

Tumor Sólido Pseudopapilar de Páncreas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Milagros Abad Licham*; Juvenal Sanchez Lihon*; Juan Celis Zapata**

RESUMEN:

Objetivo: Determinar en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) la frecuencia del tumor sólido pseudo-papilar de páncreas (TSP) e identificar sus características clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal de 28 casos de TSP, que contaban con historia clínica, láminas y tacos de parafina para la revisión y estudio inmunohistoquímico. Se utilizó la técnica de Tissue Microarray y el método avidina-biotina. Las determinaciones estadísticas se hicieron con el programa SPSS 13.0.

RESULTADOS: El TSP representa el 3.7% de las neoplasias pancreáticas en el INEN. 24 pacientes fueron mujeres (85.7%) y 4 varones (14.3%) con una edad promedio de 25.61 años. Clínicamente el 50% presentó dolor abdominal. No existió ningún valor anormal de Ca 19-9. Se encontraron dos casos de metástasis, uno de ellos falleció. El tamaño tumoral promedio fue 10.0 cm. y la localización más frecuente la cabeza de páncreas. Histológicamente es una neoplasia de patrón monomorfo, que presenta pseudopapilas, rosetas, cristales de colesterol, esclerosis y calcificación. La infiltración vascular, perineural, mitosis y atipia nuclear se presentaron en los casos de malignidad. Inmunohistoquímicamente la mayoría fueron vimentina y progesterona positivos

CONCLUSIONES: El TSP es un tumor raro con características clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas definidas. Es menos agresivo que otros tumores pancreáticos, sin embargo su comportamiento incierto exige seguimiento

PALABRAS CLAVE: páncreas, tumor sólido papilar

Rev. Gastroenterol. Perú; 2008; 28-4: 356-361

SUMMARY:

OBJECTIVE: To determine the frequency of pancreas solid-pseudopapillary tumor (SPT) and to describe its clinical, pathological and immunohistochemical features in the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN)

MATERIAL AND METHODS: Cross-sectional, Retrospective and Descriptive study of 28 SPT cases with clinic history, slides and paraffin blocks for the revision and immunohistochemical examination. Tissue Microarray technique was used and avidin-biotin method in the necessary cases. The statistical processing was made with SPSS 13.0 program.

RESULTS: The SPT accounts for 3.7% of pancreatic tumors in the INEN. 24 patients were female (85.7%) and 4 male (14.3%) with average age 25.61 years old. Clinically 50% displayed abdominal pain. There was no Ca 19-9 abnormal value. Two metastasis cases were found, one of them died. The average tumor size was 10.0 cm. and the most frequent location was the head of the pancreas. Histologically is a monomorphic pattern neoplasia, that displays pseudopapillae, rosettes, cholesterol crystals, sclerosis and calcification. The vascular infiltration, perineural, mitosis and nuclear atypia appeared in malignant cases. Immunohistochemically were vimentin and progesterone positive in the most cases

CONCLUSIONS: SPT is uncommon tumor with clinical, pathological and immunohistochemical defined features. It is less aggressive than other pancreatic tumors, nevertheless its uncertain behavior demands follow up.

KEY WORDS: pancreas, solid-pseudopapillary tumor.

* Departamentos de Patología Oncológica

** Cirugía Oncológica Abdominal

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el interés en estudiar la patología de páncreas se ha incrementado considerablemente, con énfasis en las variantes raras, una de ellas el Tumor Sólido Pseudopapilar de Páncreas (TSP);^(1,2) que hasta la década de los noventa fue subdiagnosticado y clasificado dentro de otros tipos histológicos como tumores de los islotes, cistoadenomas o adenocarcinomas.^(3,4,5,6) Esta neoplasia fue descrita por primera vez en 1959 y ha recibido diversas denominaciones, como tumor de Frantz Gruber, neoplasia papilar quística o neoplasia papilar sólida quística, en alusión a sus dos elementos histológicos más importantes: las áreas sólidas y pseudopapilares.⁽³⁾ Ocurre preferentemente en mujeres jóvenes, la mayoría asintomáticas⁽⁴⁾ y es un tumor de baja agresividad, conducta indolente, cuyo linaje celular aún no ha sido aclarado, habiéndose propuesto un probable origen acinar, ductal, endocrino o gonadal embrionario⁽⁵⁾.

La importancia del diagnóstico correcto está en el mejor pronóstico que tienen frente a los adenocarcinomas y el alta tasa de curación sólo con resección quirúrgica.^(4,5)

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es el centro de referencia oncológico más importante del país, con la mayor casuística de neoplasias pancreáticas. Sin embargo, siguiendo la tendencia mundial, y antes de su incorporación a la Clasificación de Tumores Pancreáticos de la Organización Mundial de la Salud, el TSP estuvo englobado dentro del grupo de los Tumores de los Islotes.

Este estudio está diseñado para reclasificar y determinar la frecuencia real de presentación del TSP en el instituto y conocer retrospectivamente sus características clínico-patológicas y comportamiento biológico, de tal manera que nos familiaricemos con ella para una toma correcta y oportuna de decisiones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

De 756 historias clínicas registradas de tumores malignos de páncreas en el Departamento de Estadística del INEN, desde el año 1952 hasta el 2006 se revisan las correspondientes a Tumor Sólido Pseudopapilar de Páncreas (TSP). Se consignan los datos clínicos. Se hace el estudio anatomopatológico que incluye cortes y láminas procesadas con Hematoxilina-Eosina identificándose los patrones morfológicos consistentes con TSP siguiendo los criterios establecidos por la OMS. Se revisaron las láminas de inmunohistoquímica y se completó el estudio en los casos que ameritaban, aplicando un panel básico de cuatro marcadores: Queratina, Sinaptofisina, Vimentina, y Progesterona. Con este fin se seleccionaron las láminas y tacos más representativos, y se aplicó la Técnica de Tissue Microarray. El análisis de Inmunohistoquímica se hizo en cortes de 4 micras, aplicando el método Streptavidina-biotin peroxidasa (LSAB-2) DAKO, usando diamino benzidina tetrahidrocloreto como sustrato de la peroxidasa, con sus respectivos controles.

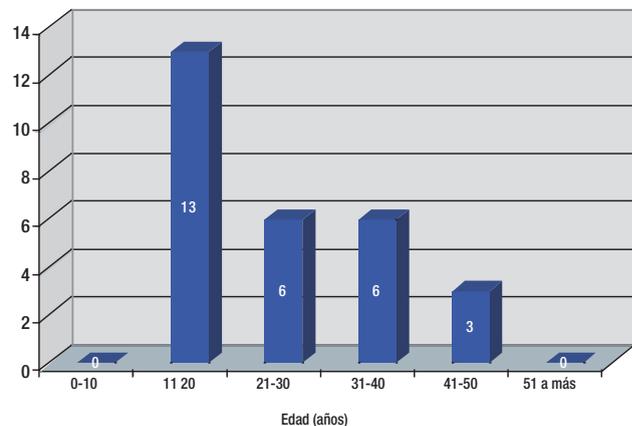
RESULTADOS

Encontramos 28 casos de Tumor Sólido Papilar de Páncreas; que representan el 3.70% del total de tumores malignos del páncreas. 24 fueron mujeres (85.7%) y 4 varones (14.3%), estableciéndose una relación de de 6:1 a favor del sexo femenino.

El promedio de edad fue 25.61 años, con un rango entre 12 y 48 años (Fig. 1). Es de destacar que el paciente más joven de esta serie fue varón. Con respecto a la procedencia; 13 provenían de Lima, 1 de Lambayeque, 1 de Ica y el resto de la sierra peruana (Ancash, Huancavelica, Puno, Cuzco, Arequipa, Apurímac, Junín; Huanuco, Ucayali). Con 4 casos sin determinación de su procedencia.

Promedio	25.61
Mediana	22.00
DS±	10.734
Edad Mínima	12
Edad Máxima	48
Mayor Grupo Etáreo	11- 20 (46.43%)

FIGUR 1: TUMOR SÓLIDO PAPILAR DE PANCREAS: DISTRIBUCIÓN POR EDAD



El tiempo de enfermedad promedio fue 8.41 meses, con una mediana de 5.0 y un rango entre 1 y 36 meses (DS ± 9.142). Clínicamente el 50% de pacientes tuvieron dolor abdominal, 25% masa abdominal, 11% síntomas dispépticos (nauseas, vómitos), 3.5% coluria, y 3.5% fiebre. Hubo un caso post trauma abdominal y un diagnóstico ecográfico incidental. El 50% refirió pérdida de peso, el mismo que no se pudo cuantificar por ser un dato subjetivo, extraído de la historia clínica. 17 pacientes (60.71%) no presentaron patología asociada. En el grupo restante hay que destacar los dos casos de coledocistitis, uno de obesidad y uno de tuberculosis pulmonar. La menarquía en las mujeres fue en promedio a los 12.78 años (rango 9 – 16 DS ± 1.74) No se encontró ninguna usuaria de anticonceptivos orales. Sólo 14 pacientes tuvieron dosaje de Ca 19-9; seis de ellos (42.9%) en valores no detectables. El promedio de concentración fue 3.30 U/ml. (Rango 0- 22 DS ± 6.093).

Desde el punto de vista patológico; el tamaño promedio del tumor fue 10.00 cm., con una mediana de 7.6 y un rango entre 4 y 20 cm. (DS \pm 5.75). La localización más frecuente fue cabeza de páncreas con 10 casos, que equivale al 35.7% del total (Fig. 2). En el 100% de los casos fue un tumor único, de color pardo amarillento, aspecto sólido. Dos casos tuvieron bordes irregulares. La superficie de corte presentó áreas hemorrágicas en el 89.3%, necróticas en el 64.28, quísticas en el 25% y calcificadas en el 10.71%. Las características microscópicas más frecuentes fueron: monomorfismo celular y la formación de pseudopapilas y rosetas; en menor frecuencia se encontraron focos de esclerosis, calcificación y cristales de colesterol. 15 casos presentaron infiltración capsular; 03 vascular y 02 perineural. La presencia de mitosis y atipia nuclear se identificaron en dos pacientes. (tabla 1). En el estudio inmunohistoquímico, la inmunomarcación fue positiva en el 100% para progesterona, 70% para vimentina y en el 21% para queratina y sinaptosina. Ningún caso marcó para estrógenos (tabla 2)

FIGURA 2: TUMOR SÓLIDO PAPILAR DE PÁNCREAS: LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

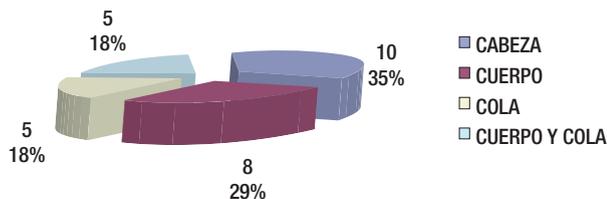


TABLA 1: TUMOR SÓLIDO PAPILAR DE PÁNCREAS: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS	N CASOS	%**
Monomorfismo*	19	67.9
Pseudopapilas	19	67.9
Infiltración capsular	15	53.6
Rosetas	12	42.8
Esclerosis	6	21.4
Cristales de colesterol	4	14.3
Calcificación	3	10.71
Infiltración vascular	3	10.71
Infiltración perineural	2	7.14
Atipia nuclear	2	7.14
Mitosis	2	7.14
Osificación	0	0
Necrobiosis	0	0

* Células uniformes de apariencia epitelioide, redondas, u ovals, con núcleo central, cromatina fina y sin actividad mitótica

** La Suma de todas las características supera el 100% pues algunas se duplican.

TABLA 2: TUMOR SÓLIDO PAPILAR DE PÁNCREAS: CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS	N CASOS	%
VIMENTINA	14/20	70%
PROGESTERONA	20/20	100%
QUERATINA	6/20	21.42
SINAPTOFISINA	6/20	21.42
OTROS:		
ESTROGENO	0/9	0%
CROMOGRANINA	1/9	11.1%
S-100	7/21	25%

Dos casos (7.14%) fueron malignos, los cuales correspondieron a mujeres de 46 y 29 años con invasión duodenal y metástasis hepática y ganglionar y sólo hepática respectivamente. Histológicamente en ellos se encontró atipia celular e invasión capsular, vascular y perineural (tabla 3)

TABLA 3: CARCINOMA SÓLIDO PAPILAR DE PÁNCREAS: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Tamaño	Localización	Invasión Capsular	Invasión vascular	Invasión perineural	Mitosis	Atipia	Necrobiosis	Metástasis
11.50 cm	Cabeza	Sí	Sí	Sí	< 5/10 CAP*	Sí	No	Hígado y ganglios
19.0 cm.	Cola	Sí	Sí	Sí	0	Sí	No	Hígado

*CAP: CAMPOS DE ALTO PODER

El tiempo promedio de seguimiento clínico, libre de enfermedad fue 35.39 meses, con una mortalidad de 3.57% (1 caso).

DISCUSIÓN

El tumor sólido pseudo-papilar de páncreas (TSP) es una neoplasia rara que en nuestro instituto representa el 3.7% del total de neoplasias pancreáticas, porcentaje discretamente superior a lo reportado en la literatura mundial (0.13 a 2.7%)^(1,2,3,4,5,6,7)

Fue descrito por primera vez por Frantz en 1959⁽³⁾. Desde entonces hasta la actualidad ha recibido diversas denominaciones.^(3,6) Recién en 1996, la Organización Mundial de la Salud definió sus características y la incluyó en la Clasificación Histológica Internacional de Tumores Pancreáticos Exócrinos.^(5,8) Antiguamente éstos casos eran diagnosticados como tumores de los islotes de Langherhans, por la morfología en algunos casos muy similar al TSP. El desarrollo de los últimos años de la inmunohistoquímica ha diferenciado a estos dos tipos de tumores.

Afecta en el 90% a mujeres jóvenes con una edad promedio de 35 años (rango entre 8 y 67 años), y una relación frente a los varones de 9.5: 1.^(9,10,11,12) Nuestra serie tiene resultados similares con un promedio de 25.61 años y una relación F: M de 6:1. El paciente de menor edad fue un varón de 12 años, uno de los más jóvenes de la literatura. Aunque la mayoría de éstos tumores tienen comportamiento benigno, con una larga tasa de supervivencia^(2,13,14) la mortalidad en este estudio fue 3.5% frente al 1.5% de la literatura⁽¹⁵⁾.

Clínicamente los pacientes presentaron dolor abdominal, masa palpable, dispepsia y coluria. En un caso la presentación fue posterior a un traumatismo abdominal. A pesar que la literatura refiere al diagnóstico incidental como la mayor forma de presentación, nosotros sólo tuvimos un paciente asintomático^(3,4,11,12). El mayor compromiso de mujeres jóvenes planteó su asociación con anticonceptivos orales y embarazo,^(7,16) datos negativos en este estudio. No se detectaron valores anormales de CA19-9, coincidiendo con la bibliografía^(10, 11),

Macroscópicamente el TSP es un tumor único, bien delimitado, que en promedio mide 10 cm. de diámetro, con un rango entre 4 y 20 cm.; aunque se han descrito tumores de 1.5 y 30 cm.^(2,3,5,12) Son de color pardo amarillento, consistencia blanda Fig. 3 cuya superficie de corte presenta áreas sólidas hemorrágicas, necróticas y quísticas.^(3,5,7,12,15) Compromete cualquier parte del páncreas, principalmente la cabeza. Fig. 4 Este dato difiere de la mayoría de revisiones en el que la cola es el lugar anatómico más afectado,⁽¹¹⁾

Microscópicamente son células uniformes de apariencia epitelioide, redondas, u ovals, con núcleo central y cromatina fina, sin actividad mitótica^(5,8,11) Se cree que la lesión es sólida en su origen, y conforme crece presenta cambios degenerativos, que le da un aspecto pseudopapilar o quístico.⁽⁷⁾ Fig. 5 El estroma es finamente vascularizado y se reconocen cristales de colesterol, histiocitos, calcificaciones^(5,6). No encontramos áreas de osificación descritas en otras publicaciones^(4,5,7,9,15). Sus rasgos histológicos bien definidos, la convierten en una neoplasia de fácil diagnóstico utilizando coloraciones habituales.

El TSP es una neoplasia de bajo potencial de malignidad.⁽⁵⁾ Sin embargo, según la OMS, la invasión vascular y perineural, y la infiltración del tejido pancreático adyacente son los criterios histológicos para catalogar a una lesión como carcinoma. Nishihara y col. agregaron la atipia nuclear, mitosis y necrobiosis como signos de agresividad^(17,18). El TSP maligno se ha descrito por Lam en el 15% y por Klimstra en el 10%^(4,13,14) En nuestra experiencia ésta ocurrió en el 7.14 % y con excepción de la necrobiosis presentó todas las características ya mencionadas. Discrepamos con las series que consideran que el sexo masculino y la edad adulta son parámetros de malignidad.^(4,10,11,12,15) Nuestros cuatro pacientes varones tuvieron características clínicas e histológicas convencionales. El sitio más común de metástasis es el hígado, seguido de ganglios linfáticos y el peritoneo^(18,19 20).

La histogénesis del TSP al igual que su perfil inmunohistoquímico es controversial^(6,7). Se ha descrito reactividad para marcadores epiteliales, mesenquimales e histiocíticos;

productos de secreción exócrina, y neuroendocrina en cantidades variables.^(1,5,17,20,21,22,23,24) De todos estos marcadores, los de mayor trascendencia diagnóstica son vimentina y progesterona Fig. 6 y 7. La expresión para éste último se ha reportado en más del 90%^(1,2,4,5,16,22,23). Nuestra serie lo expresó en el 70%. Con respecto a la progesterona, el mayor compromiso de mujeres jóvenes, planteó el posible rol hormonal que existiría en el TSP.^(1,7) El 100% de nuestros pacientes lo expresaron, coincidiendo con los reportes publicados^(51,16,22,23) Sin embargo los receptores de estrógeno han sido negativos. Carbone y col. encontraron estradiol en el citoplasma de las células del TSP que sugería la presencia de diferentes receptores de estrógeno⁽¹⁰⁾. Este hecho fue demostrado siete años después con la identificación de los receptores β (1989), ya que el receptor α ya se conocía desde 1858.⁽¹⁾ Actualmente se sabe que el estrógeno típicamente negativo en éste tumor es el α ; a diferencia del β que sí reacciona con las células.⁽¹⁾ La inmunomarcación positiva para citoqueratina oscila entre 0 y 30%^(14,19). Pocas series han sido positivas en más del 60%⁽¹⁹⁾. Se ha aceptado que la diferenciación neuroendocrina es un evento focal.⁽²³⁾ La mayoría de casos expresan sinaptofisina "en parches" en el 22%, pero son negativas para cromogranina^(15,17).

En los últimos años se han ido descubriendo nuevos marcadores con el fin de comprender el origen del TSP y predecir la evolución clínica y el pronóstico. Uno de éstos es la Galectina que pretende identificar los casos de carcinoma sólido papilar. Solo el tiempo y nuevas investigaciones nos darán la respuesta.

Como conclusión: El TSP es un tumor raro con características clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas definidas que permiten un diagnóstico correcto. Es menos agresivo que otros tumores pancreáticos, sin embargo su comportamiento incierto exige seguimiento. Recomendamos considerar al TSP en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos, independientemente del sexo y edad.



Figura 3: Macroscopia: Tumor con áreas proliferativas blanco-amarillentas, otras parduscas y necróticas



Figura 4: Macroscopia: Tumor en la cabeza del páncreas rodeada por duodeno

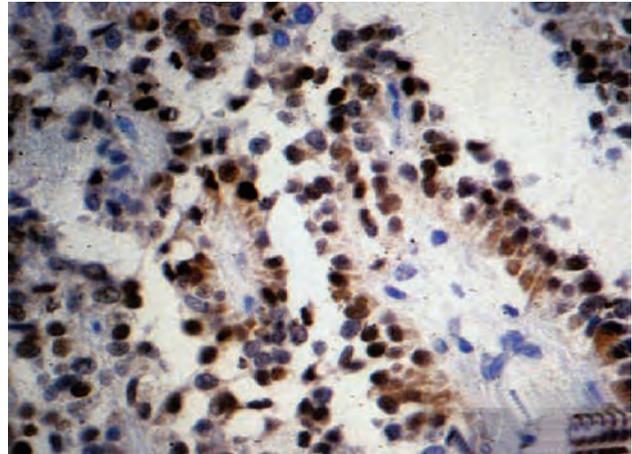


Figura 6: Microscopia: Inmunohistoquímica: Progesterona positivo

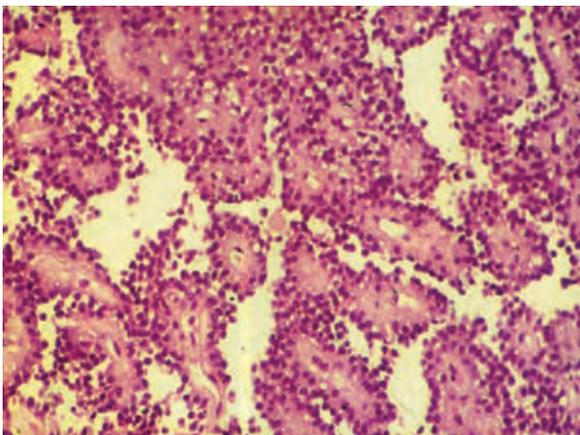


Figura 5: Microscopia: Tumor sólido formando pseudopapilas.

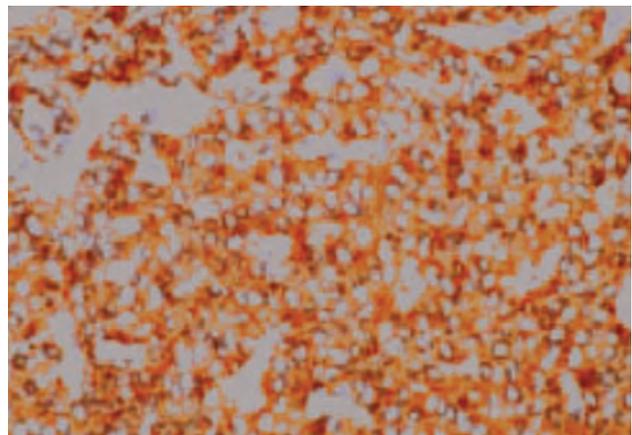


Figura 7: Microscopia: Inmunohistoquímica: Vimentina positivo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAROLINE GEERS; MOULIN PIERRE; GIGOT JEAN-FRANCOIS; WEYNAND BIRGIT; DEPREZ PIERRE; RAHIER JACQUES AND SEMPOUX CHRISTINE. Solid and pseudopapillary tumor of the pancreas Review and new insights into pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2006 30 (10) 1243- 1249
2. CHENG DONG-FENG, PENG CHENG-HONG, ZHOU GUANG-WEN; TAO ZONG; CHEN XI AND LEI RUO-QING. Clinical misdiagnosis of solid pseudopapillary tumors of pancreas. *Chin Med J* 2005 118 (11) 922-926.
3. HERNANDEZ-PUENTE ANGELA; ARTIGAS VICENTE; MORAL ANTONIO; MAGARZO JOSÉ. Tumor sólido pseudopapilar de páncreas. *Cir Esp* 2005 77(4) 233-5.
4. LAM KY; LO CY; FAN ST. Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: clinicopathologic features in eighth patients from Hong Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999 (23) 1045-1050.
5. KLÖPPEL G; LUTTAGE J AND KLIMSTRA D. Solid-pseudopapillary neoplasm. En *Tumors of the digestive system*. Lyon France. WHO IARC press; 2004; 246-248.
6. MARTIN ROBERT, KLIMSTRA DAVID, BRENNAN MURRAY AND CONLON KEVIN. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas a surgical enigma? *Ann Surg Oncol* 2002.9(1) 35-40.
7. WASHINGTON K. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: challenges presented by an unusual pancreatic neoplasm. *Ann Surg Oncol* 2002 9(1) 3-4.
8. AYDINER FATMA, ERNINAC HILIAL, SAVAS BERNA; ERDEN ESA, KARAYALCIN KAAAN. pseudopapillary tumor of the pancreas: Emphasis on differential diagnosis from aggressive tumors of the pancreas. *Turk J Gastroenrol* 2006 17 (3) 219-222
9. CANZONIERI V; BERRETA M; BUONADONNA A. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Lancet Oncol* 2003 4 255-256.
10. HAO ZHANG; TING-BO LIANG; WEI-LIN WANG; YAN SHEN; GUO-PING REN AND SHU-SEN ZHENG. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006 (5) 454-458.
11. HSUEH-LIEN HUANG, SHOU-CHUAN SHIH, WEN-HSIUNG CHANG, TSANG-EN WANG, MING-JEN CHEN AND YU-JAN CHAN. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical experience and literature review. *World J Gastroenterol* 2005 11 (9) 1403-1409.-
12. SANTINI DONATELLA; POLI FRANCESCA Y LEGA STEFANIA. Sólido-papillary tumors of the pancreas: histopathology. *JOP* 2006 7 (1) 131-136
13. COLEMAN KRISTIN M; DOHERTY MICHAEL C; BIGLER STEVEN A. Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas. *RG* 2003 23 (6)
14. KLIMSTRA DS, WENIG BM, HEFFESS CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcimoma of low malingan potential. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17:66-80.
15. ALBORES-SAAVEDRA, J, SIMPSON, K, AND BILELLO S, The Clear Cell Variant of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Previously Unrecognized Pancreatic Neoplasm *Am J Surg Pathol* 2006;30:1237-1242.
16. MORALES A, RUIZ MOLINA JM ESTEVES HO; ROBLES DÍAZ G, DÍAZ-SANCHEZ V: Papillary-cystic neoplasm of the pancreas: a sex steroid dependent tumor. *Int J pancreatol* 1998 24 219-225.
17. NISHIHARA K, NAGOSHI M, TSUNOYOSHI M YAMAGUCHI K HAYASHI I. Papillary cystic tumors of the pancreas. Assement of their malignant potencial. *Cancer* 1993 71 82-92
18. ANDRONIKOU S, MOON A, USSHER R. Peritoneal metastatic disease in a child after excision of a solid pseudopapillary tumour of the pancreas: a unique case. *Pediatr Radiol* 2003;33:269-271.
19. KOSMAHL M; SAEDA LS JANIG U; HARMS D KLOPEL G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. *Virchows Arch* 2000 436 473-480
20. TANG LAURA, AYDIN HAKAN, BRENNAN MURRIA AND KLIMSTADAVID. 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* 2005 29 (4)
21. HASSAN I; CELIK I; NIES C; ZIELKE A; GERDES B; MOLL R et all. Successful treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas with multiple liver metastases. *Pancreatology* 2005 5 289-294.
22. MIETTIENEN M; PARTANEN S; FRAKI O KIVILASKO E. Papillary cystic tumor of the pancreas. An analisis of cellular differentiation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1987 11 855-865.
23. NOTOHARA KENJI, HAMAZAKI SHUJI, CHOUTATSU TSUKAYAMA, NAKAMOTO SHU AND KAWABATA KENYI et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: Inmunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol*. 2000.24(10) 1361-1371
24. MULKEEN ABBY; YOO PETER AND CHA CHARLES. Less common neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2006 12 (20) 3180-3185.
25. CARBONE A; RANELLETI FO, RINELLI a et al. Type II estrogen receptors in the papillary cystic tumor of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1989 92 572-576