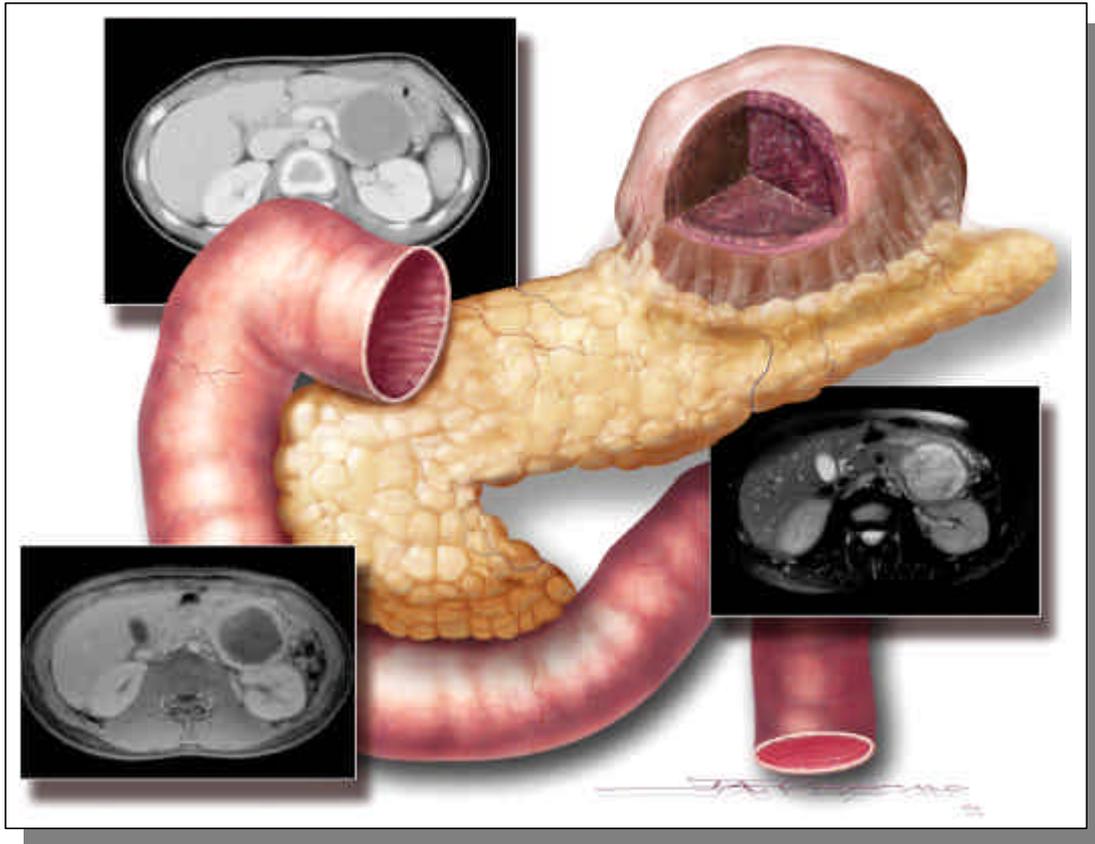


Figura 3: Neoplasia epitelial papilar y sólida . Imagen que muestra el tumor rodeado por una cápsula de tejido fibroso, con centro hemorrágico y necrótico, ubicado en la cola de páncreas. Estas características se correlacionaron con las imágenes de la TAC (tomografía axial computarizada) y la RM (resonancia magnética) (24).

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) pudo ser efectiva para obtener el diagnóstico preoperatorio de esta neoplasia, debido a que la misma presentó hallazgos citológicos característicos (89).

1.8. ASPECTOS MORFOLÓGICOS:

Macroscópicamente, estas neoplasias han sido descritas como masas solitarias, redondeadas, grandes, y multilobuladas, que midieron de 3 a 18 cm, promedio de 8 a 10 cm.

Las mismas presentaron una apariencia:

- sólida
- sólida quística o
- quística pura

Usualmente, estos tumores, fueron bien delimitados (91), algunos estaban rodeados por una cápsula de tejido fibroso. Al corte, evidenciaron heterogeneidad constituida por áreas sólidas, quísticas (24,115), que se mezclaban con zonas de hemorragia, necrosis (80,130,136) y calcificaciones en el 30 % de los casos (122).

Desde el punto de vista microscópico, estas neoplasias estuvieron constituidas por células epiteliales, normotípicas, monomorfas, con moderada cantidad de citoplasma, reforzamiento de la membrana nuclear y en ocasiones hendiduras nucleares, núcleo redondeado, cromatina finamente granular, y uno o dos nucléolos inconspicuos (161).

Las células se disponían en nidos sólidos, trabéculas o estructuras papilares.

Centralmente, y de manera característica, en las áreas quísticas, de necrosis o de hemorragia, los campos celulares rodeaban delicados tallos de estroma, los cuales a su vez englobaron finos vasos sanguíneos, lo que, en conjunto, proporcionó la apariencia de pseudopapilas (17,20,69).

El tejido tumoral exhibió, periféricamente, un patrón monomorfo sólido, muy celular con variable esclerosis y más centralmente un patrón pseudopapilar. Los espacios entre las estructuras pseudopapilares, en ocasiones estaban rellenos de glóbulos rojos.

Las figuras de mitosis fueron raras (2).

Ha sido descrita recientemente una variante de NEPS de páncreas, que estaba constituida casi exclusivamente por células claras multivacuoladas, las cuales se observaron en más del 90 % de los cortes histopatológicos. Las vacuolas citoplasmáticas no contenían glucógeno, mucina o lípidos, pero parecieron estar formadas por dilatación del RER y las mitocondrias (3).

Daum O. y col. (34) describieron el caso de una paciente de 57 años con una NEPS al que ellos denominaron pigmentada. A los hallazgos histopatológicos típicos de estas neoplasias, se sumaron, además, gránulos pigmentados intracelulares de colorido marrón oscuro. Ultraestructuralmente, este pigmento consistió en gránulos densos con gotas lipídicas semejantes a lisosomas modificados. Los resultados de IHQ que ellos obtuvieron excluyen la posibilidad de que el mismo fuese de naturaleza melanogénica y concluyeron que dicho pigmento podría corresponder a lipofucsina.

1.9. Hallazgos Histopatológicos Característicos de la NEPS:

- Tejido tumoral con patrón monomorfo sólido, con esclerosis variable.
- Población celular constituida por células uniformes.
- Presencia de células tumorales vacuoladas.
- Áreas de tumor con patrón pseudopapilar, con degeneración quística.
- Células tumorales radialmente dispuestas alrededor de finos ejes fibrovasculares hialinizados.
- Presencia de pequeños glóbulos hialinos dentro y entre las células.
- Núcleos de las células tumorales monomorfas, con nucléolos inconspicuos, con indentaciones.
- En la porción sólida del tumor, se pueden ver grupos de células tumorales grandes con un citoplasma cargado de lípidos.
- El tejido tumoral incluye cristales de colesterol, rodeados por células gigantes de tipo cuerpo extraño.
- El tejido tumoral está claramente delimitado de parénquima adyacente, pero carece de una cápsula bien definida.
- El tumor puede, sin embargo, invadir profundamente el tejido pancreático adyacente.

1.10. Hallazgos Ultraestructurales característicos de la NEPS:

- Las células tumorales tienen núcleos redondos, marcadamente indentados, los cuales contienen un nucléolo pequeño (149).
- El citoplasma es abundante y rico en mitocondrias.
- El retículo endoplásmico es escaso a moderado, ocasionalmente con un aparato de Golgi prominente.
- Algunas células tumorales tienen un citoplasma claro vacuolado.
- La mayoría de las células tumorales contienen gránulos osmiofílicos, como de zimógeno (114), de tamaños variables (500 a 3000 nm).
- El contenido de estos gránulos, a menudo se desintegra formando vesículas multilaminares y gotas o vacuolas de lípidos (104).
- La naturaleza exacta de aquellos gránulos, los cuales se distribuyen al azar en el citoplasma, no es conocida, pero ellos probablemente representen depósitos de alfa-1-antitripsina.
- Los gránulos neurosecretorios han sido descritos en unos pocos tumores (65).
- Uniones celulares intermedias son raramente observadas.
- Las microvellosidades están ausentes.

1.11. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

Después de describir los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales característicos de la NEPS, debemos mencionar, con respecto a la evolución de la misma, que la mayoría de los autores coincidieron en señalar, que el seguimiento de gran número de casos demostró un comportamiento benigno, o mejor, de bajo potencial de malignidad (96,119,147,179,181) en donde, solamente un pequeño número recurrió (52,58,106) o desarrolló metástasis (11) luego de la resección, en cuyo caso la mejor designación fue la de tumores de bajo grado de malignidad. Los sitios más comunes de metástasis que se han descrito son el hígado (14,57,60,132), peritoneo (59), retroperitoneo y ganglios linfáticos regionales.

En la clasificación, de estos tumores, propuesta por la OMS se incluyó la variante de Carcinoma sólido-pseudopapilar. Entre los criterios que se sugirieron para distinguir esta categoría se mencionaron: la angioinvasión, la invasión perineural, pleomorfismo del núcleo, numerosas mitosis, y la invasión profunda del parénquima pancreático que rodeaba al tumor (68,92,113). La incidencia de malignidad, para esta neoplasia, ha sido referida en un 14,7% (68).

Sin embargo, no se han delineado claramente los criterios que permitan predecir con alguna certeza la malignidad de la lesión (27).

Dado el buen pronóstico de estos tumores (91,99), es importante hacer el diagnóstico, si es posible preoperatorio, así se podrá realizar la resección adecuada del mismo. La TAC y la ecografía fueron de gran ayuda para el diagnóstico de la lesión (25,37,46,170). Por otro lado, fue importante la realización de la PAAF, guiada por ultrasonido (5,63,93,100,111,112,118). En un estudio retrospectivo de 150 PAAF prequirúrgicas de NEPS, éste fue diagnosticado en el 70% de los casos (28).

Se enfatiza la necesidad de establecer los parámetros y criterios para conocer la naturaleza y el comportamiento biológico de la NEPS, no sólo por una cuestión eminentemente teórica o académica, sino porque además adquiere importancia para el anatomopatólogo asistencial, quien enfrenta en la práctica la problemática de saber diagnosticar y clasificar a estas lesiones con las técnicas habituales.

Por otro lado, tiene gran significado clínico-patológico establecer el diagnóstico diferencial de estos tumores con otras neoplasias o lesiones sólidas, quísticas y particular-

mente con los pseudoquistes pancreáticos, que ocurren luego de un traumatismo abdominal o de pancreatitis aguda, para así poder realizar un diagnóstico adecuado de estas lesiones. Esto sostiene o apoya fuertemente el uso de la biopsia incisional de rutina en cada uno de los pseudoquistes pancreáticos.

El diagnóstico diferencial incluye cualquier entidad pancreática sólida (173) o quística, como tumor quístico mucinoso, adenoma microquístico, cistoadenocarcinoma, (168) carcinoma de células acinares, pseudoquiste pancreático (97,161) y pancreatoblastoma (74).

Generalmente, con ayuda de la clínica, la radiología y, finalmente de la anatomía patológica, no se suelen plantear mayores problemas diagnósticos.

De lo anterior surge quizás, la posibilidad de reclasificar o clasificar nuevamente a algunos de otros tumores pancreáticos.

El tratamiento de elección para estas neoplasias fue la resección quirúrgica, en esto coincidieron la mayoría de los autores (82,119,135,143,179,181). Hay publicaciones que hacen referencia, además, al tratamiento con radioterapia (45), considerando a esta neoplasia como radiosensible, y quimioterapia para el manejo de aquellas neoplasias localmente invasivas (150).

Por último, debemos decir que el carácter enigmático de esta patología fue el motivo que nos condujo a estudiar y analizar a la misma. Su histogénesis, predilección por el sexo femenino, la manera en que se presentaron clínicamente, los hallazgos histopatológicos y su comportamiento biológico fueron algunas de las características especiales que nos resultaron por demás interesantes de abordar y conocer detalladamente y en profundidad.

1.12. OBJETIVOS:

1.12.1. OBJETIVO GENERAL:

- Analizar los criterios morfológicos de la *neoplasia epitelial papilar y sólida del páncreas* a nivel de cortes coloreados con hematoxilina-eosina y correlacionarlos con cortes procesados con técnicas de inmunohistoquímica, a los fines de establecer un diagnóstico de certeza.

1.12.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Investigar la frecuencia, distribución y presentación clínica de la *neoplasia epitelial papilar y sólida del páncreas*, tomando como punto de referencia al carcinoma pancreático.
- Correlacionar los parámetros histopatológicos angioinvasión, invasión perineural e infiltración del parénquima adyacente, con el comportamiento biológico de esta neoplasia.
- Determinar el aporte de los marcadores inmunohistoquímicos a la hipotética diferenciación dual (exócrina y endócrina) de esta neoplasia.

**Capítulo II:
MATERIALES Y MÉTODOS**

2.1. MATERIALES

Se estudiaron 22 casos de Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida de Páncreas en un análisis prospectivo y retrospectivo, de los archivos correspondientes, al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Municipal de Urgencias de la Ciudad de Córdoba, a la División Anatomía Patológica del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich de la Ciudad de Buenos Aires, al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Roque, al Policlínico Regional de la provincia de San Luis, y a Laboratorios Privados de Patología, en el período comprendido entre los años 1994 y 2009. Para el material retrospectivo se estudiaron bloques de tejido en parafina.

El material pertinente se fijó en formaldehído en una solución al 10% y posteriormente se incluyó en parafina, realizando las tinciones habituales con hematoxilina-eosina (H-E) y técnicas histoquímicas como la coloración de P. A.S. y tricrómico de Masson.

Se realizaron técnicas de estudio inmunohistoquímico para determinar el perfil inmunofenotípico de todas las neoplasias estudiadas y de acuerdo al siguiente panel:

- Alfa -1-antitripsina
- Vimentina
- Enolasa Neuronal Específica (ENE)
- Pancitoqueratina AE1/AE3
- Receptores de estrógenos y de progesterona
- Tripsina
- Cromogranina
- Insulina, glucagón y somatostatina
- β -catenina

2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Piezas quirúrgicas correspondientes a NEPS de páncreas.

- NEPS con diferentes patrones histopatológicos (predominantemente sólidas, quísticas y/o papilares/pseudopapilares) con diferenciación endócrina, exócrina o dual.

2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Material procedente de necropsias.

- Adenocarcinomas ductales de páncreas.

- Tumores de células insulares y otras neoplasias endócrinas.

- Pseudoquistes del páncreas.

TABLA 1: Neoplasia epitelial papilar y sólida - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Caso	Edad	Sexo	Sintomas	Órgano	Localización	Tratamiento
1	32	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Córporo-caudal o Izquierda
2	17	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía Céfalocaudal
3	15	Femenino	Abdomen Agudo	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
4	46	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía cefálica
5	19	Femenino	Dolor	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía cefálica
6	23	Femenino	Dolor	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
7	16	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
8	20	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
9	29	Femenino	Dolor	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
10	42	Femenino	Molestia	Páncreas	Cuerpo	Pancreatectomía Central
11	32	Femenino	Dolor	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía cefálica
12	52	Femenino	Molestia	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
13	16	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cabeza	Pancreatectomía Cefálica
14	19	Femenino	Interconsulta	T. Abdominal	T. Abdominal Superior	Tumorectomía
15	26	Femenino	Dolor y Masa	T. Peripancreática	T. Peripancreática	Tumorectomía
16	28	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Izquierda
17	21	Femenino	Molestia	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía parcial o cefálica
18	19	Femenino	Molestia	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía parcial o cefálica
19	19	Femenino	Dolor	Páncreas	Cabeza	Duodenopancreatectomía parcial o cefálica
20	23	Femenino	Interconsulta	Páncreas	Interconsulta	Interconsulta
21	20	Femenino	Dolor y Masa	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Córporo-caudal o Izquierda
22	47	Femenino	Dolor	Páncreas	Cuerpo y Cola	Pancreatectomía Córporo-caudal o Izquierda

TABLA 2: Neoplasia epitelial papilar y sólida - CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS:

Caso	Nº de protocolo	Procedencia	Diagnóstico Original	Tamaño	Metástasis	Evolución	Diagnóstico Final
1	S-27.933	Laboratorio Privado	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida	11 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
2	S-34.786	Laboratorio Privado	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida	11 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
3	7.680	H. Municipal de Urgencias	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida	6 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
4	149665	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	10 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
5	154797	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	8 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
6	183029	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	8 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
7	183332	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	14 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
8	187043	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	10 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
9	191371	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	7 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
10	195164	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	2 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
11	195717	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	7 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
12	198099	H. Dr. Cosme Argentinich	T. Sólido Pseudopapilar	5 cm.	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
13	336738	Laboratorio privado	Compatible con TSP	10 x 7 x 6	(-)	Desconocida	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
14	332065	Laboratorio privado	T. Sólido Quístico Pseudopapilar	Interconsulta	(-)	Desconocida	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
15	38420	Hospital San Roque	Ca. Papilar pancreático de Bajo grado	11 x 7,5 x 7	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
16	63770	Hospital San Roque	T. Sólido Pseudopapilar	10 x 10 x 6	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
17	86600	Hospital San Roque	Ca. Sólido Papilar Quístico	4 x 3 x 3	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
18	99676	Hospital San Roque	T. Sólido Pseudopapilar	4,5 x 3 x 2,8	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
19	42405	Laboratorio privado	T. Sólido Pseudopapilar	7 x 5,5 x 4,3	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
20	45905	Policlínico R. San Luis	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida	Interconsulta	(-)	Desconocida	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
21	73849	Laboratorio Privado	Neoplasia Sólida Pseudopapilar	15 x 13 x 7,5	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida
22	78519	Laboratorio Privado	Neoplasia Sólida Pseudopapilar	11 x 9 x 6	(-)	Favorable	Neoplasia Epitelial Papilar y Sólida

2.2. MÉTODOS

2.2.1. TÉCNICAS HISTOLÓGICAS:

COLORACIÓN DE HEMATOXILINA – EOSINA (H-E)

Fundamentos:

Hematoxilina: Es un colorante básico, de origen natural aislada por Chevreuil en 1810, (47) que se extrae del árbol palo azul de Centroamérica o palo de Campeche (*Haematoxylon campechianum*). La molécula de hematoxilina se une mediante puentes de hidrógeno a diversos sustratos. Para que pueda ser empleada como colorante, se debe oxidar a hemateína que puede ocurrir en contacto con el oxígeno atmosférico en 4 semanas, o inducido en forma artificial a través de agentes de carácter oxidante; provoca la aparición de un anillo que actúa como cromóforo (otorgándole la propiedad de teñir).

Esta oxidación se puede producir por el óxido de mercurio y el iodato de sodio.

Estas tiñen los núcleos por un mecanismo de coloración terminal o incluso progresiva, que debe virarse en agua corriente.

En agua, disuelve en etanol puro. Es indirecto y necesita un mordiente que es el alumbre de $K_2(SO_4)$. El óxido de plata, oxida la hematoxilina (color violeta) a hemateína (color púrpura).

La solución H-E, tiene un pH ácido, que nos permite ionizar los grupos fosfatos del ADN y ARN ($H_2PO_4^-$) para ser coloreados.

Antes de unirse el colorante con los ácidos nucleicos, se originan cargas aniónicas debido a $(OH)^-$ que aporta ácido acético (CH_3COOH) a la solución colorante.

La Eosina, que es fundamental como colorante de contraste citoplasmático, es una tetrabromofluoresceína y exhibe fluorescencia amarillo verdosa más intensa en soluciones acuosas (134).

Procedimiento técnico:

1- Preparación de la Hematoxilina

Hematoxilina cristal	1 gr
Sulfato de amonio y potasio	50 gr
Iodato de sodio	200 mgr
Hidrato cloral	50 gr
Ácido cítrico	1 gr

2- Preparación de la Eosina

Eosina Amarilla	1 gr
Alcohol 70 %	100 mL
Solución de Trabajo	
Solución madre	25 mL
H ₂ O destilada	100 mL

Modo de operar:

- 1- Desparafinar e hidratar
- 2- Colorear con hematoxilina durante 10 minutos
- 3- Virar en agua corriente durante 10 minutos
- 4- Lavar en agua destilada
- 5- Colorear con eosina 3 a 5 minutos
- 6- Deshidratar, aclarar y montar

Resultados: Núcleos en azul. Citoplasma, fibras colágenas, elásticas y neurofibrillas en rosado.

COLORACIÓN DE PERYODIC ACID SCHIFF (P.A.S.)
Fundamentos:

Es un método introducido por McMannus en 1946 para demostrar mucinas y por Lillie en 1947 para poner en evidencia la presencia de glucógeno (47).

Consiste en oxidar los tejidos usando el ácido peryódico para aumentar los grupos carbonilos (aldehídos y cetonas) presentes, para ser demostrados posteriormente con el Reactivo de Schiff. Es una reacción de fundamental importancia en la histoquímica de las glucoproteínas.

La reacción se produce en dos pasos:

- 1) Oxidación por el ácido peryódico que produce liberación de aldehídos en los tejidos.
- 2) Los aldehídos liberados son demostrados al reaccionar con el reactivo de Schiff (leucofucsina básica o fucsina básica previamente decolorada).

Soluciones**A) Solución Oxidante:**

Ácido peryódico	0,5 gr
Agua destilada	100 mL

B) Reactivo de Schiff:

Fucsina diamante cristal	1 gr
Metabisulfito de Sodio	20 gr
Ácido clorhídrico	20 cm ³
Agua destilada	200 cm ³

Técnica:

- 1- Desparafinar e hidratar
- 2- Oxidar en ácido peryódico 5 minutos
- 3- Lavar en agua destilada
- 4- Colocar Reactivo de Schiff 10 minutos
- 5- Dos baños de ácido sulfuroso 2 minutos
- 6- Virar en agua corriente
- 7- Lavar en agua destilada
- 8- Colorear con hematoxilina
- 9- Virar, aclarar y montar

Resultados: Color rojo magenta: Glicosaminoglicanes neutros en color púrpura, glucógeno en rojo púrpura, glucoproteínas, glucolípidos. Color violeta: Núcleos.

TRICRÓMICO DE MASSON:

Soluciones

1- Hematoxilina de Regaud:

En 80 cm³ de agua destilada caliente se disuelve 1 gr de hematoxilina, una vez fría se agregan 10 cm³ de alcohol 96% y 10 gr de glicerina. Esta preparación toma un color marrón y es utilizable en unos días.

2- Ácido pícrico:

Ácido pícrico a saturación en alcohol 95%	2 partes
Alcohol 95%	1 parte

3-Solución de fucsina ácida

Fucsina ácida	1 gr
Ácido acético glacial.	1 cm ³
Agua destilada	100 cm ³

4- Rojo ponceau de xilina:

Rojo ponceau de xilina.	1 gr
Ácido acético glacial.	1 cm ³
Agua destilada	100 cm ³

5- Solución de ácido fosfomolibdico al 1% en agua destilada.

6- Solución de azul de anilina:

Se disuelven 2,5 cm³ de ácido acético glacial en 100 cm³ de agua destilada y se le agrega azul de anilina hasta saturación.

Resultados: núcleos: azul-negrusco; citoplasmas, queratina, fibras musculares y eritrocitos: rojo; colágeno y reticulina: azul o verde

2.2.2. TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA:

La técnica de inmunohistoquímica (IHQ) permite la identificación, sobre muestras tisulares o citológicas, de determinantes antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalismo celular. La aplicación directa de anticuerpos policlonales o monoclonales sobre secciones tisulares permite la localización microanatómica de su expresión y su correlación con los parámetros morfológicos, aumentando la sensibilidad y especificidad del estudio y proporcionando información adicional esencial en muchos casos.

En las últimas décadas, la utilización de la IHQ ha aumentado progresivamente y se ha consolidado como tecnología esencial en el diagnóstico patológico de rutina. En general, y muy especialmente en patología oncológica, siendo cada vez más las patologías cuyo diagnóstico y clasificación requiere IHQ. La incorporación de nuevos protocolos de recuperación antigénica y la afluencia constante de nuevos anticuerpos están ampliando notablemente el ámbito de aplicación con nuevas utilidades en el diagnóstico y pronóstico (31).

Método del Complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa (ABC):

Se basa en la unión entre la avidina y biotina conjugada con la peroxidasa. La avidina es una glucoproteína de PM 68.000, tetramérica, normalmente presente en la clara de huevo. Presenta en su superficie regiones hidrofóbicas a las que se une con gran afinidad la biotina. Las cadenas glucídicas de la avidina tienen una carga tal que las hace adhesivas con regiones cargadas del tejido.

Por su parte la biotina es una vitamina del complejo B de muy bajo peso molecular: 213.

La biotina se puede conjugar fácilmente con la fracción Fc de las inmunoglobulinas, sin afectar en nada la capacidad de los anticuerpos de unirse a los antígenos específicos. Presenta un grupo carboxílico que permite que permite su unión a los restos amino de las proteínas. La biotinización es una reacción bioquímica que permite unir biotina a una gran variedad de moléculas como enzimas, lecitinas, anticuerpos, ácidos nucleicos, etc. La pequeña medida de la proteína hace que la adición de biotina, no modifique drásticamente las propiedades de la molécula. Los métodos inmunohistoquímicos que utilizan el complejo avidina –biotina o estreptavidina-biotina no difieren en su esquema metodológico general de los otros métodos inmunohistoquímicos. La característica principal es que el anticuerpo

biotinilado puede ser utilizado como primario (método directo), secundario (método indirecto) y puede visualizarse mediante tres métodos diferentes:

- con avidina (o estreptavidina) marcada.
- con avidina actuando como puente para enzimas biotiniladas.
- con el complejo avidina – biotina – peroxidasa u otro marcador (sistema ABC).

El método ABC es el más utilizado, ya que tiene la máxima sensibilidad.

Requiere la preparación “*in vitro*” del complejo avidina-biotina-peroxidasa dejando al menos uno de los cuatro lugares de unión de la superficie de la avidina libre, para que se una a las moléculas de avidina acomplejadas con el anticuerpo (primario o secundario). El complejo se añade después del anticuerpo biotinilado.

Otra ventaja adicional del sistema ABC es su universalidad, ya que la tercera capa es siempre la misma independientemente de la especie en que se haya obtenido el primario.

El método ABC comprende 3 pasos:

- incubación con el anticuerpo primario
- incubación con el anticuerpo biotinilado y
- aplicación del complejo ABC.

Recuperación de Antígenos:

Los métodos de recuperación de antígenos tienen por finalidad el desenmascaramiento de aquellos epítopes que han sufrido la acción del ácido nítrico, formaldehído, y otros solventes orgánicos. Para tal fin, básicamente se utilizan dos métodos: la recuperación en *Buffers* a distintos pH (dependiendo del antígeno) en horno a microondas y la digestión enzimática de los tejidos.

PROTOCOLO GENERAL PARA INMUNOHISTOQUÍMICA:

1. Cortes en parafina de 3 a 5 micras.
2. Los cortes son estirados en agua tridestilada.
3. Montaje en portaobjetos cargados electropositivamente (Optiplus™, Biogenex, San Ramón, CA).
4. Fijación en estufa a 60° C por 4 – 12 hs.
5. Desparafinación en 5 cambios de Xileno, 5 minutos cada uno.
6. Etanol Absoluto, 4 cambios de 2 minutos cada uno.
7. Hidratación en Etanol, 4 cambios de 2 minutos cada uno.
8. Lavado en agua bidestilada, 1 cambio por 2 minutos Agua tridestilada, 2 cambios por 2 minutos cada uno.
9. Recuperación de antígenos.
10. Lavado (igual que en paso 8).
11. Bloqueo de Peroxidasa endógena en Peróxido de Hidrógeno (H₂O₂) (30% - 100 vol.) al 3% en Metanol absoluto por 20 minutos.
12. Lavado (igual que en paso 8).
13. Lavado en KPBS (Solución salina de Potasio y Fosfato Bufferado 10 mM, pH 7.60) 4 cambios de 1 minuto cada uno.
14. Bloqueo de Biotina y Avidina endógena en Caseína al 5% en KPBS 10 mM, pH 7.60 por minuto. Opcional de acuerdo al órgano a marcar.
15. Bloqueo de epítopes inespecíficos en Suero Normal de Caballo al 10 % en Carrier (BSA al 1%, Tween-20 0,1% 0,09% en Azida Sódica en KPBS 10 mM, pH 7.69) por 10 minutos.
16. Sin lavar, los portaobjetos son secados con papel tipo Kleneex alrededor de los cortes.
17. Incubar en anticuerpo primario durante 30 –120 minutos (dependiendo del anticuerpo) a temperatura ambiente (18-25°C).
18. Lavar en dos cambios de KPBS 10 mM, pH 7,60 1 minuto cada una. Pasar en 3 cambios de Tween-20 0,1% en KPBS 10mM, pH 7.60 1 minuto cada una.
19. Incubar en Anticuerpo secundario biotinilado (bt-Horse anti Mouse 1:100, Vector) por 10 minutos.
20. Lavar como en paso 18.
21. Incubar en Streptavidina- HRP 1:100 (Sigma) por 10 minutos.
22. Lavar como en paso 18.
23. Revelar en diaminobencidina (DAB) o aminoetilcarbazol (AEC).
24. Contrastar con Hematoxilina de Mayer durante 5 minutos.

25. Virar en agua corriente tibia.

26. Deshidratar, aclarar y cubrir.

MÉTODOS INMUNOHISTOQUÍMICOS:

Fundamentos

Antígenos de naturaleza enzimática:

Alfa-1-antitripsina

Se trata de una glicoproteína que tiene la propiedad de inhibir enzimas proteolíticas (tripsina, quimiotripsina, calicreína y proteasas neutras). Se sintetiza en los hepatocitos, monocitos y macrófagos.

Alfa-1-antiquimiotripsina

Proteasa con capacidad de inhibir un amplio grupo de enzimas (quimiotripsina, catepsina D, elastasa, colagenasa, etc.), se demuestra en monocitos y macrófagos.

Marcadores Neuroendócrinos:

Enolasa neuronal específica

La enzima enolasa tiene tres subunidades distintas denominadas alfa, beta y gamma. Esta última se encuentra preferentemente en neuronas del sistema nervioso central y periférico y por ello ha sido denominada enolasa neuronal específica. A pesar de su denominación, esta enzima no se encuentra sólo en células y tumores neurales: aparece también en células y tumores del Sistema Neuroendócrino y en tumores de otra naturaleza, como gliomas, meningiomas, schwannomas, papilomas de los plexos coroideos, neurinomas, fibroadenomas y carcinomas de mama y de células renales.

En el caso de la NEPS se ha encontrado una positividad focal para enolasa neuronal específica y otros marcadores neuroendócrinos (22,159).

De igual forma, hay células normales que pueden expresar esta enzima, como

algunos tipos de linfocitos, células musculares lisas, células mioepiteliales, ciertas células epiteliales renales y los neumonocitos tipo II.

Cromograninas

Son una familia de proteínas ácidas que se encuentran en los gránulos secretorios de las células neuroendócrinas.

Filamentos intermedios:

Los filamentos intermedios (FI) son un componente importante del citoesqueleto celular, cuya función primordial es la de mantener la forma de la célula y la organización espacial de las organelas citoplasmáticas. Los FI tienen un diámetro intermedio (entre 8 y 11 nm) dentro del citoesqueleto celular (47).

Desde el punto de vista bioquímico, los FI son un grupo heterogéneo de estructuras de peso molecular (PM) comprendido entre 40 y 200 Kd y cuyas subunidades proteicas pueden dividirse en cinco tipos (citoqueratinas, vimentina, desmina, proteína ácida glial fibrilar y neurofilamentos), claramente discernibles mediante la técnica de IHQ.

Vimentina

Es una de las proteínas fibrosas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, en particular de células embrionarias, ciertas células endoteliales, así como en las células sanguíneas. Los monómeros de vimentina se enrollan una con la otra, formando una fibra estable. Su función principal es la de proveer un ancla para el soporte de las organelas intracelulares (por ejemplo, mitocondria, retículo endoplásmico, etc.). Junto con otros filamentos intermedios mantienen la integridad física de la célula. También participan en algunas uniones intercelulares.

Estas proteínas son características de los elementos de origen mesenquimal: fibroblastos, osteocitos, osteoblastos, condrocitos, células endoteliales, musculares lisas, etc.

Por este hecho, la vimentina es frecuentemente demostrada en numerosos tumores mesenquimales, aunque también aparece a menudo en neoplasias epiteliales, cuyas células de origen normales, sin embargo no la contienen. Siempre que exista coexpresión

de dos o más filamentos intermedios, la vimentina está incluida.

Para la NEPS, la mayoría de los autores coincidieron en señalar la reactividad positiva para vimentina (77,78).

β -Catenina y Cadherinas:

La β -catenina es una proteína que interviene en dos procesos totalmente distintos: es una proteína estructural que forma parte de las uniones entre células epiteliales vecinas, además, esta proteína conecta con cadherinas transmembranarias que se relacionan con cadherinas de células vecinas, constituyendo así un fuerte ensamblaje que conecta las células entre sí. Pero también la β -catenina puede actuar fuera del complejo de los contactos focales activando factores de transcripción y provocando la activación de genes.

Las cadherinas son una familia de moléculas de adhesión celular esenciales para la preservación de la integridad tisular, morfogénesis y reconocimiento célula-célula (55). Los miembros de esta familia se denominan de acuerdo al tejido de origen, ej: E-cadherina en células epiteliales, N-cadherina en células nerviosas y P-cadherina en tejido placentario. La típica cadherina es una glicoproteína de transmembrana.

Existe evidencia que la E-cadherina se une a β -catenina, lo que da por resultado los complejos E-cadherina/ β -catenina. Finalmente estos complejos de transmembrana se unen, a filamentos de actina del citoesqueleto, para constituir estructuras fundamentales de la unión célula-célula.

La acumulación intranuclear e intracitoplasmática ha sido observada por técnicas de IHQ en el 90% de los casos de NEPS (80,82). De manera similar, ha sido referida, la demostración de la aberrante localización en el núcleo de la proteína E-cadherina (138).

2.2.3. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE LA NEPS:

- Alfa-1-antitripsina y Alfa -1- antiquimiotripsina: La positividad para alfa 1-antitripsina y alfa 1- antiquimiotripsina fue siempre intensa pero focal e involucró solamente pequeños grupos celulares o células aisladas, un hallazgo que caracterizó a este tumor. La alfa -1 antitripsina tiñó también los glóbulos PAS positivos (120).
- La inmunoreactividad para tripsina, quimiotripsina, amilasa y fosfolipasa A2 ha sido comunicada por algunos autores (7,90,98) pero no confirmada por otros (77,108).
- La positividad para Enolasa Neuronal Específica fue difusa (22,159).
- La positividad para Vimentina fue usualmente difusa (77,78).
- Marcadores Neuroendócrinos, enzimas pancreáticas y de células de los islotes los resultados fueron inconstantes (72).
- Cromogranina y Sinaptofisina: los resultados fueron negativos.
- CEA, CA19-9 y AFP: los resultados fueron negativos.
- Proteína S-100: un porcentaje escaso de estas neoplasias demostraron reactividad (18,113).
- Receptores de Estrógenos y de Progesterona: fueron demostrados por análisis bioquímicos en algunos casos de NEPS (65,84).
- β -catenina: esta neoplasia presentó una intensa inmunoreactividad nuclear y citoplasmática frente a la β -catenina (163).
- CD 56: algunas NEPS mostraron inmunoreactividad para este marcador (72,156).

2.2.4. INFRAESTRUCTURA:

El Servicio de Patología y la IIº Cátedra de Patología del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología cuentan con los siguientes elementos, para ser utilizados en la labor asistencial, docente, de investigación y de extensión:

Laboratorio de Anatomía Patológica y Citopatología provistos de:

- Micrótomos por deslizamiento para cortes en parafina Leitz 1207 y Richter.
- Micrótomos Leitz para cortes en fresco o por congelación.
- Crióstato.
- Microscopio Binocular.
- Microscopio Binocular Leica Galen III con cámara de video y pantalla monitor Sony color de 14", multinorma y de alta resolución.
- Cámara para microfotografías Ricoh KR-Super II con disparador de cable y Cámara Digital Nikon D-70 de 6 megapíxeles, autodisparador infrarrojo, adaptador para microscopio marca Nikon.
- Computadora personal, procesador Pentium M con impresora (2) y scanner.
- Proyector CP – RS 55 ("cañón").

Biblioteca:

Como material bibliográfico la IIº Cátedra de Patología cuenta con la suscripción anual a la Revista American Journal Surgical Pathology (mensual), Revista Latinoamericana de Patología (México) cuatrimestral y Pathology (Australia) cuatrimestral.

Hemeroteca de la Facultad de Ciencias Médicas y de otras Facultades de la Universidad Nacional de Córdoba, como por ejemplo, la de la Facultad de Ciencias Químicas. Biblioteca del Hospital Privado de Córdoba.

2.2.5. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS:

Los resultados de los parámetros estudiados, se analizaron con un modelo lineal de varianza y de normalidad. Luego se efectuó la comparación de las combinaciones posibles mediante datos categóricos.

Por otra parte, los cambios anatomopatológicos observados, se estudiaron a través del test de Fisher para variables cualitativas.

Para todos los casos, se estableció un nivel de significación de 0,05.

2.2.6. PANELES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Se ha realizado técnica de IHQ a 21 (veintiuna) de éstas neoplasias: la distribución de paneles de los marcadores fue la siguiente:

A 13 (trece) neoplasias se les ha realizado:

- Alfa-1-antitripsina.
- Vimentina.
- Enolasa Neuronal Específica
- Pancitoqueretina AE1/AE3
- Receptores de estrógenos y de progesterona

A 2 (dos) neoplasias se les realizó:

- Tripsina y amilasa
- Enolasa Neuronal Específica
- Cromogranina
- CEA
- Insulina, glucagón y somatostatina

A 10 (diez) de las neoplasias, incluidas 4 que tienen además, el primer panel de marcadores, se les realizó inmunomarcación para:

- β -catenina

2.2.7. FICHA DE REGISTRO DE LAS NEPS ESTUDIADAS

- Caso N°:
- Protocolo N°:
- Edad / Sexo:
- Síntesis Clínica:
- Tamaño tumoral / localización:
- Crecimiento tumoral (expansivo o infiltrante):
- Índice mitótico:
- Infiltración del parénquima adyacente:
- Patrón Macroscópico predominante: Sólido – Quístico - Mixto
- Tipo celular / patrón de crecimiento:
- Necrosis / Hemorragia (formación de quistes):
- Recurrencia o metástasis:
- Patología asociada:
- Evolución clínica:

**Capítulo III:
RESULTADOS**

Teniendo en cuenta que la NEPS es una neoplasia pancreática poco frecuente, los hallazgos histopatológicos asociados al perfil inmunohistoquímico de la misma ayudarían, quizás, a tenerla presente en los diagnósticos diferenciales de tumores que comprometen el páncreas.

3.1. DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO

El total de los 22 casos estudiados (100%), se manifestaron en pacientes de sexo femenino, en distintos grupos etarios.

La figura 4 muestra la distribución según el sexo.

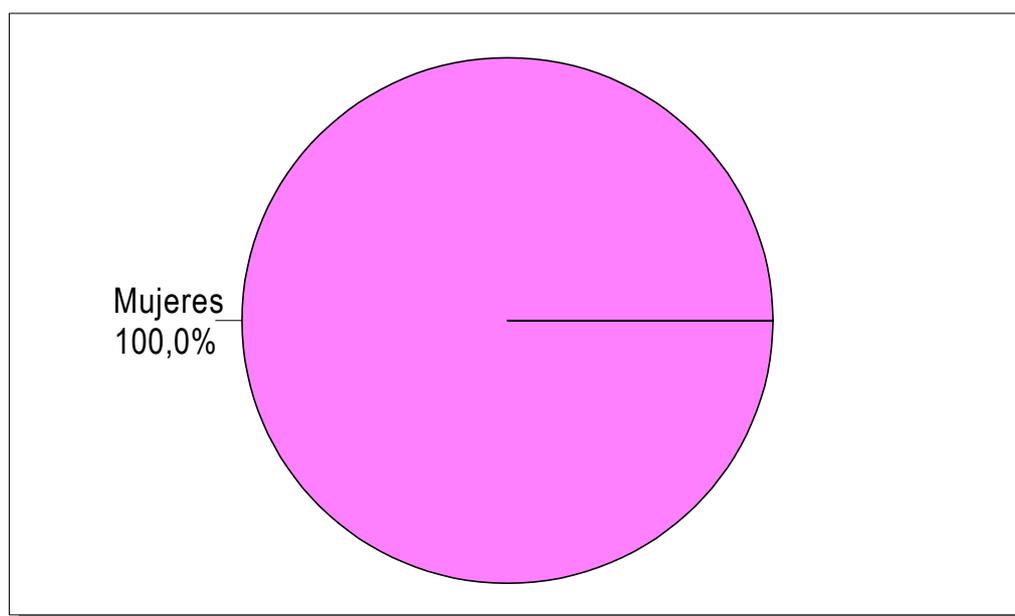


Figura 4: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Distribución según sexo (n=22)

Se observó que la aparición de las NEPS se distribuyó de acuerdo a la edad de la siguiente manera: el rango oscilaba entre los 15 y los 52 años, con una media de $26,40 \pm 2,35$ con una mediana de 22, es decir, que en la distribución de la neoplasia el 50% de la muestra oscilaba en dicha edad, lo cual concuerda con la moda, cuyo valor fue de 19 años.

3.2. DISTRIBUCIÓN ETARIA

La distribución de los grupos etarios se presenta en la figura siguiente

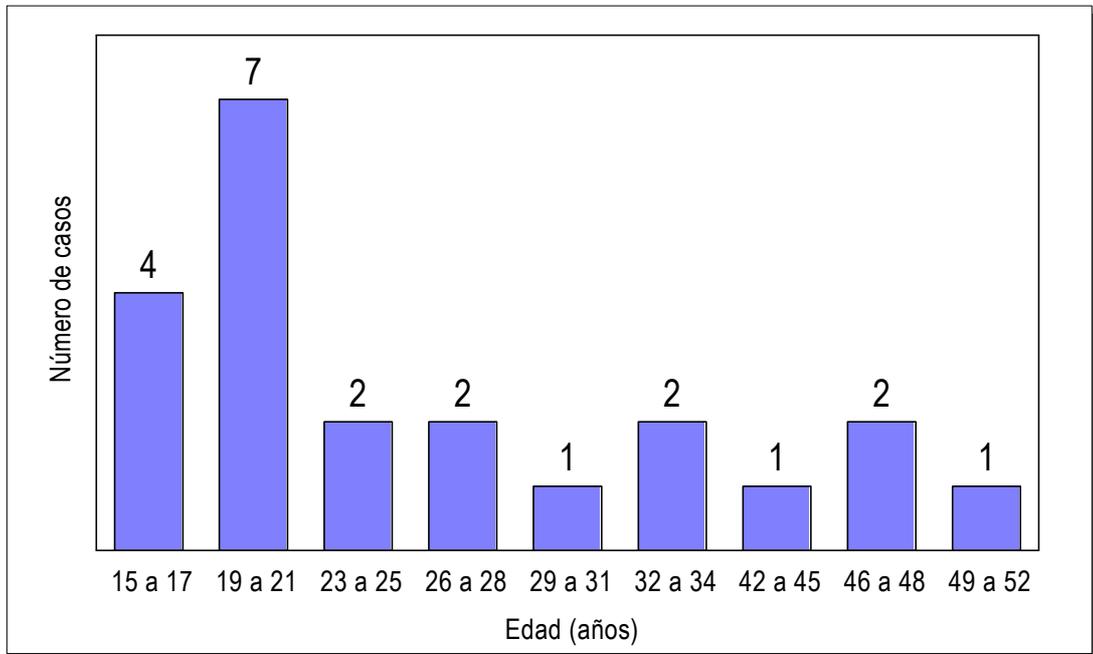


Figura 5: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Distribución según los grupos etarios (n=22)

3.3. SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA

Cuando las pacientes concurren a la consulta médica, el signo clínico que predominó en un 40,90% (A) de los casos fue dolor abdominal, el cual se asoció en la exploración física con una masa abdominal palpable móvil, de consistencia elástica, a nivel del hipocondrio izquierdo.

El 27,27% (B) de las pacientes manifestó solamente dolor abdominal inespecífico.

El tercer grupo de pacientes, que representó el 18,18% (C), presentaron como única manifestación clínica, una molestia abdominal asociada a sensación de plenitud posprandial.

Solamente una paciente (2,2%) (E) de la muestra ingresó a la guardia con un

cuadro clínico de abdomen agudo hemorrágico.

Los resultados de la sintomatología clínica observada en la NEPS se consignan en la figura siguiente:

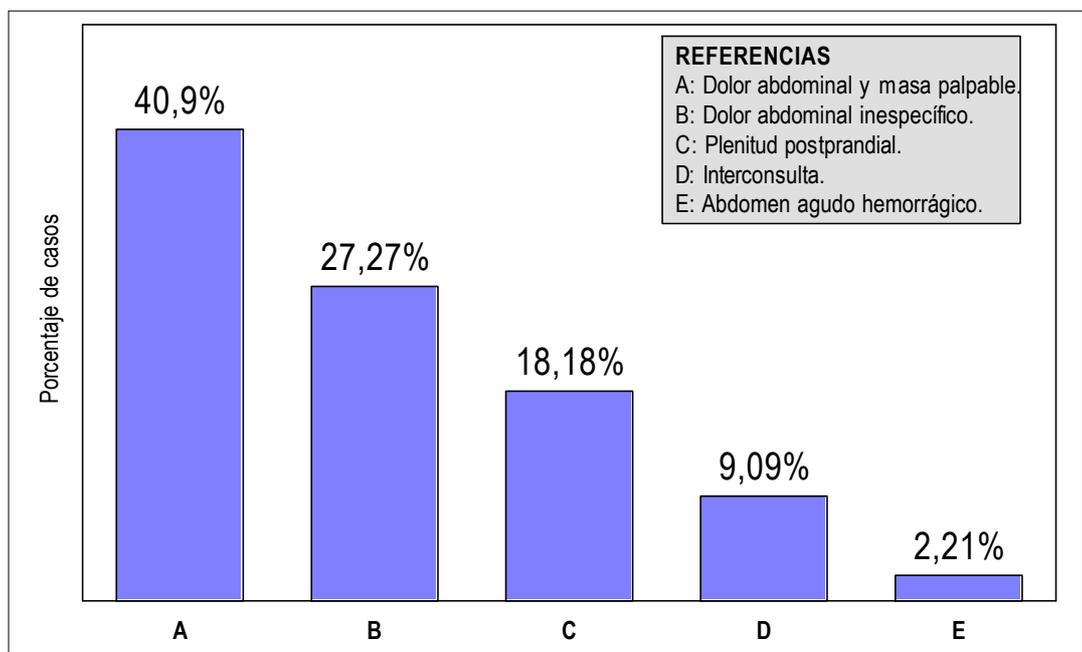


Figura 6: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Sintomatología clínica asociada (n= 22)

Cuando se compararon las manifestaciones clínicas, se observó que tanto el dolor abdominal como la masa palpable eran significativamente frecuentes (40,90%).

El dolor abdominal inespecífico representó un 27,27%. El mismo estuvo ubicado en abdomen superior, epigastrio e hipocondrio izquierdo y molestia abdominal, referida por las pacientes como sensación de plenitud posprandial, malestar, dolencia o dispepsia, siendo ésta la más común, lo que representó un 18,18% de los casos. Por último, el abdomen agudo hemorrágico significó un 2,2% ($p < 0,001$) de los casos estudiados.

La diferencia fue significativa entre el dolor abdominal inespecífico 27,27% con respecto a la plenitud posprandial o molestia abdominal 18,18% ($p < 0,001$).

Dos de los casos fueron de interconsulta, derivados desde otro Servicio de Patología, por lo tanto no pudimos constatar la sintomatología. Esto estuvo representado por un 9,09% (D) del total de la muestra.

3.4. UBICACIÓN ANATÓMICA

Cuando se tuvo en cuenta la localización de estos tumores, el 90,90% estaban ubicados en páncreas, de los cuales el 45,45% (A) se ubicó en cuerpo y cola, estas pacientes fueron tratadas mediante una pancreatometomía córporocaudal o izquierda

La otra ubicación frecuente (36,36%) (B) fue en cabeza de páncreas. A estas pacientes se les realizó duodenopancreatometomía parcial o cefálica.

Sólo un caso se ubicó en el cuerpo pancreático (4,55%) (C) y se lo reseco mediante una pancreatometomía central. El caso de interconsulta representó también un 4,55% (D).

Las localizaciones peripancreática y abdominal superior estuvieron representadas, también por el 4,55% (E) y (F) del total. Estas neoplasias fueron tratadas mediante tumorectomía.

Los resultados de la ubicación de la NEPS se muestran en la figura que sigue.

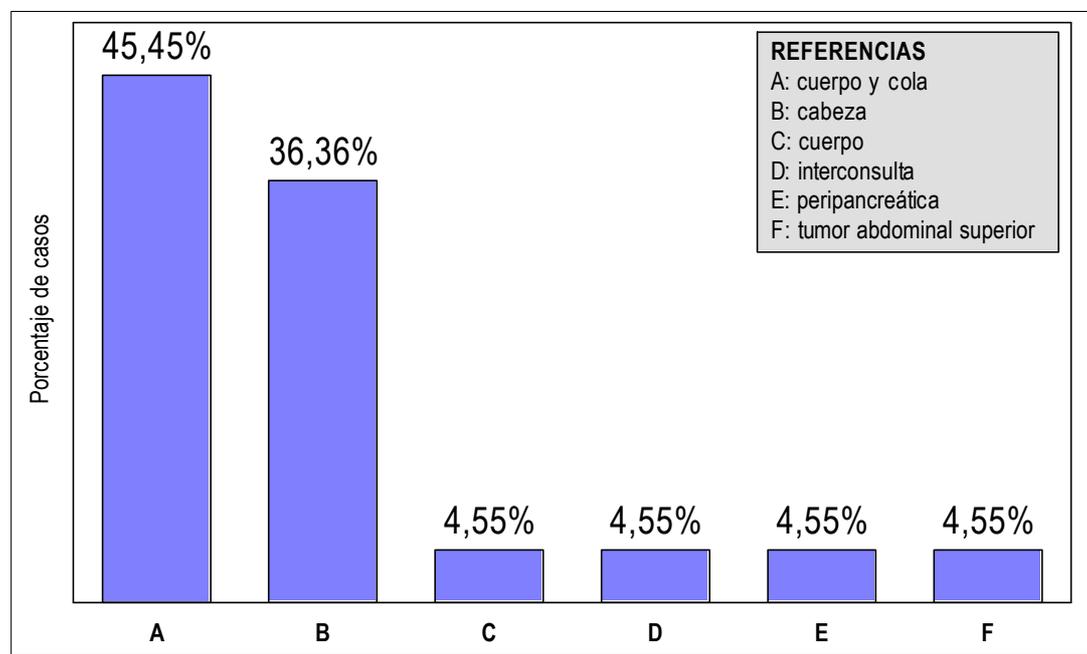


Figura 7: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Ubicación anatómica (n=22).

3.5 TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

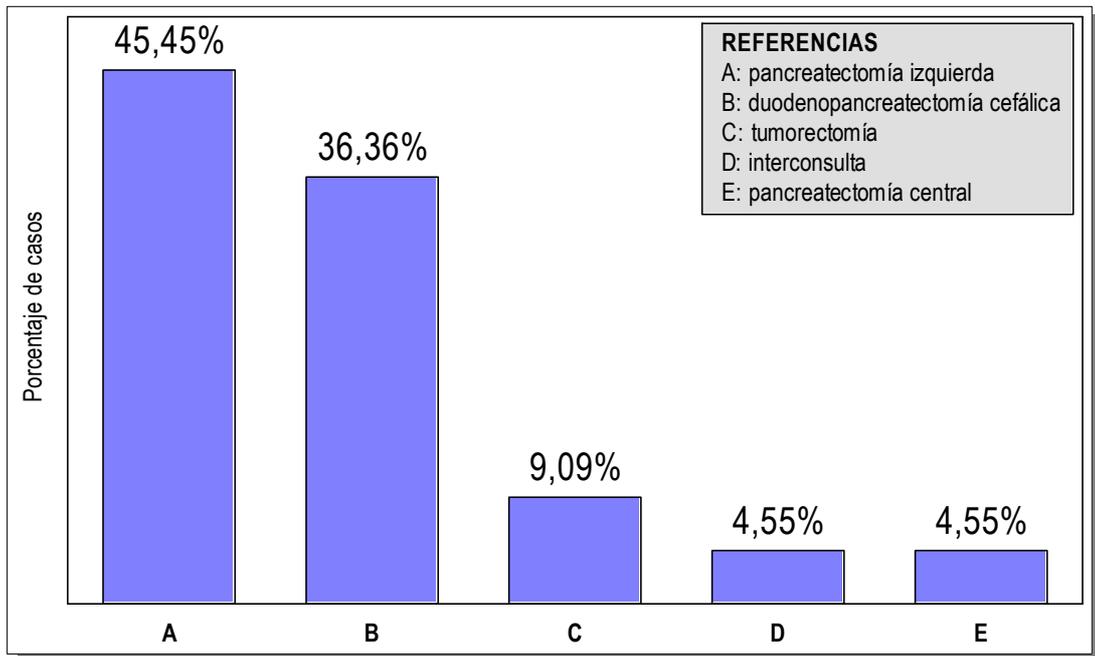


Figura 8: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Tratamientos quirúrgicos instaurados (n=22).

3.6. RESULTADOS DEL ESTUDIO MACROSCÓPICO DE LA NEPS:

Al estudiar las características macroscópicas se observó que la masa tumoral oscilaba en tamaño desde los 2 cm hasta los 15 cm, siendo el área promedio el $8,57 \pm 3,32$ cm (figura 9).

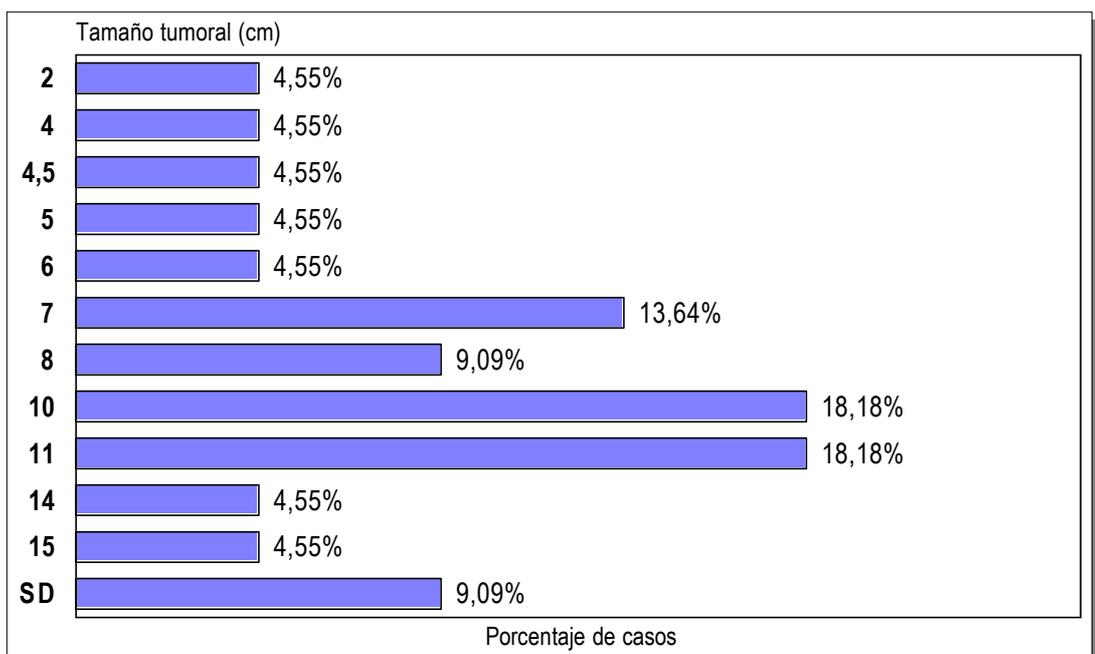


Figura 9: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Tamaño tumoral en centímetros.

Cabe destacar que las masas tumorales pancreáticas más grandes se ubicaron indistintamente en cabeza, cuerpo o cola.

Con respecto al patrón macroscópico predominante, el 59,09% (A) fueron de tipo sólido-quístico, el 22,72% (B) fue de apariencia sólida y el 18,19% (C) era de apariencia predominantemente quística.

En la figura 10 se consignan los patrones macroscópicos predominantes de la NEPS.

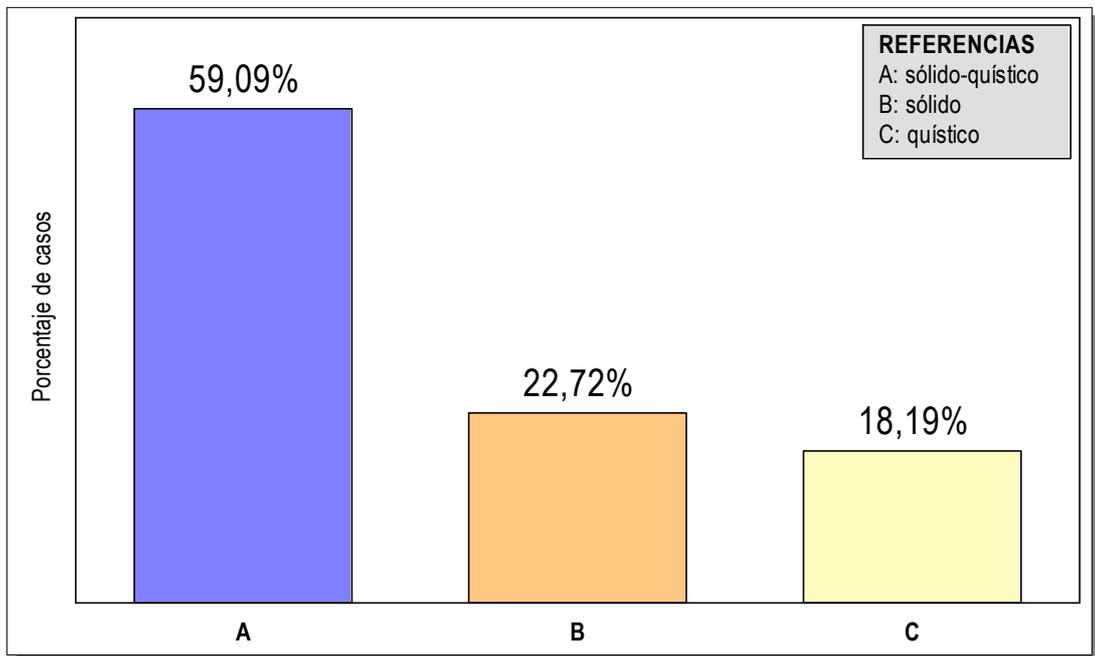


Figura 10: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Patrones macroscópicos predominantes

Como se observa, la apariencia predominante de la masa tumoral fue sólida-quística, significativamente superior a la sólida y a la quística ($p < 0,001$)

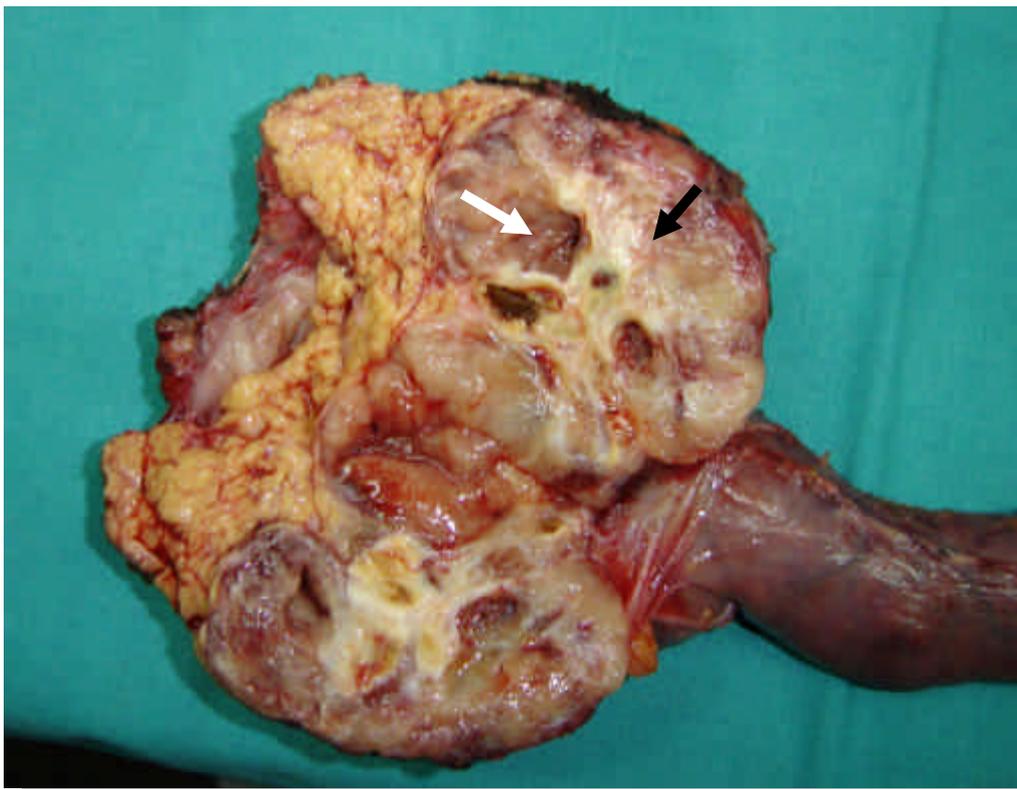


Figura 11: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico de pieza quirúrgica de duodenopancreatectomía céfálica paciente sexo femenino de 32 años. El tumor está localizado en la cabeza del páncreas. La superficie de corte de la tumoración pone de manifiesto el patrón predominantemente sólido (flecha negra), con pequeñas áreas quísticas (flecha blanca).

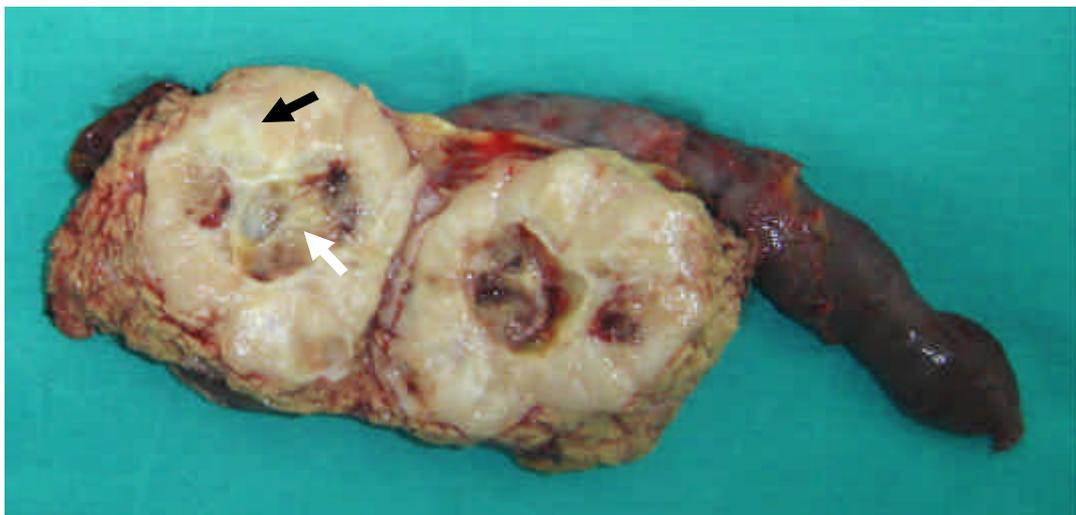


Figura 12: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico de pieza de duodenopancreatectomía céfálica. La superficie de corte muestra el aspecto sólido (flecha negra) y quístico (flecha blanca) de la neoplasia (patrón mixto).



Figura 13: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico de tumorectomía. Al corte, se puede observar el aspecto predominantemente sólido (flecha) de la neoplasia.

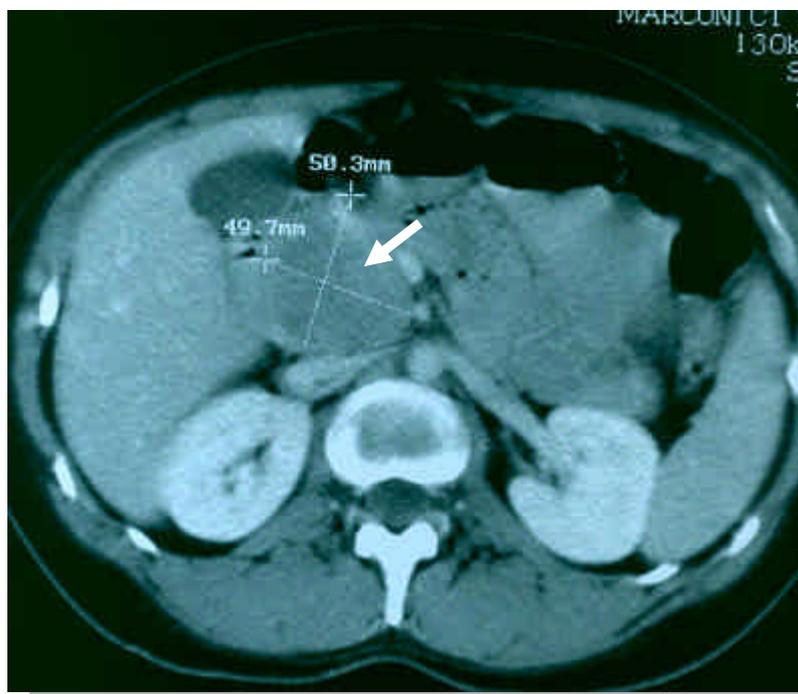


Figura 14: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Imagen tomográfica de un tumor predominantemente sólido (flecha), en una mujer de 28 años. El mismo se localiza en la cabeza de páncreas.



Figura 15: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico correspondiente al tumor anterior. En la superficie de corte se observa el patrón predominantemente sólido (flecha) de la neoplasia.

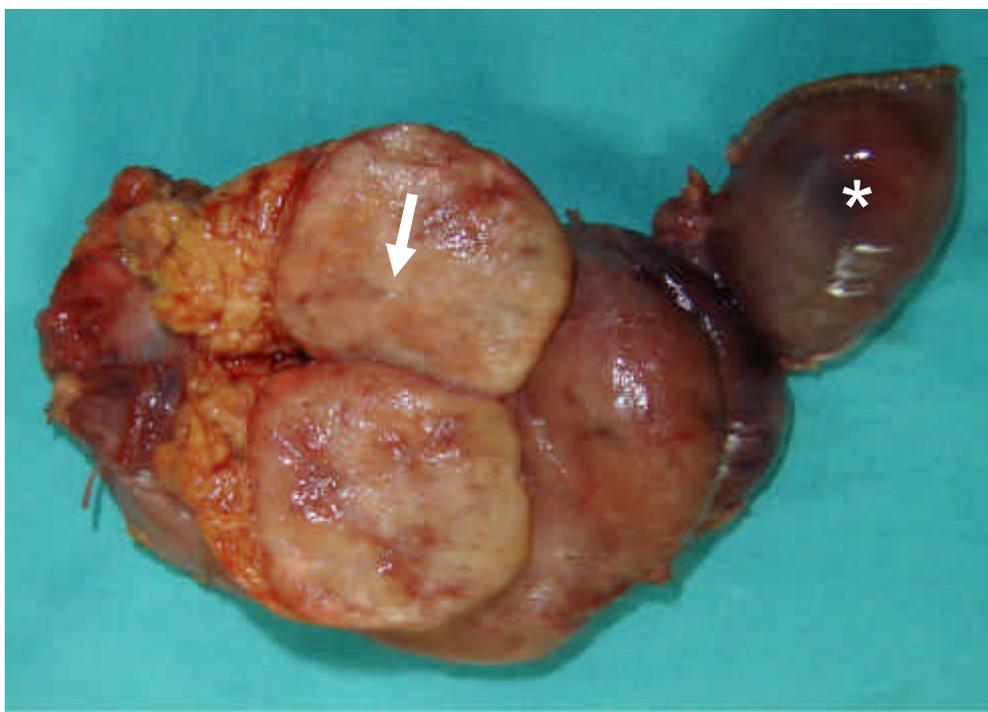


Figura 16: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico de un tumor en la cabeza de páncreas. La pieza quirúrgica corresponde a una duodenopancreatectomía cefálica. La superficie de corte de la tumoración muestra el aspecto sólido (flecha) del tumor y la porción de duodeno con cambios de infarto intestinal(*).

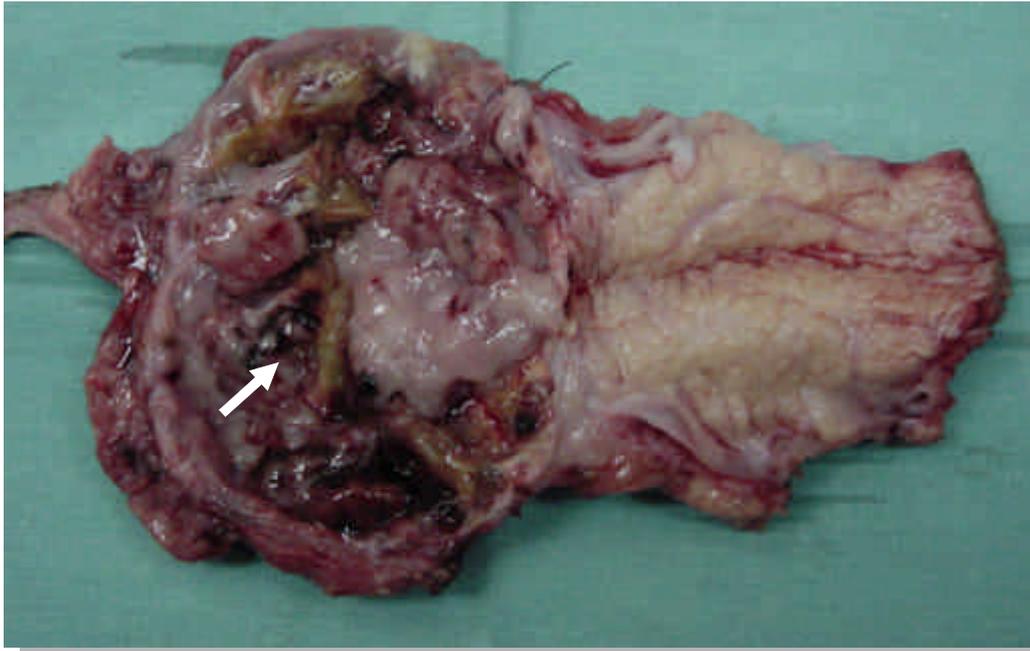


Figura 17: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico de pieza quirúrgica de pancreatometomía izquierda. Paciente sexo femenino de 52 años. Nótese, en la superficie de corte, el aspecto predominantemente quístico (flecha) de la lesión tumoral.



Figura 18: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen macroscópico de una pieza quirúrgica de duodenopancreatometomía cefálica. Nótese, en la superficie de corte, el aspecto quístico (flecha) de la neoplasia.

Externamente, todos los tumores fueron masas redondeadas y ovoideas, bien delimitadas, circunscriptas, aparentemente encapsuladas, con superficie lisa brillante y polilobulada.

En algunos casos el tumor estaba rodeado de una cápsula de tejido fibroso. Al corte, polilobulado, blanco-grisáceos. La superficie de corte de los tumores en la mayor parte de los casos, sin importar el tamaño, contenía diferentes grados de hemorragia interna.

Las áreas de degeneración hemorrágica se desprendían desde zonas de tumor friable y sólido hacia áreas semisólidas que contenían restos hemorrágicos marrón rojizo y hacia cavidades puramente vacías desde las cuales el líquido hemorrágico había drenado. Otras áreas fueron de consistencia firme, a las cuales se agregaron, además, zonas generalmente centrales de necrosis y color pardusco.

En uno de nuestros casos, el tumor estaba en la cabeza de páncreas, comprimía y desplazaba el duodeno. La misma lesión fue de bordes infiltrativos.

3.7. RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA NEPS

El patrón histológico predominante, con la coloración de Hematoxilina-Eosina, mostró en el 100% de las NEPS, una proliferación de células normotípicas, poliédricas, de tamaño mediano, escaso citoplasma, eosinófilo, pálido, dispuestas en un patrón sólido cerca de la cápsula y en el centro formando estructuras pseudopapilares.

Centralmente, y de manera característica, en las áreas quísticas, de necrosis o de hemorragia, los campos celulares rodeaban delicados tallos de estroma, los cuales a su vez englobaban finos vasos sanguíneos, lo que, en conjunto, proporcionó la apariencia de pseudopapilas.

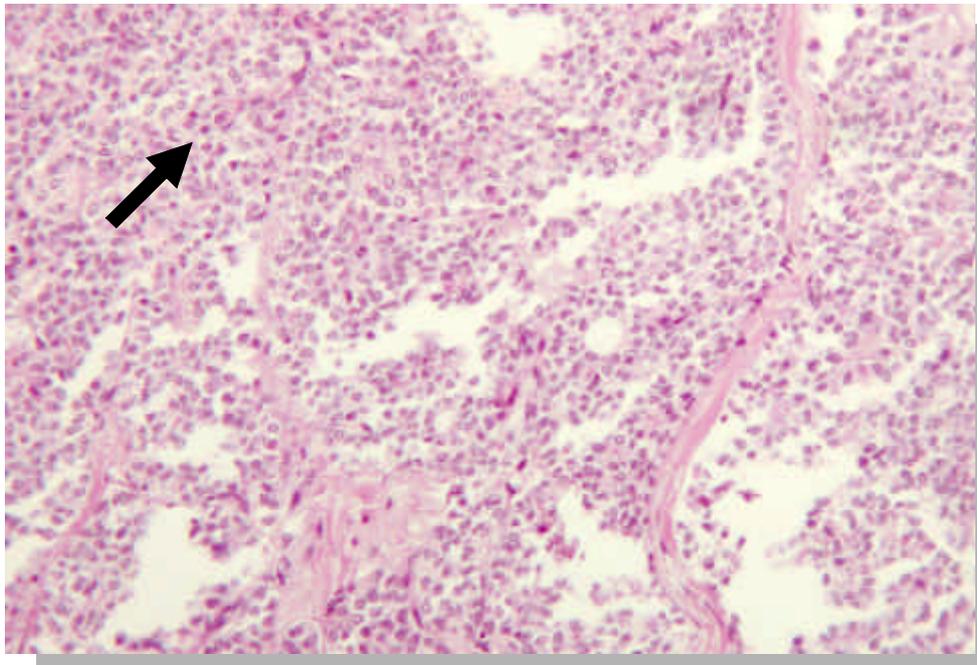


Figura 19: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico que muestra una proliferación de células monomorfas, poliédricas, de mediano tamaño, dispuestas en un patrón sólido (flecha). H-E 10 X.

Las células tenían núcleos redondeados, pequeños, vesiculosos, sin pleomorfismo, algunos con nucléolos inconspicuos y otros con hendiduras transversales.

En el 100% de las NEPS se visualizó un bajo grado nuclear.

Las células, en sectores, mostraron un citoplasma amplio, claro y vacuolado, ésto se observó en el 9,9% de los casos.

En el 36,36% de las neoplasias se observaron, además, zonas con cristales de colesterol rodeados de histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas de tipo reacción a cuerpo extraño.

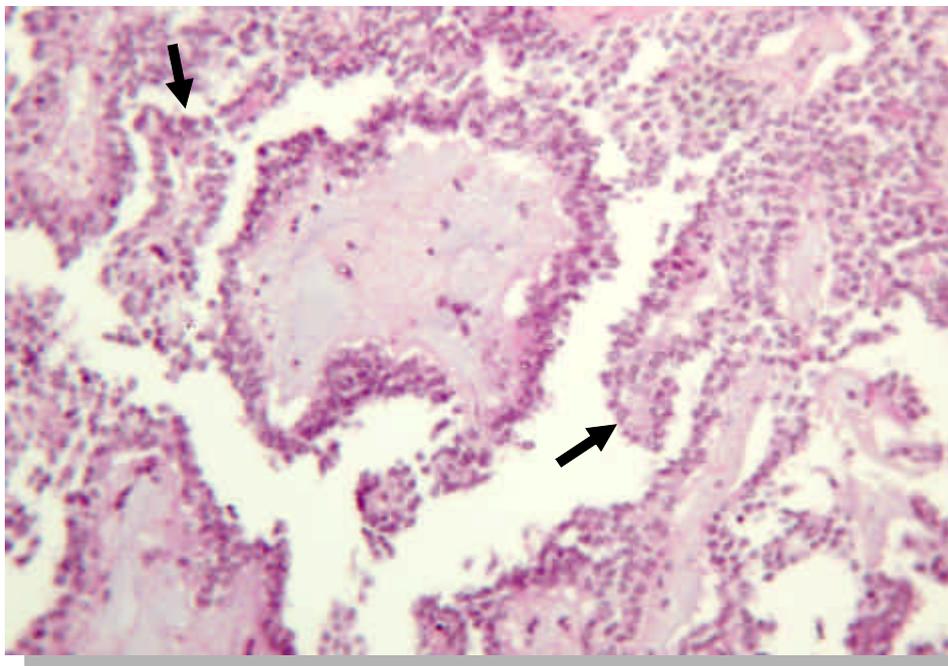


Figura 20: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico con células tumorales con estructuras pseudopapilares (flechas). H-E 10 X.

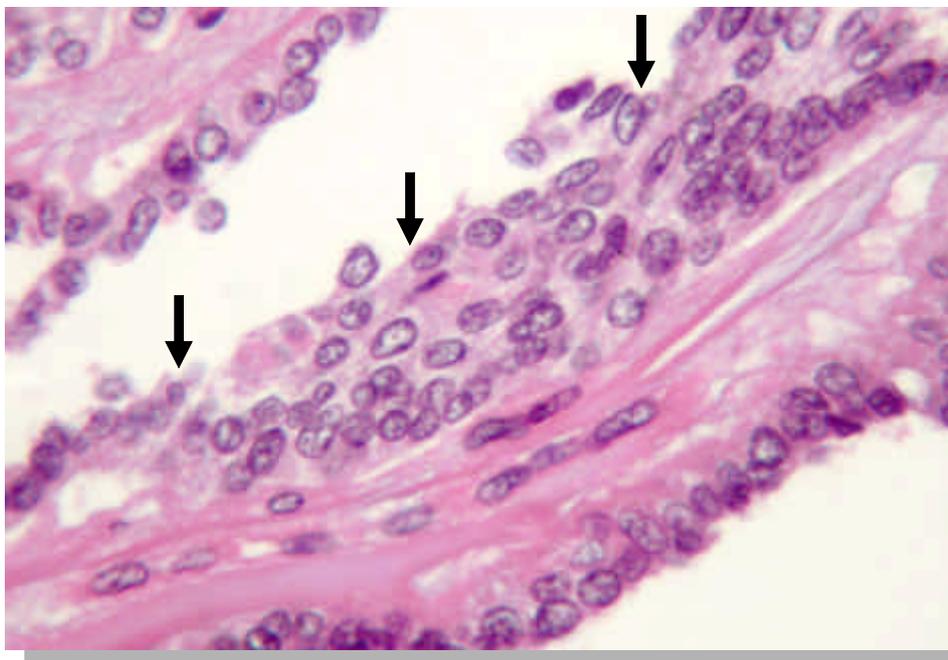


Figura 21: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Campo microscópico con una formación pseudopapilar a mayor aumento, del caso anterior. (flechas) H-E 40 X.

Se observaron además, áreas de hemorragia, con hemosiderófagos aislados, como así también áreas de necrosis.

La presencia de microcalcificaciones fue observada en el 22,72% de los casos.

Se apreciaron en sectores, cavidades quísticas con contenido de secreción amorfa, eosinófila intraluminal, fibrosis intersticial, en el 22,72% de las neoplasias.

En ninguno de los casos estudiados observamos infiltración profunda del parénquima pancreático, ni aumento significativo del número de mitosis, ni permeación vascular y/o perineural. No se constataron metástasis en ganglios linfáticos y a distancia en ningún caso.

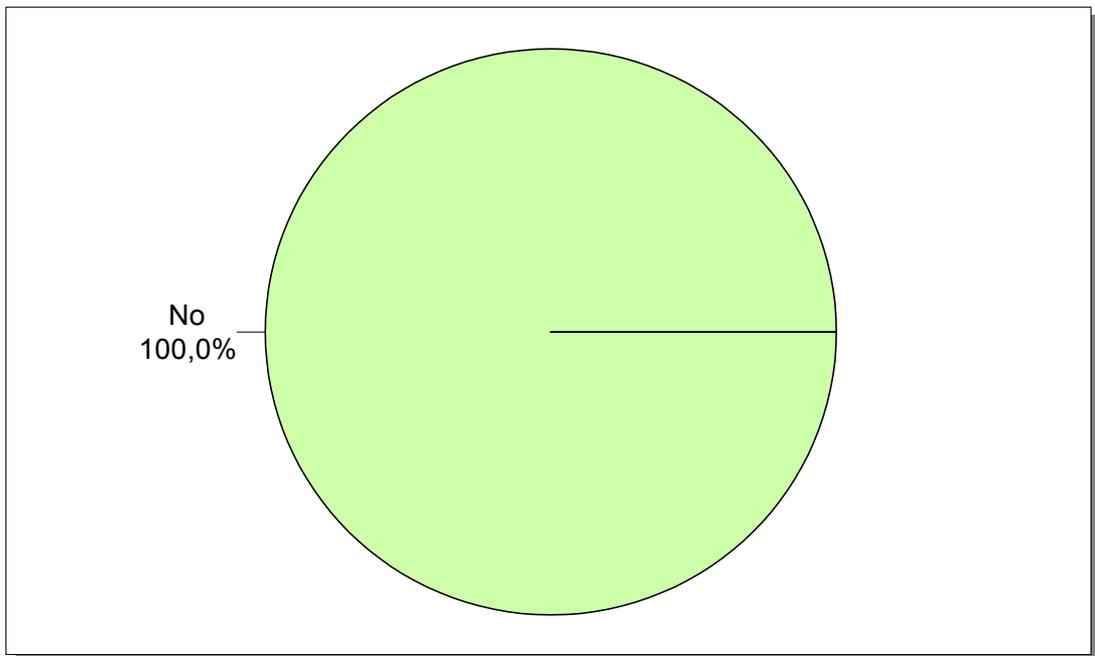


Figura 22: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Ausencia de las metástasis. (n = 22)

3.8. EVOLUCIÓN DE LA NEPS

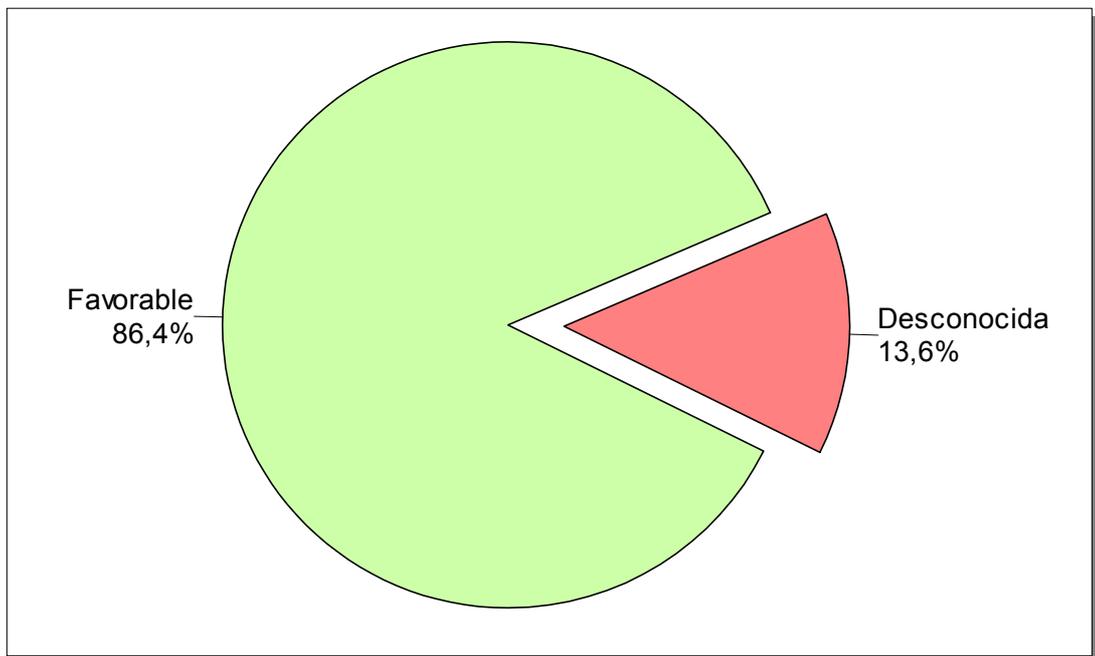


Figura 23: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Distribución según evolución. (n = 22)

3.9. PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO

Para complementar y realizar los diagnósticos anatomopatológicos específicos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica con un primer panel de marcadores:

Alfa-1-antitripsina: Fue positiva, en el 90% de los casos a los cuales se les realizó esta inmunomarcación pero solamente en grupos separados de células o en células aisladas, y esto se observó a nivel citoplasmático.

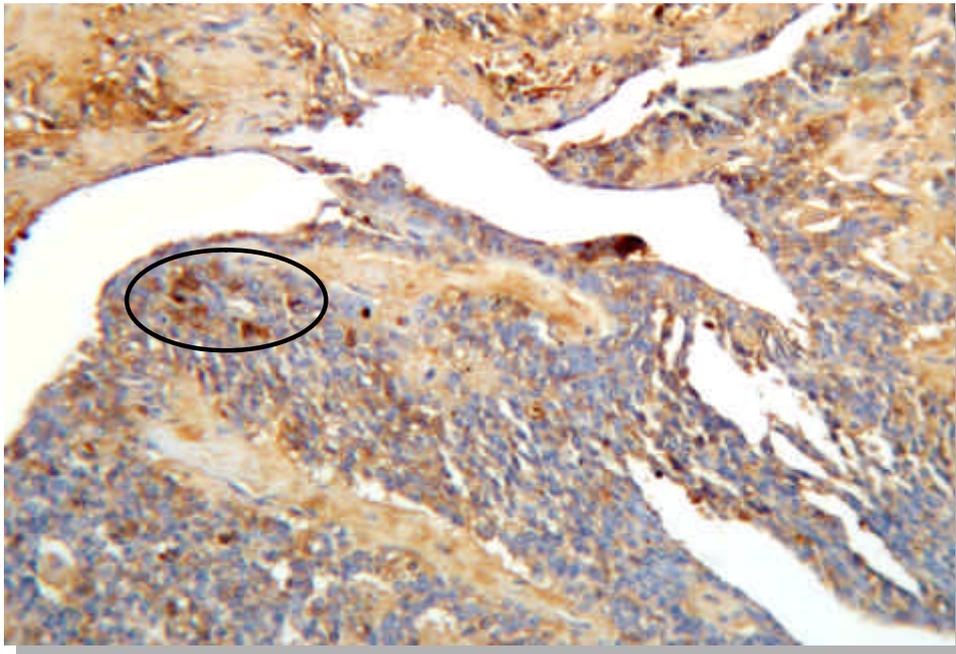


Figura 24: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico. Tinción inmunohistoquímica de alfa-1-antitripsina. Se observa positividad en grupos celulares aislados (óvalo). Alfa-1-antitripsina 10 X.

La inmunoreactividad para vimentina se observó a nivel citoplasmático y fue positiva en un 90% de los casos anteriores.

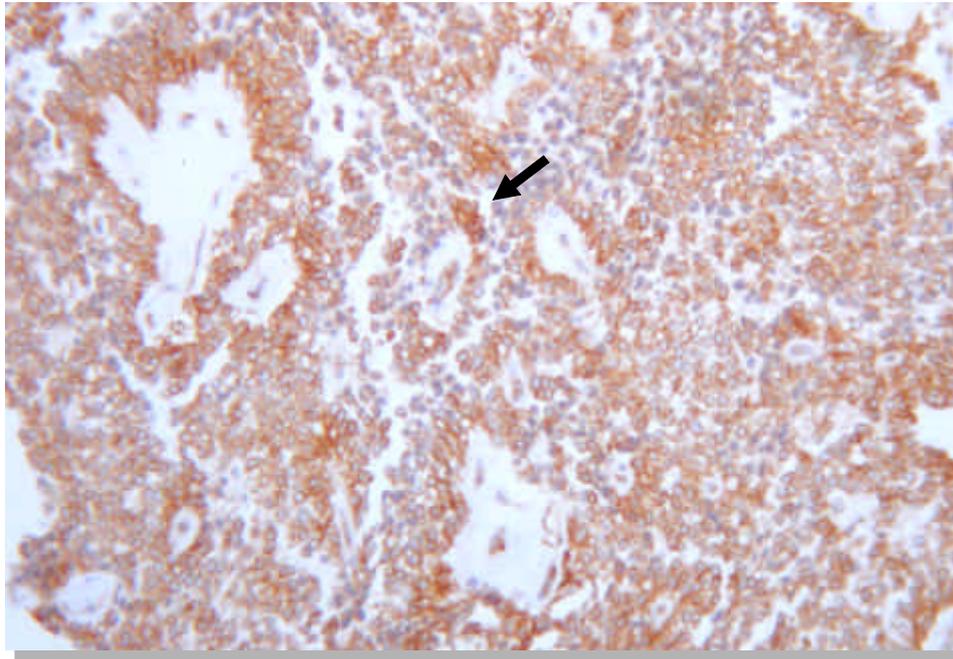


Figura 25: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico: Tinción inmunohistoquímica de Vimentina. Se observa intensa positividad en el citoplasma de las células tumorales (flecha). Vimentina 10 X.

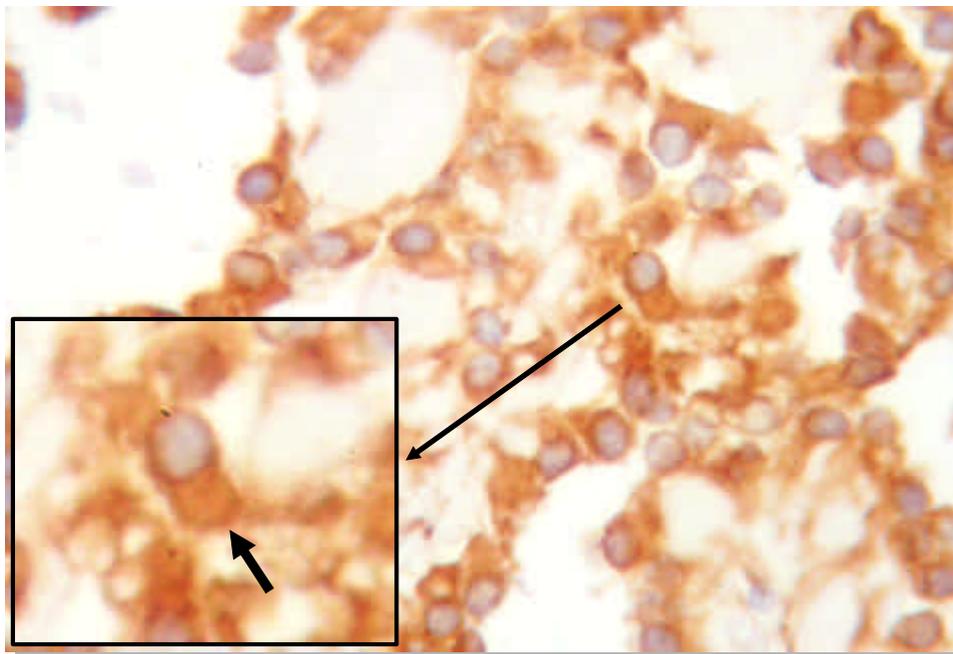


Figura 26: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico: Tinción inmunohistoquímica de Vimentina. Se observa fuerte positividad en el citoplasma (inserto: flecha) de las células tumorales cuando forman el patrón pseudopapilar. Vimentina 40 x.

La inmunoreactividad para enolasa neuronal específica (ENE) fue intensamente positiva en el 100% de los casos.

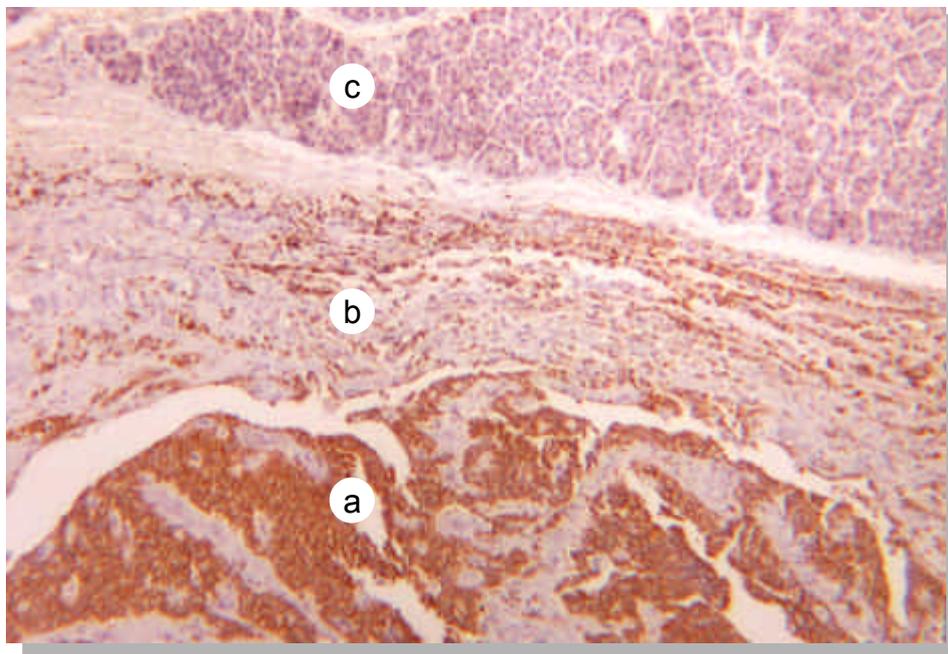


Figura 27: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico. Tinción inmunohistoquímica de enolasa neuronal específica (ENE). Se observa intensa positividad del tumor (a). Cápsula fibrosa (b) y parénquima pancreático negativo (c). ENE 10 X.

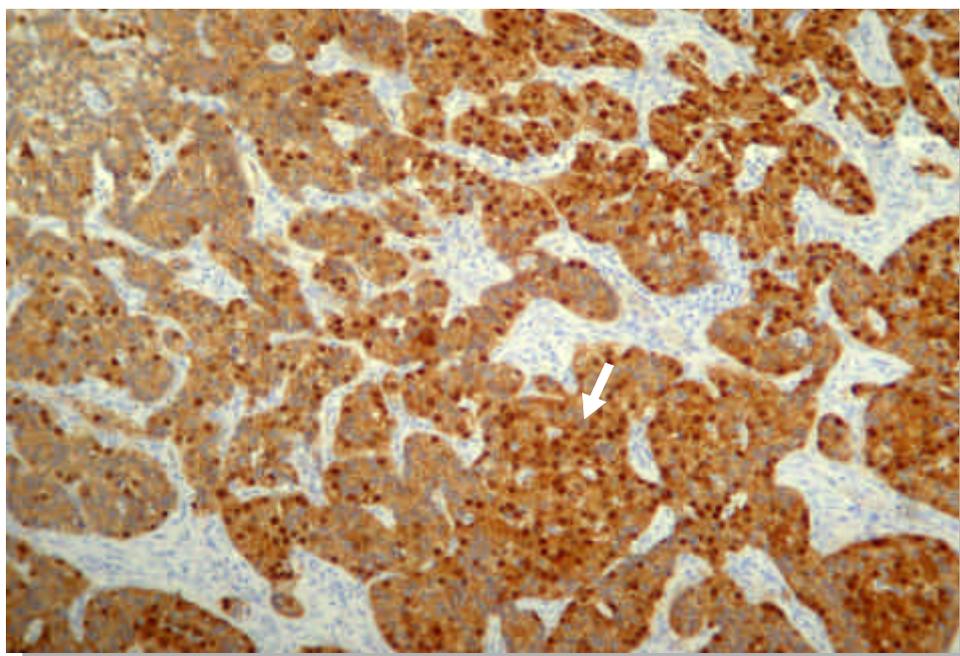


Figura 28: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico. Tinción para b-catenina. Se observa intensa positividad del tumor a nivel citoplasmático y nuclear (flecha). b-catenina 10X.

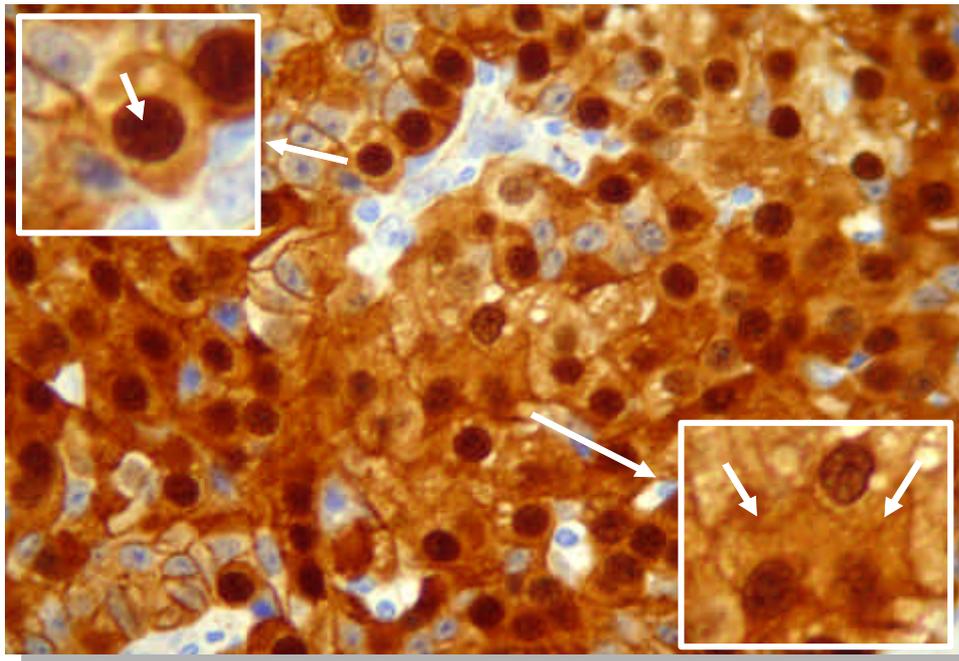


Figura 29: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico. Tinción para **b-catenina**. Se observa intensa positividad del tumor a nivel citoplasmático (inserto inferior derecho) y nuclear (inserto superior izquierdo). **b-catenina** 40X.

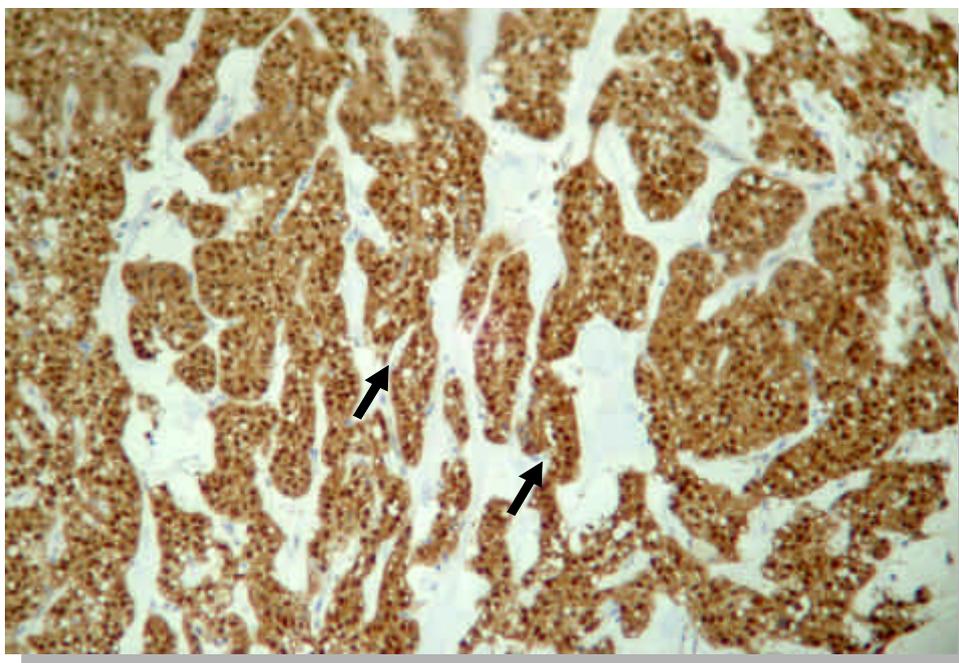


Figura 30: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Examen microscópico. Tinción para **b-catenina**. Se observa intensa positividad del tumor a nivel citoplasmático y nuclear. Patrón pseudopapilar (flechas). **b-catenina** 10X.

Pancitoqueratina AE1 y AE3: los resultados fueron negativos en todos los casos.

Los receptores de estrógenos fueron negativos.

Los receptores de progesterona fueron débilmente positivos en el 60% de los casos.

Tabla 3: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Perfil inmunohistoquímico. Primer panel de marcadores

Caso	Alfa-1-antitripsina	Vimentina	ENE	Pancitoqueratina AE1 / AE3	Receptores de Estrógenos	Receptores de Progesterona
4	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
5	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
6	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
13	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
14	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
15	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
16	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
17	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
18	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
19	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
20	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
21	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil
22	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo débil

Tripsina, cromogranina, insulina, glucagón y somatostatina: los resultados fueron negativos.

Tabla 4: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Perfil inmunohistoquímico. Segundo panel de marcadores

Caso	Tripsina	ENE	Cromogranina	Insulina	Glucagón	Somatostatina
1	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

La inmunoreactividad para β -catenina fue intensamente positiva y se observó tanto a nivel citoplasmático como a nivel nuclear en el 90% de los casos.

Tabla 5: Neoplasia epitelial papilar y sólida. Inmunomarcación para β -catenina

Caso	β -catenina
4	Positivo
5	Positivo
6	Positivo
8	Positivo
10	Positivo
11	Positivo
12	Positivo
13	Positivo
18	Positivo
20	Positivo

**Capítulo IV:
DISCUSIÓN**

Se analizaron los resultados obtenidos teniendo en cuenta variables demográficas, como sexo y edad, en función de la sintomatología clínica y de los hallazgos anatomopatológicos encontrados. Posteriormente, se describió la asociación entre las características mencionadas y el perfil inmunohistoquímico, determinado por los antígenos alfa-1-antitripsina, enolasa neuronal específica, vimentina, receptores de estrógenos y progesterona.

Para sustentar la probable histogénesis tumoral de la NEPS y su asociación con la vía de señalización WNT, se realizó inmunomarcación para determinar la acumulación intranuclear e intracitoplasmática de β -catenina.

Es importante destacar que la NEPS es una condición patológica poco frecuente, en la opinión de los autores consultados (59,64,66,86,99,101,124,176).

No obstante, un número reducido de publicaciones han sugerido una predilección por individuos de raza negra (10) y del este Asiático. Zhou y col. (180), sugirieron que esta neoplasia podría representar el tumor pancreático más común en los niños asiáticos.

En su revisión de "Neoplasias Papilares y Quísticas de Páncreas", Boor y col. (8) encontraron que el 100% de las pacientes que ellos estudiaron fueron mujeres jóvenes, de manera similar, otras publicaciones resaltaron esta predominancia por el sexo femenino (9,66,82,86,176,181).

Esto coincide con nuestra casuística, ya que el 100% de los casos que hemos analizado (n=22) correspondieron a pacientes de sexo femenino.

Las edades de las pacientes reportadas por dichos autores, estuvieron comprendidas entre los 14 y los 33 años.

En nuestros casos estudiados, las edades de las pacientes se ubicaron entre los 15 y los 52 años de edad, con una media de $26.40 \pm 2,35$ y una mediana de 22 años.

Los autores citados (8), encontraron 2 casos que se presentaron en mujeres de

22 y 23 años. El primero, se manifestó con dolor abdominal agudo y hemoperitoneo. Los antecedentes personales y familiares no fueron de interés. El dolor que había manifestado dicha paciente fue moderado pero continuo y debido a la persistencia del cuadro clínico, fue hospitalizada. Posteriormente, el dolor se intensificó y hubo deterioro de su estado general, con defensa de la pared abdominal al examen físico. Se realizó intervención quirúrgica, encontrándose un tumor en el cuerpo de páncreas. El mismo se mostró como una gran masa con rotura hacia la cavidad abdominal y hemoperitoneo.

En nuestra casuística, una paciente de 15 años de edad se presentó a la consulta hospitalaria con un cuadro clínico de dolor abdominal de instauración aguda y abdomen agudo hemorrágico con hemoperitoneo. La paciente presentó, además, un estado de shock hipovolémico.

Fue intervenida quirúrgicamente, encontrándose una masa localizada en cuerpo y cola de páncreas. La misma reveló una macroscopía característica, con superficie de corte de aspecto irregular, alternando la presencia de áreas sólidas y quísticas, necrosis y extensas áreas de hemorragia. La neoplasia medía 6 cm de diámetro.

Esta forma de manifestación clínica ha sido publicada pocas veces en la bibliografía consultada (7,8,123).

Otra de las características reportadas fueron las distintas formas de presentación clínica, en donde el 60% de estos tumores se manifestaron como masa abdominal y dolor abdominal en el 15% de los casos. En 2 de las pacientes comunicadas, el tumor fue descubierto incidentalmente. Una de las pacientes no refirió ninguna sintomatología.

Al considerar la sintomatología clínica asociada a nuestra casuística, hemos destacado que la manifestación clínica más frecuente, la cual representó un 40,90% del total de la muestra, fue la asociación de dolor abdominal y masa palpable a la examinación física.

El dolor abdominal, referido en el hipocondrio izquierdo, no estuvo bien caracterizado y la masa abdominal, localizada en el cuadrante superior izquierdo, fue de consistencia elástica o renitente.

En segundo lugar, debemos mencionar como manifestación clínica única, al dolor abdominal inespecífico. El mismo estuvo ubicado en abdomen superior, epigastrio e hipocondrio izquierdo y representó el 27,27% de los casos.

La molestia abdominal referida por las pacientes en nuestra casuística, estuvo asociada a sensación de plenitud posprandial, malestar, dolencia y dispepsia, siendo ésta la más común, representando el 18,18% de los casos.

Dos de los casos que nosotros hemos analizado, fueron como interconsulta derivados desde otro Servicio de Patología, donde no tuvimos acceso a la historia clínica para poder constatar la sintomatología.

Esto estuvo representado por un 9,09% del total de la muestra.

Kosmahl y col. (80) en su revisión de 418 neoplasias quísticas y lesiones similitumorales con características quísticas de páncreas, entre las que incluyeron a las neoplasias intraductales papilares y mucinosas, pseudoquistes asociados a pancreatitis, adenoma seroso microquístico, variante sólida del adenoma seroso quístico, enfermedad de Von Hippel-Lindau asociada a neoplasias quísticas serosas, cistoadenocarcinoma seroso y NEPS, analizaron de estas últimas, entre otros datos el tamaño tumoral y encontraron que las NEPS medían entre 2 y 17 cm con una media de 7 cm.

De manera similar, cuando nosotros tuvimos en cuenta el tamaño de las 22 neoplasias, observamos que la mayor de estas medía 15 cm de diámetro, en tanto que la neoplasia de menor tamaño midió 2 cm de diámetro, siendo el área promedio el $8,57 \pm 3,32$ cm.

En la selección de 19 casos que realizaron Kenji Notohara y col. (72), incluyeron 18 NEPS y una NEPS maligna para ser investigadas. Tres de estos casos habían sido diagnosticados previamente como pancreatoblastomas.

Todos los casos pertenecieron a pacientes japoneses, cuyas edades oscilaron entre los 12 y los 71 años de edad con una media a los 37 años. Trece de estos casos fueron

pacientes de sexo femenino lo cual representó un 68,42% del total de la muestra analizada.

Cuando los autores mencionados anteriormente, consideraron los aspectos macroscópicos de estos tumores, pudieron determinar que el tamaño de los mismos osciló desde los 1,4 cm a los 13 cm en su diámetro mayor con una media de 4 cm.

Al tener en cuenta la localización anatómica en el páncreas, demostraron que 4 de estas neoplasias estuvieron ubicadas en la cabeza de páncreas, 9 se localizaron en el cuerpo, y 6 en la cola.

En nuestra casuística (n= 22), el 90,90% estaban ubicados en páncreas, de los cuales el 45,45% se localizó en cuerpo y cola; estas pacientes fueron tratadas con una pancreatomecía córporo-caudal o izquierda.

La otra ubicación frecuente (36,36%) fue en cabeza de páncreas y al 100% de estos casos se le realizó duodenopancreatomecía cefálica.

Sólo el 2,2% se ubicó en el cuerpo pancreático y se lo reseco mediante una pancreatomecía central.

En dos de nuestros casos las neoplasias se localizaron en la región peripancreática y abdominal superior y estuvieron representadas, por el 4,55% del total en ambos casos.

Los hallazgos histopatológicos y clínicos que Kenji Notohara y col. (72), consideraron significativos para establecer el diagnóstico de NEPS maligna, fueron:

- Invasión venosa microscópica en el tumor original
- Metástasis hepática, la cual se presentó 8 años después de la cirugía inicial.

Estos autores sugirieron, además, que las NEPS exhiben, al menos localmente, diferenciación neuroendócrina, y que los marcadores neuroendócrinos y CD-10 fueron útiles para confirmar esta diferenciación.

Al referirse al origen de esta neoplasia Huang y col. (61), coincidieron en señalar que permanece siendo un enigma. De manera similar, otros autores refieren a esta neoplasia, como de histogénesis incierta (50,121).

Kosmahl y col. (81) intentaron correlacionar el inmunofenotipo de los tumores, en 59 pacientes, con una célula de origen para la NEPS.

Ellos utilizaron diferentes tinciones, incluyendo marcadores exócrinos de diferenciación acinar (tripsina, quimiotripsina), diferenciación ductal (glico-proteínas), y marcadores neuroendócrinos como sinaptofisina y cromogranina (72).

En dicho estudio encontraron que los marcadores consistentemente positivos, de modo similar a otros estudios que tuvieron en cuenta el inmunoperfil de estas neoplasias, en su gran mayoría fueron: vimentina (72,136), ENE (22,159), alfa-1-antitripsina (120), alfa-1-antiquimiotripsina y receptores de progesterona (9,84,156) presentes en más del 90% de estos tumores.

La expresión inmunofenotípica de la NEPS en nuestra casuística, fue similar ya que la vimentina, ENE y alfa-1-antitripsina fueron consistentemente positivas en más del 90% de los casos.

La diferencia que nosotros hemos observado, cuando realizamos la inmunomarcación de alfa-1-antitripsina fue que la misma se manifestó positivamente sólo en grupos celulares o en células aisladas. A diferencia de la vimentina y ENE cuya inmunomarcación citoplasmática ha sido difusa.

Con respecto a los receptores de estrógenos y de progesterona nosotros observamos que los receptores de estrógenos fueron negativos en todos los casos y los receptores de progesterona se han expresado, débilmente positivos en el 60% de los casos.

En una serie de 20 casos revisados por Seong Min kim y col. (105) del año 2006, resaltaron la acumulación de la proteína β -catenina, con mutaciones en el exón-3 del gen de β -catenina y una pérdida de la heterocigocidad de 5q22 en 20 NEPS.

La pérdida de la heterocigocidad (LOH) es uno de los mecanismos más importantes en la inactivación de genes supresores tumorales y esto se relacionó con casi todos los mecanismos de la carcinogénesis.

Es importante hacer una breve reseña de la carcinogénesis molecular en este punto. Actualmente, un amplio espectro de mutaciones genéticas distintivas y alteraciones cromosómicas se han definido en las neoplasias pancreáticas (166).

Como en casi todos los cánceres, el adenocarcinoma de páncreas, es fundamentalmente una enfermedad genética, una enfermedad de mutaciones hereditarias y adquiridas en los genes asociados con el cáncer.

Múltiples genes están alterados con frecuencia en un cáncer de páncreas y los patrones genéticos difieren de los que se ven en los distintos tipos de neoplasias pancreáticas (126,127).

El conocimiento de las anomalías genéticas en las neoplasias ductales, intraductales y de la ampolla de Vater han sido previamente descriptas (51).

En años recientes, el significado de las alteraciones en la vías de APC/ β -catenina, en la tumorigénesis de la NEPS, han sido estudiadas (105,126,127,163).

Mutaciones en el exón-3 del gen β -catenina han sido encontradas en algunos pacientes, sin embargo, ninguna de las alteraciones cromosómicas o pérdidas de alelos se han observado en todos, es decir en el 100%, de los pacientes que estos autores estudiaron (105).

Seong y col. concluyeron que, la presencia de mutaciones en el exón-3 de β -catenina y su acumulación nuclear, en las NEPS, sugieren que estas mutaciones y acumulaciones derivan en tumorigénesis.

Frecuentemente, la pérdida alélica sobre el cromosoma 5q22, sugiere que este *locus* podría estar involucrado en la patogénesis molecular de la NEPS (105,152).

Resultados similares han demostrado los estudios de Tiemann y col. (156,157), cuando concluyeron, en el artículo publicado en el año 2007, que las NEPS albergan una mutación en el exon 3 de β -catenina, la cual estuvo asociada con la expresión nuclear aberrante de esta proteína.

Desde el punto de vista histopatológico, estos autores señalaron que las neoplasias sólidas-pseudopapilares mostraban los hallazgos típicos de estas neoplasias, revelando una combinación de áreas sólidas y pseudopapilares con necrosis o depósitos de colesterol y signos de regresión. Las figuras de mitosis estuvieron ausentes.

El perfil inmunohistoquímico de estas neoplasias, mostró un espectro aberrante en el patrón de expresión de la β -catenina en un 98% de los casos que estos autores publicaron.

En nuestra casuística, hemos encontrado que el 90% de las neoplasias han expresado una fuerte positividad, tanto intracitoplasmática como intranuclear para β -catenina.

Albores-Saavedra y col. (3) en 2006, hacen referencia a una variante de NEPS al que ellos han denominado NEPS de células claras.

Los hallazgos macroscópicos y el perfil inmunohistoquímico de esta variedad, no diferían de la clásica NEPS.

Microscópicamente, sin embargo, la variante de células claras de la NEPS, estuvo caracterizada por un prominente patrón de crecimiento difuso, trabecular, que carecía de estructuras pseudopapilares.

La característica más llamativa, no obstante, fue la presencia de múltiples vacuolas citoplasmáticas de diferentes tamaños en las células neoplásicas. Las vacuolas no contenían glucógeno, lípidos ni mucina.

Ellas, aparentemente, estaban formadas por dilatación del retículo endoplásmico liso y de las mitocondrias. La transición desde retículo endoplásmico distendido ligeramente y mitocondrias distendidas fue gradual hacia la formación de microvesículas y vacuolas, con membranas limitantes en varias células.

Las células claras con vacuolas citoplasmáticas, han sido descritas como un cambio focal en la forma clásica de NEPS de páncreas.

Sin embargo, los mecanismos por los cuales el citoplasma de estas células se torna claro, no fueron aún dilucidados.

Los macrófagos espumosos, representan otra fuente de "células claras" en este tumor (76).

En el 36,36% de las neoplasias que nosotros observamos, se encontraron zonas con cristales de colesterol rodeados de histiocitos espumosos y células de tipo reacción a cuerpo extraño, que interpretamos como respuesta tisular a focos de hemorragia de la neoplasia.

Tipos celulares inusuales han sido referidos en la NEPS, incluyendo células oncocíticas, las cuales pueden predominar y simular un oncocitoma, así como células fusadas pleomórficas, que son las responsables de los tumores con características sarcomatoides (152).

Recientemente, además, células con diferenciación melanocítica se han agregado al listado de tipos celulares inusuales formando parte de este tumor (18).

Debido a que la NEPS variante células claras, estuvo compuesta casi enteramente por dichas células, los diagnósticos diferenciales, que deberían ser tenidos en cuenta, según los criterios de los autores citados anteriormente, incluían una variedad significativa de tumores con células claras y lesiones símil-tumorales de páncreas.

Los tumores endócrinos del páncreas de células claras, pudieron ser confundidos con esta variante del tumor, especialmente porque ambos tumores expresaron sinaptofisina y CD-56 (72).

Pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau (156) pueden desarrollar neoplasias endócrinas de páncreas con células claras. El citoplasma claro, no obstante, en

estos tumores fue debido a la presencia de vacuolas lipídicas pequeñas. Estas células contenían, además, gránulos neurosecretorios que fueron cromogranina positivos, pero la inmunomarcación para β -catenina fue negativa (3).

El tipo células claras de NEPS, debería ser distinguido de la variante con células claras del adenocarcinoma ductal de páncreas. Este último, es una neoplasia altamente maligna, que ocurre en individuos mayores y está asociada con marcada desmoplasia del estroma, gran atipia citológica, incremento de la actividad mitótica y lo que es más importante, áreas de adenocarcinoma ductal productor de mucina (42). El perfil inmunohistoquímico del tipo de células claras de adenocarcinoma ductal fue diferente del encontrado en la NEPS (22,72,120,136,159).

Las metástasis del carcinoma de células renales pueden presentarse como una masa solitaria en el páncreas y simular un tumor primario. Estas metástasis estuvieron compuestas por células claras, las cuales son CD-10 positivas (72) y ocurrieron en individuos mayores, las células neoplásicas contenían lípidos, y fueron sinaptofisina y β -catenina negativas.

En nuestra casuística, en 2 casos (9,9%) observamos, en sectores, células de citoplasma claro, en grupos, separadas por tractos de tejido conectivo denso, con vasos sanguíneos. Las mismas no constituyeron la mayor parte del tumor. Por otro lado, la neoplasia presentaba el típico patrón sólido-pseudopapilar.

Las mismas células fueron interpretadas como parte de un cambio focal, como otros cambios que hemos observado en estas neoplasias y no como un tipo especial de NEPS.

Generalmente, la NESP ha aparecido como un tumor de bajo grado de malignidad (96,119,147,179,181) y solamente un pequeño número de casos recurrió (52,58,106) o desarrolló metástasis (11,14,57,59,60,132) después de la resección.

En efecto, el seguimiento de gran número de casos ha demostrado que la mayoría de los NEPS han sido benignos, sin embargo, la categoría de NEPS benigna no ha sido incluida en la clasificación de estas neoplasias.

Así, las NEPS o TSP (como se los denomina actualmente) han sido bien diferenciados dentro de la clasificación de los tumores de páncreas propuesta por la OMS (13,43,79,103):

- NEPS borderline (potencial maligno incierto)
- NEPS malignas

Los criterios para distinguir a los tumores potencialmente malignos y clasificarlos como NEPS malignas fueron:

- Angioinvasión
- Invasión perineural
- Invasión profunda del parénquima pancreático que rodea al tumor.

No obstante, no se han establecido aún los criterios patológicos de malignidad que pudieran predecir de alguna manera el desarrollo de metástasis y por lo tanto, los mismos se incluyeron entre los tumores malignos de bajo grado.

Hallazgos patológicos tales como, el número de mitosis, el pleomorfismo nuclear, y la invasión vascular no se han correlacionado con el pronóstico (154).

Recientemente, hallazgos histopatológicos tales como, extensas áreas de necrosis, atipias nucleares, alto índice mitótico y áreas sarcomatoides han sido sugeridos de estar asociados con un comportamiento agresivo (154).

Tang y col. (154) en su publicación de 2005, designaron a su trabajo: NEPS de páncreas como clínicamente agresivo, cuando reportaron 2 casos con componentes de carcinoma indiferenciado y realizaron un análisis comparativo con casos convencionales de NEPS.

Estos autores concluyeron que, los hallazgos patológicos asociados con un in-

usual comportamiento agresivo de este tumor, en los casos que ellos reportaron, incluían:

- Un patrón de crecimiento difuso, con extensas áreas de necrosis.
- Alto índice de mitosis, inusual.
- Presencia de un componente indiferenciado con elementos sarcomatoides.

Microscópicamente, los 2 tumores con características de carcinoma indiferenciado, que estos autores analizaron, tuvieron un patrón de crecimiento predominantemente sólido, con arquitectura difusa e incremento de la celularidad y mínimo estroma de tejido conectivo. Dentro de estas áreas sólidas, se observó extensa necrosis multifocal y geográfica.

Mientras que las NEPS convencionales, frecuentemente sufrieron degeneración quística, o infarto, la necrosis tumoral verdadera fue raramente identificada en las NEPS.

Al respecto, el término “nidus necrobióticos” ha sido usado por estos autores para describir focos microscópicos de núcleos picnóticos con citoplasma eosinofílico.

La presencia de estos nidus necrobióticos han estado asociados, en combinación con otros hallazgos patológicos, con metástasis en las NEPS.

Los autores antes citados mencionan, además, como hallazgo significativo, en las áreas sólidas del tumor, el incremento de la celularidad.

En contraste con las usuales células uniformes y poligonales de abundante citoplasma, estas células tenían mínima cantidad de citoplasma, e incremento de la relación núcleo-citoplasmática. Los núcleos de dichas células fueron hipercromáticos, con membranas nucleares irregulares y el índice mitótico fue de 35 a 70/50 campos de gran aumento o 35 a 70/ 12 mm².

La presencia de elementos sarcomatoides no había sido previamente reportada en la NEPS. El inmunofenotipo del componente sarcomatoide en los tumores que analizaron fue diferente al de otras áreas del tumor.

Además de las características histológicas inusuales que han sido referidas anteriormente, presentaban los hallazgos histopatológicos típicos de NEPS. El índice de proliferación o Ki-67 en este componente, fue similar al de otras NEPS convencionales.

Esto último, sugiere la transformación patológica de un tumor de bajo grado de malignidad a otro de alto grado en el sitio primario.

Esta transformación histológica de la NEPS de páncreas había sido previamente notada sólo en los sitios de metástasis en los raros casos de tumores agresivos (98).

Sin embargo, debido a la falta de un completo entendimiento a cerca de la histogénesis de la NEPS de páncreas, los mecanismos moleculares de transformación desde bajo grado a alto grado de malignidad, no han sido aclarados.

Coincidentemente con Tang y col. (154), otros autores como Kang y col. (68) en su artículo, NEPS de páncreas sugiriendo un potencial maligno, revisaron y analizaron retrospectivamente un total de 33 pacientes con NEPS de páncreas, las cuales fueron resecadas quirúrgicamente. La cirugías de estos pacientes, se llevaron a cabo entre Junio de 1988 y Junio de 2005.

Las características histopatológicas sugestivas de potencial maligno en las NEPS que analizaron incluyeron:

- pleomorfismo celular
- actividad mitótica
- invasión del tejido peripancreático
- invasión neural
- invasión linfovascular
- metástasis en nódulos linfáticos

Los hallazgos mencionados previamente, estuvieron presentes en 11 de estos pacientes, lo cual representó el 33% del total de casos revisados por estos autores.

La invasión local del tejido pancreático, fue el hallazgo patológico de malignidad más frecuentemente encontrado, representando un 63,7%, correspondiente a 7 de 11 pacientes.

A pesar de todas estas características, los autores concluyeron que el pronóstico de estos pacientes fue excelente y no fueron notadas diferencias significativas importantes en la sobrevida entre los grupos, cuyas características histopatológicas sugerían un potencial maligno y aquellos grupos que no las presentaron ($p = 0,1904$).

En nuestra casuística, no hemos observado infiltración profunda del parénquima pancreático, no hubo pleomorfismo de los núcleos. En el 100% de las NEPS se visualizó bajo grado nuclear y tampoco observamos aumento significativo del número de mitosis, ni permeación vascular y/o neural.

Las metástasis en ganglios linfáticos regionales o a distancia no fueron observadas en ninguno de los casos nuestros. Resaltamos la importancia de estos aspectos ya que se correlacionaron luego con el comportamiento biológico, y el 86,36% de las pacientes con NEPS han tenido una evolución favorable de su enfermedad.

Peter C. Buetow, y col. (10) en 1996 establecieron una correlación de hallazgos de imágenes y características patológicas en una serie de 56 casos de pacientes con NEPS de páncreas. La evaluación retrospectiva se realizó en 56 pacientes con NEPS, de los cuales 53 fueron mujeres y 3 varones.

Las edades de los pacientes oscilaron entre los 10 y los 74 años con una media de edad, al momento del diagnóstico, a los 25 años.

Se les realizó Tomografía Computada a 49 pacientes, Ultrasonografía a 31 pacientes y Resonancia Magnética a 9 de ellos.

El tamaño tumoral, la localización y las características imagenológicas fueron evaluadas y correlacionadas con los hallazgos de macroscopía e histopatología. Los resultados que ellos encontraron fueron los que siguen:

El diámetro transversal medio de aquellos tumores fue de 9 cm (rango 2,5 – 17,0 cm).

Se localizaron en la cola de páncreas 30 de aquellas neoplasias, 18 en la cabeza de páncreas y 8 en el cuerpo del órgano.

Todos los tumores contenían diferentes grados de hemorragia interna o degeneración quística, todos estuvieron bien encapsulados y la invasión local fue notada histológicamente en sólo 3 casos. En un caso, la invasión local dentro de duodeno y la invasión vascular fue observada histológicamente. En el segundo caso, se observó invasión microscópica dentro de bazo; y en el tercero nódulos tumorales pequeños fueron notados dentro del omento y en la superficie peritoneal.

Las metástasis hepáticas no estuvieron presentes en ningún caso al momento de la cirugía.

En relación al aspecto macroscópico, en nuestra casuística, todas las neoplasias fueron masas redondeadas u ovoideas, bien delimitados o circunscriptas, aparentemente encapsuladas, con superficie lisa brillante y polilobulada. En algunos casos el tumor estaba rodeado de una cápsula de tejido fibroso.

Microscópicamente, todos los casos que estos autores analizaron, demostraron hallazgos histopatológicos característicos. Las regiones sólidas estuvieron atravesadas por numerosos y delicados vasos sanguíneos. Las células próximas a los vasos permanecían intactas, mientras que las células que estaban más alejadas de los pequeños vasos sufrieron cambios degenerativos y aumento de tamaño.

Entre los espacios de las porciones sólidas y quísticas de tumor, observaron un patrón pseudopapilar y quístico. Diferentes grados de patrón quístico, pseudopapilar o sólido fueron observados, dependiendo del grado de degeneración hemorrágica.

En relación al aspecto microscópico, en nuestra casuística, los cortes histológicos examinados con la coloración de hematoxilina-eosina, exhibieron una proliferación de células normotípicas, poliédricas, de tamaño mediano, con escaso citoplasma eosinófilo, pálido, dispuestas en un patrón sólido cerca de la cápsula y en estructuras pseudopapilares, donde las células se disponían en la periferia de finos ejes fibro-vasculares hialinos. Se observaron, además, focos de hemorragia y de necrosis tisular.

Continúan describiendo los autores mencionados, que los cambios degenerativos y la hemorragia ocurrieron debido a que la delicada malla vascular de vasos pequeños, pobremente sostenida, fue interrumpida. Esto condujo a la muerte celular y a la formación de espacios acelulares, los cuales fueron ocupados por tejido conectivo laxo mixoide y sangre.

La superficie de corte de los tumores en la mayor parte de los casos, excepto en uno, sin importar el tamaño, contenía diferentes grados de hemorragia interna.

Los tumores analizados por los autores mencionados anteriormente, fueron predominantemente sólidos en 20 casos, predominantemente quísticos en 14 y tenían igual cantidad de componentes sólidos y quísticos 22 de estas neoplasias.

Esto último coincide con los aspectos macroscópicos predominantes en las neoplasias de nuestra casuística, ya que el 59,09% fueron de tipo sólido-quístico, el 22,72% fueron de apariencia sólida y el 18,19% eran de apariencia predominantemente quística.

Las áreas de degeneración hemorrágica se desprendían desde zonas de tumor friable y sólido (41 casos) hacia áreas semisólidas que contenían restos hemorrágicos marrón rojizo (48 casos) y hacia cavidades puramente vacías desde las cuales el líquido hemorrágico había drenado y por lo tanto demostraban variables características imagenológicas.

En el 22,72% de las neoplasias de nuestra casuística se apreciaron, en sectores, cavidades quísticas con contenido de secreción amorfa, eosinófila intraluminal y fibrosis intersticial.

La calcificación, había sido notada en 16 de las 56 neoplasias analizadas por Peter Buetow y col. (10).

La presencia de microcalcificaciones fue notada en el 22,72% de todos nuestros casos.

Diferentes niveles de líquidos y restos necróticos fueron descritos en 10 de aquellos tumores.

Estos autores refieren que, los estudios de imágenes realizados a los pacientes con NEPS de páncreas demostraron, consistentemente grado variable de degeneración hemorrágica.

Los niveles de tejido necrótico característico y los signos observados con la RM indican productos sanguíneos. En un contexto clínico adecuado, estos hallazgos son usados al momento de hacer el diagnóstico prospectivo. Es más, los niveles de restos necróticos demostraron un efecto en el hematocrito o señal de intensidad en las imágenes de RM sugiriendo componentes hemorrágicos (116).

Los mismos autores (10) analizaron, cuidadosamente, los diagnósticos diferenciales entre las NEPS de Páncreas con otras lesiones y tumores (116).

Incluyeron entre los diagnósticos diferenciales a los siguientes:

- Adenoma microquístico.
- Neoplasias quísticas y mucinosas.
- Tumores de células de los islotes no funcionantes.
- Adenocarcinoma de páncreas.
- Pancreatoblastoma.
- Al pseudoquiste hemorrágico calcificado.

Los adenomas microquísticos estuvieron compuestos predominantemente de espacios quísticos microscópicos y han sido encontrados en mujeres ancianas.

La multilocularidad y los delgados septos en las neoplasias quísticas y mucinosas fueron notados en estas neoplasias, y ayudarían en el momento de hacer la distinción, dado que ellos no son vistos en la NEPS.

Ellos consideraron que la diferenciación más problemática se estableció entre la NEPS y los tumores de células de los islotes no funcionantes. Aunque los tumores de células de los islotes (109) ocurrieron en un grupo etario de pacientes mayores y no tienen la predominancia por el sexo femenino observada en la NEPS, ellos pueden tener una apariencia quística, conteniendo calcificación, demostrando áreas de hemorragia interna y desarrollar metástasis en el hígado (10).

El pancreatoblastoma es una enfermedad de niños (35), la mayoría de los pacientes son vistos por primera vez cerca de los 7 años de edad. Estos no mostraron predilección por el sexo femenino. Debido a la necrosis interna, los componentes quísticos pudieron estar presentes patológicamente (116). Este tumor ha sido considerado como más agresivo que la NEPS y a menudo se observaron metástasis hepáticas al momento del diagnóstico.

El adenocarcinoma pancreático (42), aunque representa el tumor pancreático maligno más común, es visto en pacientes mayores a los de la NEPS. Usualmente no han desarrollado gran tamaño, como las NEPS. La calcificación es completamente inusual, y la degeneración quística es extremadamente poco común en estas neoplasias (122).

Los pseudoquistes pancreáticos (116) pueden calcificarse periféricamente secundariamente quizás, a la hemorragia interna. Aunque, ésto fue un hallazgo inusual, pudo imitar a la NEPS. Sin embargo, ningún caso de NEPS fue quístico en su totalidad, la lesión se vio rodeada por una pared delgada; aun en las lesiones predominantemente quísticas fueron encontrados componentes sólidos.

Los pacientes, sin embargo, fueron usualmente mayores que aquellos con NEPS y tuvieron una historia clínica de pancreatitis.

Aunque los hallazgos de imágenes de la NEPS no han sido específicos, ellos fueron altamente sugestivos en un contexto clínico adecuado. Una masa de gran volumen,

bien encapsulada, que demuestre calcificación y regiones de degeneración hemorrágica (evidenciada por niveles de restos de líquidos necróticos o intensidad en las señales sobre las imágenes con RM, paralelamente a aquellos productos sanguíneos) que se observen en una mujer joven es virtualmente diagnóstico.

Martínez Peñuela y col. (97) encontraron en su casuística una NEPS que simulaba un pseudoquiste pancreático. Se refirieron a una mujer de 28 años, con hipotiroidismo primario autoinmune por lo que acudió a la consulta de endocrinología. Las pruebas de laboratorio sólo revelaron un aumento moderado de la VSG. Se decidió realizar pruebas de imágenes, al no encontrar en la exploración física, síntomas que justifiquen esa elevación. Tanto la ecografía como la TAC detectaron una tumoración en la cola de páncreas de 6 cm de diámetro, que presentaba áreas sólidas y quísticas en su interior, observándose además, calcificaciones periféricas.

Los autores señalaron la importancia que revistió en este caso, la realización de la PAAF por ecoendoscopia para hacer el diagnóstico diferencial con el pseudoquiste pancreático.

Analizaron además, los hallazgos encontrados con la técnica de inmunohistoquímica. Observaron una inmunoreactividad citoplasmática en las células tumorales con la vimentina, y citoplasmática focal con la alfa-1-antitripsina. La inmunoreactividad para sinaptofisina fue negativa.

La marcación para β -catenina demostró intensa inmunoreactividad nuclear difusa.

El perfil inmunohistoquímico manifestado por las neoplasias que hemos estudiado, fue muy similar al de los autores mencionados, ya que la inmunomarcación para vimentina fue positiva y se observó a nivel citoplasmático. De manera similar la alfa-1-antitripsina fue positiva, focalmente. En las neoplasias a las cuales se les realizó inmunomarcación para sinaptofisina los resultados fueron negativos.

La marcación para β -catenina en nuestros casos mostró intensa inmunoreactividad tanto nuclear como citoplasmática.

Los autores expresaron que el estudio inmunohistoquímico no es definitivo, pero sí de alguna manera característico, mostrando las células tumorales inmunoreactividad constante para vimentina, alfa-1-antitripsina y β -catenina (1,152).

Las conclusiones que los autores antes mencionados obtuvieron fueron las siguientes:

En el 85% de los casos la neoplasia se limita al páncreas, aunque un 10% puede llegar a presentar metástasis al momento del diagnóstico (95,99). Los órganos más frecuentes de metástasis son el hígado y los ganglios linfáticos.

En todos los casos, incluso en aquellos que se presentaron con metástasis, la supervivencia a los 10 años es larga, con muy buen pronóstico.

No obstante, se aconseja el seguimiento, sobre todo si las características histológicas muestran mayor agresividad.

Para finalizar los autores (97) expresaron que el estudio de la vía de desarrollo genético de esta neoplasia confirma que es a través de mutaciones de la nuclear de β -catenina, completamente distinta a la de las neoplasias ductales de páncreas.

El tratamiento de elección en la NEPS fue la resección quirúrgica, en esto coinciden todos los autores de la bibliografía consultada (82,119,135,143,179,181).

Diferentes tipos de resección quirúrgica han sido llevadas a cabo en las pacientes de nuestra casuística, coincidentemente con las publicaciones de la literatura revisada.

Se realizó duodenopancreatectomía cefálica, en aquellos casos en que la NEPS estuvo localizada en la cabeza de páncreas. Para las NEPS que se han ubicado en el cuerpo y cola de páncreas se practicó una pancreatectomía cóporocaudal o pancreatectomía izquierda y en un solo caso se llevó a cabo una pancreatectomía central cuando el tumor se localizó en el cuerpo de páncreas.

CONCLUSIONES:

- Se estudiaron una serie de 22 casos de NEPS de páncreas para definir los hallazgos histopatológicos característicos que permitan realizar el diagnóstico histopatológico correcto de esta enfermedad.
- Se correlacionaron los hallazgos encontrados con las técnicas inmunohistoquímicas, especialmente con la inmunomarcación de β -catenina, con la posible histogénesis tumoral, comprobándose la acumulación intracitoplasmática e intranuclear de β -catenina en el 90% de las neoplasias, lo cual indicó un probable defecto en la vía de señalización WNT y APC.
- Se determinó que la NEPS de páncreas es una condición patológica de muy baja incidencia, como lo han señalado la gran mayoría de las publicaciones revisadas.
- En relación al género, se corroboró que esta neoplasia se presentó con fuerte predominancia en el sexo femenino. El 100% de las mismas se presentaron en mujeres, estableciéndose con respecto a la edad de las mismas, que estas neoplasias se presentaron con más frecuencia en el grupo etario entre los 19 y los 22 años.
- EL 40,90% de las pacientes con NEPS se presentaron a la consulta por dolor y masa abdominal. Sólo un caso se manifestó con un cuadro de abdomen agudo hemorrágico. Ningún caso presentó ictericia.
- Con respecto a la localización, se estableció que las localizaciones más frecuentes fueron, en primer lugar el cuerpo y la cola de páncreas, la cual representó el 45,45% de los casos, seguido por la cabeza de páncreas en un 36,36% de todos los casos. En cuerpo de páncreas, en la región abdominal superior y en la zona peripancreática se localizaron sólo una de estas neoplasias, representando en 4,55% cada una de estas.

- Al considerar los aspectos histopatológicos, concluimos que el tejido tumoral exhibió en el total de las neoplasias, periféricamente un patrón monomorfo sólido con variable cantidad de esclerosis y más centralmente un patrón pseudopapilar. En las áreas de necrosis y hemorragia correspondientes a las zonas quísticas del tumor, se proyectaron estructuras celulares que rodeaban delicados tallos de estroma los que, a su vez, englobaron finos vasos sanguíneos, todo lo cual proporcionó la apariencia de pseudopapila.

- El perfil inmunohistoquímico de estos tumores determinó que los marcadores vimentina, enolasa neuronal específica y alfa-1-antitripsina fueron positivos en el citoplasma de las células, de manera difusa para los 2 primeros marcadores y positivos sólo focalmente para el tercer marcador. Para las hormonas femeninas, las neoplasias han demostrado positividad en el 60% para los receptores de progesterona y negatividad para los receptores de estrógenos.

- El seguimiento de las pacientes de nuestra casuística, por un lapso de tiempo de 4 años, ha establecido que la evolución ha sido favorable en el 86,36%, y por lo tanto coincidimos en señalar que la mayoría de estas neoplasias tienen bajo potencial de malignidad. No obstante, se han reportado casos de NEPS agresivas e irresecables, profundamente invasoras, con metástasis y trombosis de la vena porta.

- Es por ello que se hace recomendable, desde el punto de vista histopatológico, el estudio detallado de estas lesiones, atendiendo fundamentalmente a los hallazgos patológicos que pudiesen predecir de algún modo una conducta agresiva.

- Nuevos estudios de biología molecular de la NEPS podrán aportar y aclarar aspectos inherentes a su conducta biológica e histogénesis.

**Capítulo V:
BIBLIOGRAFÍA**

1. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, Charles JY, Conlon K, Brennan M, Cameron JL, Wutt, Hruban. Solid–Pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost harbor beta-catenin mutations. *Am J Surg Pathol* 160: 1361-9; 2002.
2. Adsay NV, Klimstra, DS. Cystic forms of typically solid pancreatic tumors. *Semin Diagn Pathol* 17: 81-8; 2000.
3. Albores–Saavedra J, Simpson KW, Bilello SJ. The Clear Variant of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Previously Unrecognized Pancreatic Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 30 (10): 1237-42; 2006.
4. Aydiner F, Erinanc H, Savas B, Erden E, Karayalcin K. Solid pseudopapillary tumor of the páncreas: Emphasis on differential diagnosis from aggressive tumors of the pancreas. *Turk J Gastroenterol* 17 (3): 219-22; 2006.
5. Bardales RH, Centeno BJ, Mallery Shawn, Lai Rebecca, Pochapin M, Guiter G, Stanley MW. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnosis of Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas. A rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features. *Am J Clin Pathol* 121: 654-62; 2004.
6. Beavon IR. The E-cadherin-catenin complex in tumour metastasis: structure, function and regulation. *Eur J Cancer* 36: 1607-20; 2000.
7. Bombí JA, Milla A, Badal JM, Piulachs J, Estape J, and Cardesa A. Papillary-Cystic Neoplasm of the páncreas. *Cancer* 54: 780-4; 1984.
8. Boor PJ, Swanson MR. Papillary-cystic neoplasm of the páncreas. *Am J Surg Pathol* 3: 69-75; 1979.
9. Brazdil J, Hermanova M, Ken L, Kala Z, Neumann C, Ruzicka M, Nenutil R. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: 5 case reports. *Rozhl Chir* 83 (2): 73-8; 2004.
10. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas : imaging–pathologic correlation on 56 cases. *Radiology* 199: 707-11; 1996.

11. Cao D, Antonesco C, Wong G, Wnter J, Maitra A, Adsay NV, Klimstra DS, Hruban RH. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFRA mutations. *Modern Pathology* 19: 1157-63; 2006.
12. Capella C, Solcia E, Frigerio B, Buffa R, Usellini L, Fontana P. The endocrine cells of the páncreas and related tumors. *Virchows Arch (A)* 373: 327-52; 1977.
13. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425: 547-60; 1995.
14. Cappellari JO, Geisinger KR, Alberson DA. Malignant papillary cystic tumor of the pancreas. *Cancer* 66: 193-8; 1990.
15. Casanova M, Collini P, Ferrari A, Ceccetto G, Dall' Igna P, Mazzaferro V. Solid-pseudopapillary tumor of the páncreas (Frantz tumor) in children. *Med Pediatr Oncol* 41: 74-6; 2003.
16. Cervantes-Monteil F, Florez-Zorrilla C, Alvarez-Martinez I. Solid-cystic pseudopapillary tumor of the páncreas: Acute post-traumatic presentation. *Rev. Gastroenterol Mex* 67: 93-6; 2002.
17. Chao HC, Kong MS, Lin SJ, Lou CC, Lin PY. Papillary cystic neoplasm of the pancreas in children. *Acta Pediatr Taiwan* 41: 101-5; 2000.
18. Chen C, Jing W, Gulati P, Vargas H, French SW. Melanocytic differentiation in a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Gastroenterol* 39: 579-83; 2004.
19. Chen J, Baithun SI. Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol* 146: 17-29; 1985.
20. Chen-Hsien Sn, Tsann-Long Hwang, Chuen Hsueh, Yi-Yin Jan, Miin-Fu Chen. Solid and Papillary Epithelial Neoplasm of the Pancreas. *Formosan J Surg* 33: 245-50; 2000.
21. Chen X, Zhou GW, Zhou HJ, Peng CH, Li HW. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4: 456-9; 2005.

22. Chott A, Klöppel G, Buxbaum P, Heitz PU. Neuron specific enolase demonstration in the diagnosis of a solid–cystic (papillary cystic) tumor of the pancreas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 410: 397-402; 1987.
23. Christy Nicholas P. Faculty Remembered Virginia Kneeland Frantz 1896-1967. *P& Journal: Spring Vol 15, N° 2; 1995.*
24. Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic Tumors in Children: Radiologic-Pathologic Correlation: *RadioGraphics* 26 (4): 1211-38; 2006.
25. Coleman KM, Doherty MC, Bigler SA. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Radiographics* 6: 1644-8; 2003.
26. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinocopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 69: 573-80; 1978.
27. Costa-Neto GD, Amico EC, Costa GID. Tumor Sólido-Cístico Pseudopapilar Do Pâncreas (Tumor de Frantz) Estudo de quatro casos. *Arq Gastroenterol* 41: 259-62; 2004.
28. Crawford BE. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology. *South Med J* 91 (10): 973-7; 1998.
29. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the exocrine pancreas. *Atlas of Tumor Pathology. Second series. Fascicle 19. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C., 34-6; 1984.*
30. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the exocrine pancreas. *Atlas of Tumor Pathology. Second series. Fascicle 19. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C., 201-7; 1984.*
31. Dabss D. Diagnostic immunohistochemistry. *Inmunohistology at lung and pleural neoplasms. Second Edition. Churchill, Livingstone Cap. 11, pp. 339-40; 2006.*
32. Dan-Jun Dong and Shi-Zheng Zhang. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: CT and MRI features of 3 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 5: 300-4; 2006

33. Danon O, Mofredj A, Morsli F, Duval-Arnould M, Pariente D, Wagnet J, Fabre M, Chardot C, Nocton F. Papillary solid tumor of the pancreas in a child. *Ann Med Interne* 151: 606-8; 2000.
34. Daum O, Sima R, Mukensnabl P, Vanecek T, Brouckova M, Benes Z, Michal M. Pigmented solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Pathol Int* 55: 280-4; 2005.
35. De Aretxabala Xavier U, Rencoret R, Maluenda G, Fernandez CF, CSendes. Tumor sólido pseudopapilar del páncreas. *Rev. Chilena de Cirugía* 60 (3) : 241-5; 2008.
36. De Lima JE, Javitt MC, Mathur SC. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Radiographics* 19: 807-11; 1999.
37. Dong DJ, Zhang SZ. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Hepatobiliary Pancreat Dis Int 5 (2): 300-4; 2006.
38. Eder F, Schulz HU, Rocken C, Lippert H. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreatic tail. *World J Gastroenterol* 26: 4117-19; 2005.
39. Elsässer HP, Klöppel G, Mannherz G, Flocke K, Kern HF. Immunohistochemical demonstration of villin in the normal human pancreas and chronic pancreatitis. *Histochemistry* 95: 383-90; 1991.
40. Ferlan-Marolt V, Pleskovic L, Pegan V. Solid papillary-cystic tumor of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 46: 2978-82; 1999.
41. Fiocca R, Sessa F, Tenti P, et al. Pancreatic polypeptide (PP) cells in the PP-rich lobe of the human pancreas are identified ultrastructurally and immunocytochemically as F cells. *Histochemistry* 77: 511-23; 1983.
42. Fitzgerald PJ, Cubilla AL. Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. *Cancer Res* 35: 2234-48; 1975.
43. Frago R, Fabregat J, Jorba R, García-Borobia F, Altet J, Serrano MT, Valls C. Tumor sólido pseudopapilar de páncreas : diagnóstico y tratamiento curativo. *Rev. esp. enferm. dig.* 98 (11): 809-16; 2006.

44. Frantz VK. Tumors of the Pancreas. Papillary Tumors of the Pankreas-Bening or Malignant? Atlas of Tumor Pathology. Section 1st, fascicles 27 and 28. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C., 32-3; 1959.
45. Fried P, Cooper J, Balthazar E, Fazzini E, Nawall J. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer* 56: 2783-85; 1985.
46. Friedman AC, Lichtenstein JE, Fishman EK, Oertel JE, Dachman AH, Siegelman SS. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *Radiology* 154: 333-7; 1985.
47. García del Moral R. Laboratorio de Anatomía Patológica. Técnicas histológicas. Marcadores Tumoraes Primera Edición. Madrid. Capítulo 31, pp. 505-26; 1993.
48. Geers C, Pierre M, Jean-Francois G, Birgit W, Pierre D, Jacques R, Christine S. Solid and Pseudopapillary Tumor of the Pancreas-Review and New Insights Into Pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 30 (10): 1243-49; 2006.
49. Gibson JB. Histological typing of tumours of the liver, biliary tract and pancreas. International histological classification of tumors, N° 20, Geneva: World Health Organization; 1978.
50. Granados Romero JJ, Sánchez Ávila D, Martínez Carballo G, Cabal Jiménez KE, Estrada León F. Carcinoma papilar quístico de páncreas. *Cir Gen* 24 (2): 155-9; 2002.
51. Grant LD, Lauwers GY, Meloni AM, Stone JF, Betz JL, Vogel S, Sandberg AA. Unbalanced Chromosomal Translocation, der (17) t (13;17) (q 14; p 11) in a Solid and Cystic Papillary Epithelial Neoplasm of the Pancreas. *Am J Surg Pathol* 20 (3): 339-45; 1996.
52. Gonzalez-Campora R, Rios Martin JJ, Villar Rodriguez JL, Otal Salaverri C, Hevia Vazquez A, Valladolid JM, Portillo M, Galera Davidson H. Papillary cystic neoplasm of the pancreas with liver metastasis coexisting with thyroid papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 119: 268-73; 1995.
53. Gorelick FS, Jamieson JM, Johnson IR. Structure-function relationships of the pancreas. Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, pp. 773-83; 1981.

-
54. Greenberg ML, Rennie Y, Grierson JM, Quin JN, Boadle R. Solid and papilar epithelial tumor of the pancreas. Citologic study with ultrastructural and flow citometric evaluation. *Diagn Citopathol* 9: 541-46; 1993.
55. Guzmán PG, Araya JO, Miguel Villaseca MH, Roa IE, Angélica Melo AA, Sergio Muñoz SN, Roa JS. Expresión inmunohistoquímica del complejo E-caderina-catenina en cáncer gástrico. Relación con variables clínico-morfológicas y sobrevida de pacientes. *Rev. Méd Chile* 134: 1002-9; 2006.
56. Hamoidi AB, Misugi K, Grosfeld JL, Reiner CB. Papillary epithelial neoplasm of pancreas in a child. *Cancer* 26: 1126-34; 1970.
57. Hassan I, Celik I, Nies C, Zielke A, Gerdes B, Moll R, et al. Successful treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas with multiple liver metastases. *Pancreatology* 5: 289-94; 2005.
58. Hernández Puente A, Artiga V, Moral A, Magazo J, Targarona E, Trias M. Tumor sólido pseudopapilar de páncreas. *Cir Esp* 77 (4): 233-5; 2005.
59. Hibi T, Ojima H, Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Sakamoto M, Kitajima M, Yamasaki S 2006. A solid pseudopapillary tumor arising from the greater omentum followed by multiple metastases with increasing malignant potential. *J Gastroenterol* 41 (3): 276-81; 2006.
60. Horisawa M. Frantz tumor (solid and cystic tumor of the pancreas) with liver metastatic sucessful treatmen and long term folow-up. *J Pediatric Surg* 30: 724-6; 1995.
61. Huang HL, Shih SC, Chang WH, Wang TE, Chen MJ, Chan YJ. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Clinical experience and literature review. *World J Gastroenterol* 11 (9): 1403-9; 2005.
62. Huerta S, Janssen M, Marcus DR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas diagnosed postpartum. *Surgery* 137: 480-1; 2003.
63. Itoh K, Yamanaka T, Kasahara K, Koike M, Nakamura A, Hayaski A, Kimura K, Morioka Y, kawai T. Definitive diagnosis of pancreatic carcinoma with percutaneous fine needle aspiration biopsy under ultrasonic guidance. *Am J Gastroenterol* 71: 469; 1979.

-
64. Japes EM, Jones KS. Frantz tumor: a rare pancreatic neoplasm. *J R Soc Med* 87: 360-1; 1994.
65. Jorgensen LJ, Hansen AB, Burcharth F, Philipsen E, Horn T. Solid and papillary neoplasm of the pancreas. *Ultrastruct Pathol* 16: 659-66; 1992.
66. Jung SE, Kim DY, Park KW, Jang JJ, Kim WK. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas in children. *World J Surg* 23: 233-6; 1999.
67. Kallichanda N, Tsai S, Stabile BE, Buslon V, Delgado DL, French SW. Histogenesis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: The case for the centroacinar cell of origin. *Exp Mol Pathol* 81: 101-7; 2006.
68. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas Suggesting Malignant Potential. *Pancreas* 32: 276-82; 2006.
69. Kang WM, Liao Q, Zhao YP, Hu Y. Diagnosis and surgical treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 3: 310-2; 2004.
70. Karatag O, Yenice G, Ozkurt H, Basak M, Basaran C, Yilmaz B. A case of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *World J Gastroenterol* 12 (38): 6239-43; 2006.
71. Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H, et al. Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 70: 2061-6; 1992.
72. Kenji Notojara, Shuji Hamazaki, Choutatsu Tsukayama, Shu Nakamoto, Kenji Kawabata, Kohichi Mizobuchi, Kazuhiro Sakamoto and Shigera Okada. Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: Immunohistochemical Localization of Neuroendocrine Markers and CD10. *Am J Surg Pathol* 24: 1361-71; 2000.
73. Kildal W, Riesberg B, Abeler V M y col. Expresión de la Catenina Beta, Ploidía del ADN y Características Clínicas y Patológicas del Cáncer de Ovario: Estudio en 253 Pacientes. *Eur J Cancer* 41(8): 1127-34; 2005.
74. Kissane JM. Pancreatoblastoma and solid and cystic papillary tumor: two tumors related to pancreatic ontogeny. *Semin Diagn Pathol* 11 (2): 152-64; 1994.

-
75. Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 17: 66-80; 2000.
76. Klöppel G, Luttges J, Klimstra DS, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm. In: Hamilton SR, Aaltonene LA, eds. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive system*. Lyon, France: IARC Press 436:473-80; 2000.
77. Klöppel G, Maurer R, Hofmann E, et al. Solid cystic tumours within and outside the pancreas in men: report the two patients. *Virchows Arch* 418: 179-83; 1991.
78. Klöppel G, Morohoshi T, Jhon HD, et al.. Solid and cystic acinar cell tumor of the pancreas: A tumour in young woman with favourable prognosis. *Virchows Arch* 392: 171-83; 1981.
79. Klöppel H, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. *Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. International histological classification of tumors, 2nd ed*, Berlin : Springer; 1996.
80. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 445: 168-78; 2004.
81. Kosmahl M, Seada LS, Janig U, Harms D, Klöppel G. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. *Virchows Arch* 436: 473-80; 2000.
82. Kosmahl M, Peters K, Anlauf M, Sipos B, Pauser U, Luttges J, Klöppel G. Solid pseudopapillary neoplasms. Enigmatic entity with female preponderance. *Pathologe* 26 (1): 41-5; 2005.
83. Kuo Tseng-Tong, Su Ih-Jen, Chien Chung-Ho. Solid and Papillary Neoplasm of the Pancreas: Report of three cases from Taiwan. *Cancer* 54: 1469-74; 1984.
84. Ladanyi M, Mulay S, Arseneau J, Bettez P. Estrogen and progesterone receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas. With immunohistochemical and ultrastructural observations. *Cancer* 60: 1604-11; 1987.

-
85. 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 J Surg* 23: 1045-50; 1999.
86. Lee DH, Yi BH, Lim JW, Ko YT. Sonographic findings of solid papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Ultrasound Med* 20 (11): 1229-32; 2001.
87. Lee JK, Tyan YS. Detection of a solid pseudopapillary tumor of the pancreas with F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 30 (3): 187-8; 2005.
88. Lee SE, Jang JY, Hwang DW, Park KW, Kim SW. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. *Arch Surg* 143 (12): 1218-21; 2008.
89. Levy MJ, Clain JE. Evaluation and management of cystic pancreatic tumors: emphasis on the role of EUS FNA. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 639-53; 2004.
90. Lieber MR, Lack EE, Roberts, et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: an ultrastructural and immunocytochemical study of six cases. *Am J Surg Pathol* 11: 85-93; 1987.
91. Machado MC, da Cunha JE, Bacchella T, Jukemura J, Penteado S, Zerbini MC. Frantz tumor (papillary epithelial and cystic neoplasm of the páncreas). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 48: 29-34; 1993.
92. Maffuz A, Bustamante FdeT, Silva JA, Torres-Vargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumour of the pancreas. *Lancet Oncol* 6: 185-6; 2005.
93. Mandrekar SR, Pinto RG, Patil R, Vernekar J, Palyekar S, Nadkarni N. Solid and papillary neoplasm of the pancreas. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 41 (6): 1823-7; 1997.
94. Mancini GJ, Dudrick PS, Grindstaff AD, Bell JL. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: two cases in male patients. *Am Surg* 1: 29-31; 2004.

95. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: a pancreatic embryonic tumor? Studies of the three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery* 118: 821-8; 1995.
96. Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. Solid Pseudopapillary tumor of the Pancreas: A Surgical Enigma? *Ann Surg Oncol* 9: 35-40; 2002.
97. Martínez-Peñuela A, Echeveste J, Toledo G, Lozano MD, Sola I. Tumor sólido pseudopapilar de páncreas simulador de pseudoquiste pancreático: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* 39 (3): 184-9; 2006.
98. Matsunou H, Konishi F. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy in nine cases. *Cancer* 65: 283-91; 1990.
99. Matsunou H, Konishi F, Yamamichi N. Solid, infiltrating variety of papillary cystic neoplasm of the pancreas. *Cancer* 65: 2747-57; 1990.
100. Mergener SE, Detweiler L, Traverso LW. Solid pseudopapillary Tumor of the Páncreas: Diagnosis by EUS-Guided Fine-Needle Aspiration. *Endoscopy* 35: 1083-4; 2003.
101. Merkle E, Kolokythas O, Siech M, Aschoff AJ. Radiologisch-pathologische Konferenz: Papillär-zistischer Tumor des Pankreas. *Röntgenpraxis* 49: 35-6; 1996.
102. Meshikhes Abdul-Wahed N, Atassi Ramez. Pancreatic Pseudopapillary Tumor un a Male Child. *JOP* 5 (6): 505-11; 2004.
103. Meyer S, Aliani S, Graf N, Bonkhoff H, Schneider G, Reinhard H. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas in a 9-year-old-girl. *Klin Pediatr* 214: 316-8; 2002.
104. Miettinen M, Partanen S, Fraki O, et al. Papillary cystic tumor of pancreas, an analysis of celular differentiation by electron microscopy and inmunohistochemical. *Am J Surg Pathol* 11: 865-85; 1987.
105. Min Kin S, Sun CD, Park KC, Kim HG, Lee WJ, Choi SH. Accumulation of beta – catenin protein, mutations in exon–3 of the beta–catenin gene and a loss of heterozygocity of 5q22 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Surg Oncol* 94 (5): 418 –25; 2006.

106. Moholkar S, Sebire NJ, Roebuck DJ. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: radiological-pathological correlation. *Pediatr Radiol* 35: 819-22; 2005.
107. Morohoshi T, Held G, Klöppel G 1983. Exocrine pancreatic tumors and their histological classification. A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. *Histopathology* 7: 645-61; 1983.
108. Morohoshi T, Kanda M, Horie A, et al. Immunocytochemical markers uncommon pancreatic tumors: acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid cystic (papillary-cystic tumor). *Cancer* 59: 739-47; 1987.
109. Mukai K, Grotting JC, Greider MH, Rosai J. Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol* 6: 387-99; 1982.
110. Müller-Hocker J, Zietz CH, Sendelhofert A. Deregulated expression of cell cycle-associated proteins in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Mod Pathol* 14 (2): 47-53; 2001.
111. Nadler EP, Novikov A, Landzberg BR, Pochapin MB, Centeno B, Fahey TJ, Spigland N. The use of endoscopic ultrasound tumors in the diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas in children. *J Pediatr surg* 37: 1370-3; 2002.
112. Naresh KN, Borges AM, Chinoy RF, Soman CS, Krishnamurthy SC. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. Diagnosis by fine needle aspiration cytology in four cases. *Acta Cytol* 45 (5): 899-901; 2001.
113. Nishihara Kazuyoshi, Nagoshi Makoto, Tsuneyoshi Masazumi, Yamaguchi Koji, Hayashi Itsuro. Papillary Cystic Tumors of the Páncreas: Assessment of their Malignant Potential. *Cancer* 71: 82-92; 1993.
114. Nishimori I, Kohsaki T, Tochika N, Takeuchi T, Minakuchi T, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K, Onishi S. Non-cystic solid-pseudopapillary tumor of the pancreas showing nuclear accumulation and activating gene mutation of beta-catenin. *Pathol Int* 56 (11): 707-11; 2006.

115. Ohashi K, Nakajima Y, Hisanaga M, Nakano H, Tsutsumi M, Kondoh S, Konishi Y. A solid and papillary (solid cystic) tumor of the pancreas occurring in a 36-year-old man. *Surg Today* 23: 551-5; 1993.
116. Ohtomo K, Furui S, Onoue M, Okada Y, Kusano S, Shiga J, Suda K. Solid and Papillary Epithelial Neoplasm of the Pancreas: MR Imaging and Pathologic Correlation. *Radiology* 183: 567-70; 1992.
117. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Review of 718 Patients Reported in English Literature. *J Am Coll Surg* 200 (6): 965-72; 2005.
118. Pelosi G, Lannucci A, Zamboni G, et al. Solid and cystic papillary neoplasm the pancreas: a clinico-cytopathologic and immunohistochemical study of five cases diagnoses by fine needle aspiration cytology and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 13: 233-46; 1995.
119. Peng CH, Cheng DF, Zhou GW, Yang WP, Lei RQ, Jin XL, Yuan F, Chen L, Zhang SD, Li HW. The surgical treatment of the solid – pseudopapillary tumor of pancreas: report of 21 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 43 (3): 145-8; 2005.
120. Pettinato G, Di Vizio D, Manivel JC, Pambuccian SE, Somma P, Insabato L. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a neoplasm with distinct and highly characteristic cytological features. *Diagn Cytopathol* 27 (6): 325-34; 2002.
121. Pezzolla F, Lorusso D, Caruso ML, Demma I. Solid - pseudopapillary tumor of the pancreas. *Anticancer Res* 22: 1807-12; 2002.
122. Podevin J, Tribu S, Mirale E, Le Borgne J. Tumeurs pseudopapillaires et solides du pancreas: 'a propos de cinq cas et revue de la littérature. *Ann Chir* 128: 543-8; 2003.
123. Potrc S, Kavalar R, Ivanecz A, Gadzijev Em. Acute presentation of the solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Wien Klin Wochenschr* 116 Suppl 2: 100-3; 2004.
124. Rebhandl W, Felberbauer F, Puig S, Paya K, Hochschorner S, Barlan M, Horcher E. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature. *J Surg Oncol* 76: 289-96; 2001.

125. Rinderknecht H, Go VL, Gardner JD, Brooks FP, Lebenthal E, Di Magno EP, Scheele GA. The exocrine pancreas: biology, pathobiology, and disease. New York: Raven Press, pp.163-83; 1986.
126. Robbins CK. Patología Estructural y Funcional. Neoplasia. Insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento: genes de supresión tumoral, ed 7°. Elsevier, España, Capítulo 7, pp. 304-9; 2005.
127. Robbins CK. Patología Estructural y Funcional. El Páncreas. Carcinoma de Páncreas. Tumor Sólido Pseudopapilar, ed 7°. Elsevier, España, Capítulo 19, pp. 952; 2005.
128. Romero Rojas AE, Berdasco FM, Ospina Lugo JE, Restrepo Escobar LI, Klausz de Escorcia E, Messa Botero OA. Neoplasia sólida pseudopapilar del páncreas. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de cinco casos. Rev. Colomb Cancerol 11 (2): 101-11; 2007.
129. Rosai J. Surgical Pathology Pancreas and Ampullary region. Papillary and Solid epithelial neoplasm, ed 8°. St. Louis, Mosby, Vol 1, Chapter 15, pp. 988-9; 1996.
130. Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology. Pancreas and Ampullary region. Solid-pseudopapillary tumor, ed 9°. St. Louis, Mosby, Vol 1, Chapter 15, pp. 1082-3; 2004.
131. Rustin RB, Broughan TA, Hermann RE, Grunfest-Broniatowsky SF, Petras RE, Hart WR. Papillary cystic epithelial neoplasm of the pancreas. A clinical study of four cases. Arch Surg 121: 1073-6; 1986.
132. Saiura A, Umekita M, Matsui Y, Maeshiro T, Miyamoto S, Kitamura M, Wakikawa A. Successful surgical resection of solid cystic tumor of the pancreas with multiple liver metastases and a tumor thrombus in the portal vein. Hepatogastroenterology 47: 887-9; 2000.
133. Sakagami J, Kataoka K, Sogame Y, Tai A, Ojima T, Kanemitsu D, Takada R, Ito R, Motoyoshi t, Yasuda H, Mitsufuji S, Okanoue T . Solid Pseudopapillary Tumor as a Possible Cause of Acute Pancreatitis. JOP 5: 348-52; 2004.
134. Samar ME, Ávila RE, Ruiz E. Edic. 2. Técnicas Histológicas: Fundamentos y Aplicaciones. Córdoba. Argentina. Seis C Impresiones, p. 16; 2004.

135. Sanfey H, Mendelsohn G, Cameron JL. Solid and papillary neoplasm of the pancreas. A potentially curable surgical lesion. *Ann Surg* 197; 272-5; 1983.
136. Santini D, Poli F, Lega S. Solid–Papillary Tumors of the Pancreas: Histopathology. *JOP* 7: 131-6; 2006.
137. Schussler MH, Skoudy A, Ramaekers F, Real FX. Intermediate filaments as differentiation markers of normal pancreas and pancreas cancer. *Am J Pathol* 140: 559-68; 1992.
138. Serra S, Salahshor S, Fagih M, Niakosari F, Radhi JM, Chetty R. Nuclear Expression of E–Cadherina in Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas. *JOP* 8 (3): 296-303; 2007.
139. Siquini W, Marmorale C, Guercioni G, Stortoni P, Bearzi I, Fianchini A, Landia E. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas. A report of the 3 casos and review of the literature. *Chir Ital* 58 (2): 235-45; 2006.
140. Sirvent N, Monpoux F, Varini JP, Bornet P, Tommasi C, Menneguz C, Mariani R. Cystic papillary tumor of the pancreas: a rare etiology of abdominal mass in children. *Arch Pediatr* 5: 637-40; 1998.
141. Slidell MB, Schmidt EF, Jha RC, Rossi CT, Becker TE, Guzzetta PC. Solid pseudopapillary tumor in a pancreatic rest of the jejunum. *J Pediatr Surg* 44 (4): 25-7; 2009.
142. Smith ME, Pignatelli M. The molecular histology of neoplasia: the role of the cadherin/catenin complex. *Histopathology* 31: 107-11; 1997.
143. Snajdauf J, Pycha K, Rygl M, Kocmichova B, Kodet R, Koutecky J, Cumlivska E. Papillary cystic and solid tumor of the pancreas, surgical therapy with the use od CUSA, and review of the pediatric literature. *Eur J Pediatr Surg* 9: 416-9; 1999.
144. Sokolova IN, Perevoshchikov AG, Chistiakova OV, Ovchinnikov LS. Papillary epithelial tumors of the pancreas. *Arkh Patol* 57 (5): 53-7; 1995.
145. Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the Pancreas. The Normal Pancreas. Adult Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 20. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C.; 8-21; 1997.

146. Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the Pancreas. Solid-Pseudopapillary Tumor. Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 20. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C.; 120-131; 1997.
147. Soudack M, Ben-Nun A, Malkin L, Hashmonai M. Solid and papillary pancreatic neoplasm. Harefauh 138: 105-7; 2000.
148. Stenberg S. Diagnostic Surgical Pathology. Gruber-Frantz tumor, Third edition, Edit Lippincott Williams & Wilkins. Vol 2, Chapter 35, pp. 1495-6; 1999.
149. Stömmer P, Kraus J, Stolte M, et al. Solid and cystic pancreatic tumors, clinical, histochemical and electron microscopic features in ten cases. Cancer 67: 1635-41; 1991.
150. Strauss JF, Hirsch VJ, Rubey CN, Pollock M. Resection of a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas following treatment with cis-platinum and 5-fluorouracil: a case report. Med Pediatr Oncol 21 (5): 365-7; 1993.
151. Sun CD, Lee WJ, Choi JS, Oh JT, Choi SH. Solid-pseudopapillary tumours of the pancreas: 14 years experience. ANZ J Surg 75 (8): 684-9; 2005.
152. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, et al. Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. Cancer Res 61: 8401-4; 2001.
153. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, et al. Significance of aberrant (cytoplasmic/nuclear) expression of beta-catenin in pancreatoblastoma. J Pathol 199: 185-90; 2003.
154. Tang LH, Aydin H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically Aggressive Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: A Report of Two Cases With Components of Undifferentiated Carcinoma and a Comparative Clinicopathologic Analysis of 34 Conventional Cases. Am J Surg Pathol 29 (4): 512-9; 2005.
155. Targarona J, Poggi L, Garatea R, Romero C, Rosamedina JL, Lora A, Beltrán J, Rotta C, Montoya E. Tumores Sólidos Pseudopapilares de Páncreas: reporte de 7 casos y revisión de la Literatura. Rev Gastroenterol Perú 27 (2): 185-90; 2007.

-
156. Tiemann K, Kosmahl M, Ohlendorf J, Krams M, Klöppel G. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas are associated with FLI-1 expression, but not EWS/ FLI-1 traslocation. *Modern Pathology* 1- 5; 2006.
157. Tiemann K, Heitling U, Kosmahl M, Klöppel G. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas show an interruption of the Wnt-signaling pathway and express gene products of 11q. *Modern Pathology* 1-6; 2007.
158. Tilger A. Beitrag zur pathologischen Anatomie und Aetiologie der pankreas-cysten. *Arch Pathol Anat physiol Klin Med* 137: 348-75; 1894.
159. Todani T, Shimada K, Watanabe Y, et al. Frant'z tumor: a papillary and cystic tumor of pancreas in girls. *J Pediatr Surg* 23: 116-21; 1988.
160. Tomioka T, Inove K, Yamamoto T, et al. Solid and cystic tumor of the pancreas occurring without cist formation in male. *Int J Pancreatol* 14: 195-200; 1993.
161. Tomsova M, Ryska A, Podhola M, Pohnetalova D. Solid and papillary epithelial tumor of the pancreas: cytologic and histologic features. *Cesk Patol* 38 (4): 178-82; 2002.
162. Ulasan S, Bal N, Kizilkilic O, Bolat F, Yildirim T, Niron EA. Case report: solid-pseudopapillary tumour of the pancreas associated with dorsal agenesis. *Br J Radiol* 78 (929): 441-3; 2005.
163. Uzquiano MC, Kuruvilla S, Fisher Cp, Liu J, Krishnamurthy S, Adler DG. An Unusual Solid Tumor Pseudopapillary Tumor of the Pancreas. *Ovid: Uzquiano: Pancreas* 33 (1): 103-4; 2006.
164. Vincent PJ, Nagpal BM, Singh P, Harjai MM, Nagi GS, Satyanarayana S. Gruber – Frantz Tumour. *MJAFI* 59: 355-7; 2003.
165. Von Herbay A, Sieg B, Otto HF. Solid-cystic tumor of the páncreas: An endocrine neoplasm? *Virchows Arch* 416: 535-8;1990.
166. Wada K. p16 and p53 gene alterations and accumulations in the malignant evolution of Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 76-85; 2002.

167. Wang K, Lu AP, Hao CY, Xing BC, Huang XF, Gao F, Ji JF. Clinicopathological features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. . Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 28 (3) : 418-20; 2006.
168. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. Ann Surg 212 (4): 432-43; 1990.
169. Wegelin C. Zur genese und Einteilung der Pankreas-zisten. Ver Dtsch Pathol Ges 169-73; 1921.
170. West WM, Brady-West D. Solid and papillary epithelial neoplasm. Ultrasound and CT features of an unusual pancreatic tumour. West Indian Med J 49 (1): 59-60; 2000.
171. Wilson MB, Adams DB, Garen PD, et al. Aspiration cytologic, ultrastructural and DNA cytometric finding of solid and papillary tumor of pancreas. Cancer 69: 2235-43; 1992.
172. Willert K, Jones KA. Wnt signaling: is the party in the nucleus? Genes Dev 20: 1394-404; 2006.
173. Wyingaarden JB, Smith LIH. Tratado de Medicina Interna de Cecil. Enfermedades Gastrointestinales. Carcinoma del Páncreas, ed 17°. España, Interamericana, Vol 1, Parte XI, pp. 865-8; 1986.
174. Yagihashi S, Sato I, Kaimori M, Matsamoto J, Nagai K. Papillary and cystic tumor of the pancreas. Two cases indistinguishable from islet cell tumor. Cancer 54: 739-47; 1998.
175. Yang YJ, Chen JS, Chen CJ, Lin PW, Chang KC, Tzeng CC. Papillary cystic tumor of the pancreas in children. Scand J Gastroenterol 31: 1223-7; 1996.
176. Yoon DY, Hines OJ, Bilchick AJ, Lewin K, Cortina G, Reber HA 2001. Solid and Papillary Neoplasms of the Pancreas: Aggressive Resection for Cure. The American Surgeon 67: 1195-9; 2001.
177. Zamboni G, Bonetti F, Scarpa A, et al. Expression of progesterona receptors in solid cystic tumor of the pancreas. A clinicopathological and inmunohistochemical study of ten cases. Virchow Arch 423: 425-31; 1993.

178. Zhang H, Liang TB, Wang WL, Shen Y, Ren GP, Zheng SS. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 5 (3): 454-8; 2006.
179. Zhao YP, Hu Y, Liao Q, Dai MH, Wu WW, Cai LX, Zhu Y. The diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumor of pancreas. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1; 43 (1): 53-5; 2005.
180. Zhou H, Cheng W, Lam KY, Chan GC, Khong PL, Tam PK. Solid-cystic papillary tumor of the pancreas in children. *Pediatr Surg Int* 17(8): 614-20; 2001.
181. Zinner MJ, Shurbaji MS, Cameron JL. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas. *Surgery* 108 (3): 475-80; 1990.

ANEXOS

ABREVIATURAS

ABC: complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa

A : (alfa) células productoras de glucagón

AFIP: (Armed Forces Institute of Pathology): Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas

AFP: Alfa feto proteína

B: (beta) células productoras de insulina

CEA: antígeno carcinoembrionario

c.g.a.: campo de gran aumento

cm: centímetro

D: (delta) células productoras de somatostatina

DPC: duodenopancreatectomía cefálica

ENE: enolasa neuronal específica

FI: filamento Intermedio

g: gramo

H-E: Hematoxilina-Eosina

IHQ: Inmunohistoquímica

KPBS: solución salina de potasio y fosfato bufferado

LOH: pérdida de heterocigocidad

ME: microscopía electrónica

MO: microscopía óptica

mm: milímetro

mL: mililitro

nm: nanómetro

NEPS: neoplasia epitelial papilar y sólida

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: punción aspiración con aguja fina

P.A.S.: ácido peryódico de Schiff

PC: pancreatometomía central

PET: tomografía por emisión de positrones

pH: símbolo que indica la concentración de iones hidronio, presentes en una disolución

PI: pancreatometomía izquierda

PM: peso molecular

PP: células productoras de polipéptido pancreático

RER: retículo endoplásmico rugoso

RM: resonancia magnética

Rx: radiografía

TC: tomografía computada

TSP: tumor sólido pseudopapilar

GLOSARIO

Alelos: son las formas alternativas del programa de un gen.

Aneuploide: célula que posee un complemento cromosómico que no es múltiplo exacto del número haploide (23 cromosomas).

Anticuerpo: también conocido como inmunoglobulinas. Son glucoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse en forma soluble en la sangre o en otros fluidos corporales. Son empleados para identificar y neutralizar elementos extraños.

Antígeno: toda sustancia capaz de desencadenar una respuesta inmune.

APC: gen supresor tumoral implicado en la aparición de Adenomas y Pólipos de colon.

β -catenina: es una proteína estructural que forma parte de las uniones entre células epiteliales vecinas.

CA 19-9 : antígeno utilizado para la inmunomarcación de los Tumores de páncreas.

Cadherinas: son una familia de moléculas de adhesión celular esenciales para la preservación de la integridad tisular, morfogénesis y reconocimiento célula-célula. Los miembros de esta familia se denominan de acuerdo al tejido de origen, ej: E-cadherina en células epiteliales.

Citometría de flujo: Técnica que permite medir en forma rápida y cuantitativa varias características de cada célula, como antígenos de membrana y el contenido de ADN de las células tumorales.

Estadio: indica progresión de una neoplasia. Se basa principalmente, en el tamaño de la lesión primaria, la extensión a los ganglios regionales y la presencia o ausencia de metástasis hematógenas.

Exón: Secuencia de bases nitrogenadas, dentro de un gen, que contiene información genética codificante. Están separados por secuencias no codificantes (intrones).

Fucsina: Tinte natural de naturaleza lipídica. Es la materia prima para el colorante clorhidrato de rosalina. Se la conoce, también, como Magenta o “Rojo anilina”, Roseína y Rubina. Permite demostrar carbohidratos en el tejido. Es la base de formación del reactivo de Schiff.

Gen: unidad básica de la herencia.

Glutaraldehído bufferado: Fijador esencial para microscopía electrónica.

Grado: indica el nivel de diferenciación de las células tumorales y el número de mitosis como supuestos correlatos de la agresividad de una neoplasia.

Heterocigoto: individuo que presenta genes alélicos diferentes.

Homocigoto: Individuo que presenta genes alélicos iguales.

Inmunohistoquímica: combinación de técnicas anatómicas, inmunológicas y bioquímicas que tienen como objetivo unir la sensibilidad y especificidad de la interacción Antígeno (Ag) – Anticuerpo (Ac) con la habilidad de visualizar inmunoreactividad en tejidos o células por medio de la microscopía óptica.

Locus: localización de un gen dentro de un cromosoma.

Microscopía electrónica: estudio que utiliza electrones en vez de luz visible para irradiar imágenes amplificadas de objetos que tienen emisiones de onda más pequeñas que las longitudes de onda de la luz visible, aumentando su velocidad.

Mutación genética: cambios permanentes del ADN

Necrosis: muerte celular. Son los cambios morfológicos que suceden a la muerte celular, derivados en gran parte por la degradación progresiva de las enzimas sobre la célula letalmente lesionada.

Osmiofilicos: tiene afinidad por el ácido ósmico.

Papila: tallo de estroma fibrovascular, revestido por varias capas de células.

Proteína S-100: una proteína ácida soluble. Marcador de elección para células de origen neuroectodérmico.

Pseudopapila: imagen proporcionada por células monomorfas que rodean delicados tallos de estroma que a su vez engloban finos vasos, y se proyectan a la luz de áreas pseudoquísticas (no tienen epitelio de revestimiento).

p53: El gen p53, también llamado “guardián del genoma” se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17 p 13) y codifica un factor de transcripción proteico nuclear de 53 Kda, de ahí su nombre. Es un gen supresor tumoral.

Stem cell: célula madre.

Tumor borderline: neoplasia de bajo grado de malignidad.

WNT: señalización WNT (Wingless, son genes originalmente identificados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* e *Int*, genes identificados en tumores mamarios virales del ratón), forman un grupo de proteínas que tienen un papel fundamental en el control del destino celular, la adhesión y la polaridad de la célula durante el desarrollo embrionario.

BIOGRAFÍA:



Figura 31: Virginia Kneeland Frantz.

Virginia Kneeland nació en la ciudad de Nueva York el 13 de noviembre de 1896.

Virginia Kneeland tuvo una excelente educación secundaria en el Colegio Brearly School en la ciudad de Nueva York y posteriormente asistió a la Facultad Bryn Mawr donde se especializó en Química, siendo en 1918 la primera de su clase en graduarse (23).

El decano de la Facultad Bryn Mawr, M. Carey Thomas, aconsejó a Virginia Kneeland dedicarse a la Medicina. Estudió en la Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad de Columbia. Esta Universidad había comenzado a admitir mujeres el año anterior, ya que el número de estudiantes masculinos había disminuído debido a la guerra. Kneeland, fue entonces una de las cinco mujeres que conformaban una clase de setenta y cuatro estudiantes.

En 1920, Virginia Kneeland se casó con su compañero de estudio Angus Macdonald Frantz. Se graduó en 1922, siendo la segunda en hacerlo de su clase, e ingresó al Hospital Presbiteriano como pasante de cirugía. Ella fue la primera mujer pasante de cirugía en un Hospital afiliado a la Universidad de Columbia. En 1924 Virginia se convirtió en Asistente de Cirugía del área de pacientes ambulatorios.

Virginia Kneeland dejó su cargo médico como asistente de Cirugía en 1927 para trabajar en el Laboratorio de Patología Quirúrgica del Hospital Presbiteriano donde estudió la Patología Tumoral de Páncreas, de la Mama y de la Glándula Tiroides. En 1935, Virginia Kneeland, conjuntamente con el cirujano Allen O. Whipple, fue la primera en describir la secreción de insulina de los tumores pancreáticos. Fue también la primera en probar la efectividad del yodo radioactivo en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma metastásico de tiroides.

En 1959, Virginia Kneeland escribió sobre los tumores del páncreas para la edición de “Armed Forces Atlas of Tumor Pathology” ; documento escrito que pronto se convirtió en el texto oficial de la materia .

Desde 1924 a 1962 Virginia Kneeland dio clases de Cirugía en el segundo año de Medicina en la Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad de Columbia, convirtiéndose posteriormente en profesora de la Cátedra de Cirugía en 1951. Fue una profesora dedicada a la enseñanza que enfatizaba el aprendizaje a través del experimento. Virginia Kneeland siguió el ejemplo de su mentor el Dr. William C. Clarke del Laboratorio de Patología Quirúrgica del Hospital Presbiteriano y promovió el método Socrático de Enseñanza.

En 1941 Virginia Kneeland y su colega el Dr. Harold Harvey publicaron un libro basado en este método de enseñanza. Este libro fue utilizado en numerosas Facultades de Medicina y se vieron en la necesidad de republicar tres ediciones más.

En el año de su fallecimiento (1967) su colega, otorga a la Dra. Virginia Kneeland de Frantz la Medalla de Plata Bicentenario en reconocimiento a sus contribuciones en la educación médica y a su talento para enseñar.

Su retiro, en el año 1962, no disminuyó su interés ni mucho menos modificó sus actividades los tres años siguientes en los que ella se dedicó a dar conferencias. Sólo su enfermedad avanzada hizo que ella las dejara.

Con su fallecimiento comienza el final de una época de transición notable en el departamento y en la facultad, pero los principios que ella ejemplificó continuarán en aquellos que trabajaron con ella y en los cientos de doctores a los que ella enseñó.

Se recuerda a la Dra. Virginia Kneeland de Frantz como una patóloga quirúrgica y como una profesora innovadora. Su trabajo tanto en el laboratorio, como en el aula fue merecedor de numerosos premios.

A fines de la década de 1920 y comienzo de los 30 la Dra. Virginia Kneeland de Frantz realizó una serie de descubrimientos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de los tumores pancreáticos, de tiroides y tumores de mama.