









# Neoplasia papilomucinoso intraductal de páncreas: experiencia a 10 años, en un único centro

## Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A 10-year experience at a single center

María F. Fernández<sup>1</sup> , Leonardo A. Montes<sup>1</sup> , Martín Uranga<sup>2</sup> , Hugo D. Delle Donne<sup>1</sup> , Pablo Farinelli<sup>1</sup> , Diego Ramisch<sup>1</sup> , Hugo P. Barros Schelotto<sup>1</sup> , Gabriel E. Gondolesi<sup>1</sup> 

1. Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

2. Facultad de Medicina Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
Conflicts of interest  
None declared.

Correspondencia  
Correspondence:  
Gabriel Gondolesi  
E-mail:  
ggondolesi@favaloro.org

### RESUMEN

**Antecedentes:** Debido a la mejoría de los métodos diagnósticos, la incidencia de la neoplasia papilar mucinosa intraductal del páncreas (NPMI) ha aumentado en los últimos años.

**Objetivo:** Presentar la experiencia en el manejo alejado de pacientes con NPMI en un centro de referencia.

**Material y métodos:** Se realizó análisis retrospectivo de pacientes que consultaron al Servicio de Cirugía General y HPB del Hospital Universitario Fundación Favaloro, por patología pancreática tumoral entre enero de 2010 y diciembre de 2019. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos: A) aquellos con diagnóstico en consultorio de NPMI y B) aquellos en los que la NPMI fue un hallazgo en la pieza quirúrgica (B).

**Resultados:** Ochenta y seis pacientes fueron analizados: 79 (90%) se incluyeron en el grupo A y 7 en el grupo B. De los pacientes del grupo A, en 57 casos (66%) se decidió conducta expectante y seguimiento (AS). De los 22 pacientes restantes, 18 fueron operados (29%) (AC) y 4 tienen la cirugía pendiente. Para el grupo A, la supervivencia a los 5 años fue de 89% para el grupo AS, de 86% en grupo AC, y del 43% para el grupo B (Breslow 0,001, Log-Rank 0,001 vs. grupo A).

**Conclusión:** El diagnóstico y manejo de la NPMI está hoy estandarizado, en las tipo I y III está indicada cirugía, la tipo II debe seguirse por riesgo de malignización; cuando se le indica cirugía, la supervivencia a largo plazo debe ser similar a la del grupo en seguimiento.

■ **Palabras clave:** neoplasia papilar mucinosa intraductal de páncreas, NPMI, páncreas, cirugía, resección, seguimiento.

### ABSTRACT

**Background:** The incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas has increased over the past years along with the development of diagnostic imaging tests.

**Objective:** The aim of this study is to describe our experience on long-term management of patients with IPMNs in a reference center.

**Material and methods:** We conducted a retrospective and descriptive analysis of patients with pancreatic neoplasms followed-up at the Department of General Surgery and Hepato-Biliary Surgery, Hospital Universitario Fundación Favaloro, between January 2010 and December 2019. The patients were classified into 2 groups: group A (diagnosis of IPMN made in the outpatient clinic), and group B (diagnosis of IPMN in the pathological examination).

**Results:** Eighty-six patients were analyzed: 79 (90%) in group A and 7 in group B. In group A, a watchful waiting with monitoring (AM) was decided in 57 cases (66%). Of the remaining 22 patients, 18 (29%) patients underwent surgery (AS) and 4 are waiting for surgery. Survival at 5 years was 89% in group AM, 86% in group AS and 43% in group B (Breslow 0.001, log-rank test 0,001 vs. group A).

**Conclusion:** The diagnosis and management of IPMNs is currently standardized. Surgery is indicated in MD-IPMN and mixed type IPMN. Patients with BD-IPMN type should be monitored due to the risk of malignant transformation. When surgery is indicated, long-term survival should be similar to that of the surveillance group.

■ **Keywords:** intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas, IPMN, pancreas, resection, follow-up.

Recibido | Received  
26-08-20  
Aceptado | Accepted  
16-10-20

ID ORCID: María F. Fernández, 0000-0002-8810-5928; Leonardo Montes, 0000-0001-6119-9947; Martín Uranga, 0000-0003-0364-0890; Hugo Delle Donne, 0000-0002-8817-4675; Pablo Farinelli, 0000-0001-8135-5767; Diego Ramisch, 0000-0002-1013-7276; Pablo Barros Schelotto, 0000-0002-5045-4700; Gabriel Gondolesi, 0000-0002-3869-6213.

## Introducción

La neoplasia papilar mucinosa intraductal de páncreas (NPMI) se considera un grupo de tumores con proliferación adenomatosa del epitelio ductal pancreático, que puede afectar el conducto pancreático principal (tipo I), sus ramas secundarias (tipo II) o ambos (tipo III)<sup>1</sup>. Inicialmente fue descrito en 1982 por Ohhashi y col.<sup>2</sup> como una entidad diferente dentro del grupo de los tumores quísticos del páncreas y, en 1996, aceptada como lesiones con potencial maligno<sup>3</sup> por la Organización Mundial de la Salud. Son las características imagenológicas las que, teniendo en cuenta las diferentes guías publicadas, nos van a guiar en el tratamiento para seguir<sup>4</sup>.

Debido a la mejoría de los métodos diagnósticos, su incidencia ha aumentado en los últimos años, estimándose actualmente en 2/100 000/habitantes por año<sup>5</sup>, con una frecuencia diagnóstica que alcanza el 50% de las lesiones quísticas detectadas en estudios por imágenes; se las ha encontrado en el 24% de las autopsias en adultos, y en un 25% de las neoplasias pancreáticas operadas<sup>4,6,7</sup>. La frecuencia diagnóstica por tipo descrita es del 37% para las tipo I, 27% para las tipo II y 36% para las tipo III<sup>4,8</sup>.

La NPMI se ha constituido en la lesión quística precursora del adenocarcinoma ductal de páncreas más frecuentemente diagnosticada, por lo que la discusión acerca de ella, como de las guías actuales de manejo, debe ser parte de la formación médica del pregrado y posgrado, dado el aumento en su prevalencia diagnóstica.

El propósito de este trabajo fue comunicar nuestra experiencia concerniente al diagnóstico, manejo estandarizado multidisciplinario y seguimiento alejado de pacientes con NPMI en un centro de referencia.

## Material y métodos

Análisis retrospectivo, descriptivo, de una base de datos prospectiva de pacientes que consultaron al Servicio de Cirugía General y HPB del Hospital Universitario Fundación Favalaro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina, por patología pancreática tumoral entre enero de 2010 y diciembre de 2019. Se incluyeron los pacientes que concurrieron a consultorios externos y se consultaron datos disponibles en la historia clínica informatizada, excluyendo a aquellos pacientes que no regresaron a la consulta luego del diagnóstico y/o se perdieron en el seguimiento. Se contemplaron como variables: edad, sexo, antecedentes personales, cuadro clínico, estudios por imágenes, localización del tumor, laboratorio, tratamiento, complicaciones, estadía hospitalaria, seguimiento, morbilidad y mortalidad y clasificación ductal e histopatológica.

A partir de los datos obtenidos se dividieron los pacientes en 2 grupos:

- A. NPMI diagnosticados en consultorio
- B. NPMI diagnosticadas en la anatomía patológica de una pancreatectomía por otra causa

La indicación quirúrgica se decidió en ateneo multidisciplinario sobre la base de las guías de manejo internacional. En el grupo A, a los pacientes a quienes se les indicó cirugía se los subcategorizó como AC, mientras que a los que continuaron en seguimiento como AS<sup>9-11</sup>. Las complicaciones se informaron utilizando la clasificación de Dindo-Clavien (considerando las complicaciones clínicamente relevantes,  $DC \geq 3$ )<sup>12</sup> y la del Grupo Internacional de Estudio de la Cirugía Pancreática (GIECP)<sup>13-15</sup>.

Las variables continuas están expresadas en media con desvío estándar (DS) o mediana y rango. Las variables categóricas se expresan como N y/o porcentajes. El valor "p" se consideró significativo cuando fue  $< 0,05$ ; la supervivencia actuarial se analizó utilizando la prueba de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistic versión 25.0<sup>o</sup>.

## Resultados

En el Hospital Universitario Fundación Favalaro, 101 pacientes fueron diagnosticados con NPMI. Siguiendo los criterios de exclusión, 86 pacientes fueron incluidos en el estudio; a 79 (90%) se les diagnosticó NPMI en consultorio y 7 tuvieron hallazgo en la anatomía patológica; 53 fueron mujeres (62%) con una media de  $65 \pm 14$  años de edad.

Treinta y tres pacientes (38%) consultaron debido a dolores abdominales inespecíficos, 10 (12%) habían cursado internación por cuadro de pancreatitis aguda y en 43 casos (50%) fue un hallazgo incidental en estudios por imágenes.

En cuanto a los estudios por imágenes utilizados para el diagnóstico del tipo y características de las lesiones, 66 pacientes se hicieron tomografía computarizada (TC), 79 una resonancia magnética nuclear con colangiografía (cRMN) y en 30 fue necesario realizar una ecoendoscopia por duda diagnóstica (35%).

Del total, 15 pacientes (17%) tenían NPMI I (2 asociadas a adenoarcinoma); 60 (70%) una NPMI II (1 asociada a un ampuloma y otra a un adenocarcinoma) y 11 (13%) una NPMI III (1 asociada a TNE y 1 a adenocarcinoma). Con respecto a la ubicación de la lesión: 35 (41%) se localizaban en cabeza/proceso uncinado, 20 (23%) en cuerpo/cola y 31 (36%) eran multifocales (Tabla 1).

De los 79 pacientes del grupo A, en 57 casos (66%) se decidió conducta expectante y seguimiento (AS) de acuerdo con las guías mencionadas. Esto se debió a que:

■ TABLA 1

Relación entre el tipo de neoplasia papilar mucinosa intraductal y su localización

	Cabeza/proceso uncinado	Cuerpo/cola	Multifocales	Total
NPMI I	8	1	6	15
NPMI II	23	16	21	60
NPMI III	4	3	4	11
Total	35	20	31	86

NPMI I: Neoplasia Papilar Intraductal Mucinoso tipo I. NPMI II: Neoplasia Papilar Intraductal Mucinoso tipo II. NPMI III: Neoplasia Papilar Intraductal Mucinoso tipo III.

- En 53 casos (93%), los pacientes presentaban NPMI II sin ningún signo de malignidad.
- 2 pacientes (3,5%) con NPMI III y 2 pacientes (3,5%) con NPMI II optaron por continuar con el seguimiento clínico a pesar de la sugerencia médica.

La mediana de seguimiento fue de 12 meses (Rango 1-83).

De los 22 pacientes restantes:

- 18 (29%) fueron operados (AC) por presentar:
  - 9 NPMI I
  - 3 NPMI II: 1 con estigmas de alto riesgo, 1 debido al tamaño de la lesión y
  - 6 NPMI III
- 4 tienen la cirugía pendiente: 2 NPMI II con elevación del Ca19.9 intraquístico y 2 NPMI III con características preocupantes.

La mediana en seguimiento hasta indicación de cirugía fue 5 meses (Rango 3-106).

De un total de 221 pancreatomectomías realizadas en el período analizado, 142 se debieron a patologías malignas y en 7 de ellas se encontraron NPMI en la anatomía patológica (grupo B). De ellas, 5 fueron neoplasias primarias de páncreas y 2 ampulomas (Tabla 2).

En caso del grupo AC, se realizaron 6 DPC, 5 pancreatomectomías distales, 5 pancreatomectomías totales y 2 cirugías derivativas debido al hallazgo intraoperatorio de infiltración de vena mesentérica superior en un paciente de 83 años y metástasis hepática en otro (Tabla 3). El 20% de las pancreatomectomías totales realizadas comenzaron como pancreatomectomía parcial, pero debieron extenderse debido a la positividad reiterada del margen del conducto de Wirsung enviado a congelación.

En total se registraron 8 complicaciones posoperatorias dentro del grupo AC y 3 dentro del grupo B (Tabla 4).

Ninguno de los pacientes del grupo AC o B tuvieron recidiva en el páncreas remanente. Una paciente del grupo B, a la que se le realizó una esplenopancreatomectomía por TNE con hallazgo de NIPM III con displasia moderada, presentaba además una NIPM II en cabeza de páncreas, que se decidió seguir.

■ TABLA 2

Pacientes del Grupo B: relación entre la sospecha preoperatoria, la cirugía realizada y la anatomía patológica en pacientes con resección pancreática por otra causa.

Sospecha preoperatoria	Cirugía realizada	Diagnóstico posoperatorio
Ampuloma	DPC	AdenoCa inv + NPMI III c/DBG
Tumor de páncreas	Paliativa	<b>NPMI I c/DAG c/foco de AdenoCa inv</b>
Tumor de páncreas	EP	TNE + NPMI III c/DMG
Ampuloma	DPC	Ampuloma + NPMI II c/DBG
Tumor de páncreas	DPC	NPMI I c/DBG
Tumor de páncreas	Biopsia	<b>NPMI I c/DAG c/foco de AdenoCa inv</b>
Tumor de páncreas	EP	<b>NPMI II c/DBG c/ foco de AdenoCa inv</b>

DPC: Duodenopancreatomectomía cefálica. AdenoCa inv: Adenocarcinoma invasor. DBG: Displasia de bajo grado. DAG: Displasia de alto grado. EP: Esplenopancreatomectomía. DMG: Displasia de moderado grado. Se resaltan aquellas lesiones que presentaban foco de adenocarcinoma invasor en la lesión propiamente dicha

■ TABLA 3

Pacientes del Grupo AC: correlación entre el tipo de NPMI diagnosticada en el preoperatorio y el diagnóstico anatomopatológico posoperatorio de pacientes que fueron intervenidos luego del diagnóstico en consultorio de NPMI

Diagnóstico preoperatorio	Diagnóstico posoperatorio	N
NPMI 1 (n=10)	NPMI mixta c/DBG	4
	NPMI I c/DBG	1
	Enfermedad oncológica irreseccable	2
	NPMI I c/DMG	2
NPMI 2 (n=3)	NPMI mixta c/DAG + AdenoCa inv	1
	NPMI II	1
	NPMI mixta c/DAG	1
NPMI 3 (n=5)	Cistoadenoma seroso macroquístico	1
	NPMI mixta c/DBG	2
	NPMI I c/DBG	1
	NPMI mixta c/DMG	1
	NPMI II c/DMG	1

AdenoCa inv: Adenocarcinoma invasor. DBG: Displasia de bajo grado. DAG: Displasia de alto grado. DMG: Displasia de moderado grado.

■ TABLA 4

Complicaciones posoperatorias de los pacientes operados

	Tipo de complicación	N	DC	GICP
Grupo A	Fístula pancreática	7	I	A
	Retardo en el vaciamiento gástrico	1	II	B
Grupo B	Fístula pancreática	2	III a	B
	Hemorragia posoperatoria	1	II	B

DC: Dindo-Clavien. GICP: Grupo Internacional de Estudio de la Cirugía Pancreática

Para el grupo A, la supervivencia de los pacientes en quienes se adoptó la conducta conservadora (AS) fue 96% y 89%, mientras que en aquellos que fueron sometidos a cirugía (AC) fue 95% y 86% a los 2 y 5 años, respectivamente. En cambio, en el grupo B, la supervivencia a 2 y 5 años fue 43% ( $p = 0,001$  grupo AS vs. AC, Fig. 1. A).

Del total de 17 NPMI no invasivas resecaadas, 13 pertenecían al grupo AC (4 NPMI I, 2 NPMI II y 7 NPMI III) y 4 al grupo B (1 NPMI I, 1 NPMI II y 2 NPMI III). La supervivencia a 5 años para NPMI no invasivas resecaadas quirúrgicamente fue 83%. Entre las NPMI invasivas, la supervivencia fue del 38% ( $p = 0,02$ , Fig. 1.B). Dentro de este último grupo 4 pertenecían al grupo AC (2 NPMI I y 2 NPMI III) y 3 al grupo B (2 NPMI I y 1 NPMI II).

Las causas de muerte fueron: progresión de la enfermedad en el subgrupo AC (los 2 operados con cirugía derivativa); en el subgrupo AS, 2 pacientes: uno de ellos cirrótico (falleció en quirófano durante la in-

ducción anestésica para un trasplante hepático) y el segundo por un infarto agudo de miocardio (IAM). En el grupo B, 4 pacientes fallecieron; las causas de muerte fueron: *shock* séptico, IAM y 2 por progresión de la enfermedad.

## Discusión

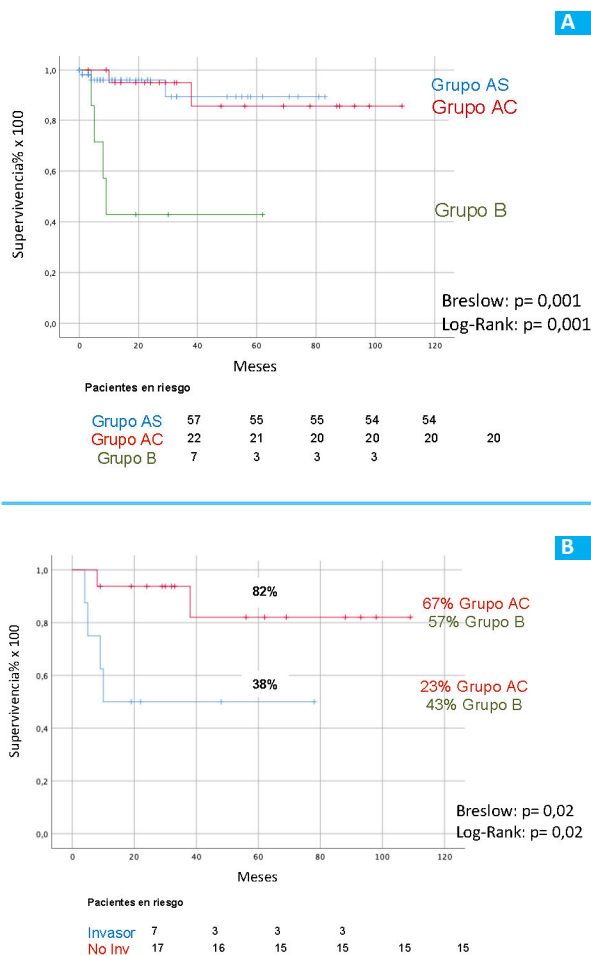
La NPMI se ha constituido en una patología pancreática de alta prevalencia dado el desarrollo de los métodos de estudios por imágenes. Entre los factores de riesgo para su desarrollo se consideran la diabetes (especialmente la forma insulino-requiriente), la pancreatitis crónica, la historia familiar de adenocarcinoma pancreático ductal y el tabaquismo<sup>16,17</sup>. Las NPMI se diagnostican en pacientes con un promedio de edad de 64 años, más en hombres y mayoritariamente asintomáticos. En cuanto a su localización, la más frecuente suele ser a nivel de la cabeza pancreática y proceso uncinado, son multifocales en un 30-40%<sup>4,7</sup>. Contrariamente a lo referido en la literatura, informamos que un 70% de las lesiones eran NPMI II, un 17% NPMI I y NPMI III en 13%, pero sí hay consistencia en relación con la ubicación.

La mayor parte de las NPMI son asintomáticas e incidentales. En caso de que el paciente se encuentre sintomático, los síntomas suelen ser inespecíficos (dolor abdominal, dolor lumbar, náuseas y/o vómitos, anorexia y pérdida de peso)<sup>18</sup>; puede presentarse con cuadros de pancreatitis aguda o de ictericia<sup>19,20</sup>.

En el caso de los estudios por imágenes, la recomendación es comenzar con una resonancia magnética nuclear con contraste más cRMN, siendo la TC la alternativa. Mediante ellas se busca estudiar las características del quiste, la presencia de nódulos murales y la relación con el conducto de Wirsung. Hoy en día, la ecoendoscopia con punción es el método más preciso para el diagnóstico de lesiones quísticas pancreáticas. Debería solicitarse en caso de duda diagnóstica o sospecha de degeneración maligna. La citología en el líquido de punción presenta muy bajo rédito diagnóstico debido a la baja celularidad presente en el líquido. El dosaje de antígeno carcinoma embrionario (CEA) mayor de 200 ng/mL podría orientar con alto grado de precisión hacia un quiste productor de mucina, pero no es predictor de malignidad<sup>21</sup>. En 2013, Park y col. informaron la medición de glucosa intraquística como método para diferenciar quistes mucinosos de los no mucinosos, y que es más alta en estos últimos<sup>22</sup>.

En 2006 y luego en 2017, Tanaka y col. publicaron guías donde sugieren algoritmos para el manejo de las NPMI, conocidas como las guías de Sendai y Fukuoka. En las últimas se describen dos grupos de factores de riesgo de degeneración a cáncer detectados en los estudios por imágenes: "estigmas de alto riesgo" (EAR) y "características preocupantes" (CP) (Tabla 5), las cuales se cree que contribuyen individualmente a

FIGURA 1



A: supervivencia de los pacientes que se encuentran en seguimiento (AS), aquellos que fueron operados con diagnóstico de NPMI (AC) y en los que fue un hallazgo en la anatomía patológica (B).

B: supervivencia de los pacientes operados con neoplasia papilar mucinosa intraductal del páncreas invasor y no invasor.

■ TABLA 5

Estigmas de alto riesgo y características preocupantes.

Estigmas de alto riesgo	Características preocupantes
Ictericia	Quiste >3 cm
Wirsung > 10 mm	Engrosamiento de su pared
Componente sólido hipercaptante	Wirsung 5-9 mm
Citología + para DAG o Adenocarcinoma	Nódulo mural no hipercaptante
	Cambio abrupto en el Wirsung con atrofia pancreática distal
	Linfadenopatía
	Pancreatitis

DAG: displasia de alto grado

la malignidad<sup>9,10</sup>. Izumo y col. presentaron un estudio retrospectivo en el cual encontraron que la presencia de un nódulo mural > 5 mm que realza con contraste, antecedente de pancreatitis o la presencia de engrosamiento/realce mural son factores de riesgo significativos para displasia de alto grado. Asimismo, un conducto pancreático > 10 mm, cambio abrupto en el calibre del conducto de Wirsung con atrofia del páncreas distal o la presencia de adenopatías fueron factores de riesgo para el carcinoma papilar mucinoso intraductal<sup>23</sup>.

Durante el seguimiento de una NPMI II, en caso de detectarse EAR, la indicación es la cirugía. Si en cambio se detectan CP, debería confirmarse la sospecha con ecoendoscopia y punción: en el caso de ser positivo debería orientarse para el tratamiento quirúrgico. En caso contrario, la conducta va a ser el seguimiento, con una frecuencia que dependerá en principio del tamaño del quiste. En aquellos que miden menos de 1 cm, hay que repetir las imágenes en 2-3 años, cuando el quiste mide entre 1-2 cm, la TC/RMN debería ser anual por 2 años y luego ir espaciando los controles. Para aquellas lesiones que miden entre 2 y 3 cm, la indicación es ir alternando entre ecoendoscopia y RMN cada 3-6 meses, con una fuerte recomendación de considerar la cirugía en aquellos pacientes jóvenes con buen *performance status*<sup>9,10,24-26</sup>.

En una reciente publicación, Giuffrida y col. presentan su experiencia en pacientes con NPMI II con criterios de Sendai negativos al inicio del seguimiento y que, durante su transcurso, se positivizaron. En este trabajo, el 17% de los pacientes necesitaron un cambio de estrategia (cirugía) y se encontró cáncer en el 5,5% de los operados. Según los autores, los criterios de Sendai presentan un alto (100%) valor predictivo negativo para cáncer pero un bajo (32%) valor predictivo positivo. Por lo tanto, concluyen que la ausencia de criterios positivos de Sendai excluyen la posibilidad de cáncer en pacientes con NPMI II, pero su positividad no lo puede confirmar. En pacientes con criterios de Sendai positivos, la cirugía debería definirse dependiendo de la expectativa de vida y los riesgos de los pacientes<sup>27</sup>.

Debido a que las NPMI I y III o mixtas tienen un

riesgo de hasta el 61% de displasia de alto grado y adenocarcinoma, está indicada la resección quirúrgica. Las NPMI II presentan un riesgo del 31% y 18% de displasia de alto grado y adenocarcinoma, respectivamente<sup>18</sup>. Además de los cambios apreciables en las imágenes, algunos signos clínicos de alarma que deben tenerse en cuenta son la progresión a diabetes y la elevación sérica de CA-19.9.

El tipo de cirugía para indicar va a depender de la localización del NPMI; hoy es de elección el abordaje videolaparoscópico. La cirugía más frecuentemente realizada es la duodenopancreatectomía cefálica (70%), seguida por la pancreatectomía distal (25%)<sup>28</sup>. Estas cifras coinciden con lo informado en nuestra serie. La ecografía intraoperatoria es indispensable para definir la conducta en muchos casos (sensibilidad del 95 al 100%), descartar otras lesiones y confirmar su resecabilidad<sup>29</sup>. Una vez realizada la sección pancreática, y sobre todo en los casos de NPMI tipo I, se debe enviar el borde del conducto para biopsia por congelación. En caso de hallarse displasia de alto grado, se recomienda, de ser posible, realizar una retoma. De continuar siendo positivo, se sugiere completar la pancreatectomía total<sup>7</sup>. Si bien la enucleación ha sido propuesta, no hay resultados a largo plazo, como para poder recomendarla. En el caso de NPMI multifocal se recomienda realizar resecciones segmentarias de aquellas lesiones de mayor riesgo, y un seguimiento de las lesiones ubicadas en el remanente<sup>30</sup>.

La revisión de las piezas quirúrgicas lleva a tratar de identificar las características anatomopatológicas de las NPMI, e informar los diferentes subtipos, entre los que se encuentran el intestinal (27%), el pancreático-biliar (45%), el oncocítico (4%) y el gástrico (13%). En algunas ocasiones puede encontrarse más de un subtipo dentro de la misma lesión<sup>4,8,31</sup>. En algunos casos, las NPMI pueden progresar y convertirse en carcinoma invasor siguiendo la secuencia de displasia de bajo, moderado o alto grado y carcinoma invasor. Se estima que 20% de las NPMI halladas en autopsias, presentan displasia de alto grado y 30% carcinoma invasor. La progresión de adenoma a carcinoma sucede en un lapso entre 5-6 años y va a depender del subtipo de NPMI<sup>30</sup>. En nuestra experiencia, solo en el 25% de los casos pudieron identificarse formas puras de subtipos de NPMI: en 9 casos (64%) se halló el tipo gástrico, seguido en frecuencia por el intestinal (2 pacientes, 14%). En 3 casos, se encontró más de un subtipo dentro de la misma lesión: 2 gástrico + intestinal y 1 gástrico y bilio-pancreático.

Uehara y col. mostraron que el 8% (5/60) de los pacientes con NPMI II desarrollaron adenocarcinoma pancreático ductal durante el seguimiento<sup>31</sup>. La tasa de supervivencia a 5 años, para NPMI no invasivas resecadas quirúrgicamente, es del 90 a 100%, mientras que para NPMI invasivo es del 31 al 60%<sup>11</sup>. El Programa de mejoramiento de la calidad quirúrgica llevado a cabo por el Colegio Americano de Cirugía informó que

de 478 pacientes con resecciones pancreáticas, el 10% fueron por NPMI, de los cuales el 23% tenía displasia de alto grado o cáncer<sup>7</sup>. Estos números son similares a los observados en nuestro estudio, donde el seguimiento tiene, como ha sido recomendado, una mayor aplicabilidad que la indicación de cirugía.

Según la serie de Marchegiani y col, 65 de 381 (17%) presentaron recurrencia posresección, 2 de los cuales desarrollaron adenocarcinoma metastásico y 9 requirieron reoperación<sup>32</sup>. En esta cohorte

aún no se han observado recurrencias posresección.

En conclusión, el diagnóstico y manejo de este tipo de lesiones está hoy bien estandarizado, con guías que han evolucionado con los avances imagenológicos y terapéuticos. La historia natural de la enfermedad y los eventos que llevan a la progresión a adenocarcinoma comienzan a comprenderse y pueden sospecharse con los estudios por imágenes actuales. Cuando la cirugía está indicada, la supervivencia a largo plazo debe ser similar a la del grupo en seguimiento.

## ENGLISH VERSION

### Introduction

Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas are characterized by an adenomatous proliferation of pancreatic duct epithelium involving the main pancreatic duct (MD-IPMN type), the branch duct (BD-IPMN type) or a combination of both (mixed type)<sup>1</sup>. These tumors were first described in 1982 by Ohhashi et al.<sup>2</sup> as a distinct entity within the group of cystic pancreatic neoplasms. In 1996 the World Health Organization recognized the malignant potential of IPMNs<sup>3</sup>. The different guidelines recommend that treatment should be guided by the tumor features on imaging tests<sup>4</sup>.

The incidence of IPMN has increased over the past years due to improved diagnostic tests and is currently estimated to be 2 per 100,000 person-years<sup>5</sup>. The diagnosis is made in 50% of the cystic lesions detected in imaging tests; IPMNs have been found in 24% of autopsy specimens in adults and in 25% of surgical specimens of pancreatic neoplasms<sup>4,6,7</sup>. Thirty-seven percent correspond to MD-IPMN type, 27% to BD-IPMN type and 36% to mixed type<sup>4,8</sup>.

IPMNs are being increasingly appreciated as important pancreatic ductal adenocarcinoma precursors. For this reason, these lesions and their management according to the current guidelines should be discussed during undergraduate and postgraduate medical education due to the high diagnostic prevalence.

The aim of this study was to describe our experience with the diagnosis, standardized multidisciplinary management and long-term follow-up of patients with IPMNs in a reference center.

### Material and methods

We conducted a retrospective and descriptive analysis of patients with pancreatic neoplasms followed up at the Department of General Surgery and Hepato-Biliary Surgery, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina, between January

2010 and December 2019. Patients who prospectively attended the outpatient clinic were included. Data from the electronic medical records were reviewed, and those patients who did not return to the clinic after the diagnosis was made or were lost to follow-up were excluded. The following variables were considered: age, sex, personal history, clinical picture, results of imaging tests, tumor location, laboratory tests, treatment, complications, length of hospital stay, follow-up, morbidity, mortality, type of duct involvement and histopathologic classification.

With these data, the patients were divided into two groups:

- A. Group A: IPMNs diagnosed in the outpatient clinic
- B. Group B: IPMNs diagnosed in the surgical specimens of pancreatectomies performed for other reasons.

Surgery was indicated after discussing the case in a multidisciplinary meeting, using the criteria recommended by international guidelines. Group A was divided into two subcategories: AS (patients with indication surgery) and AM (patients with indication of monitoring)<sup>9-11</sup>. The complications were reported according to the Clavien-Dindo classification (considering grade > III as complications clinically relevant)<sup>12</sup> and to the definition of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>13-15</sup>.

Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and range. Categorical variables are presented as frequencies or percentage. A p value < 0.05 was considered statistically significant. Actuarial survival was estimated using the Kaplan-Meier method. All the statistical calculations were performed using IBM SPSS Statistic 25.0 software package.

### Results

One-hundred and one patients were diagnosed with IPMN at Hospital Universitario Fundación Favaloro. Eighty-six patients met the inclusion criteria; the

diagnosis of IPMN was made in the outpatient clinic in 79 (90%) patients and at the pathological examination in 7; 53 (62%) were women and mean age was 65 ± 14 years.

Thirty-three (38%) patients complaint of unspecific abdominal pain and 10 (12%) had been hospitalized due to acute pancreatitis. In 43 (50%) cases the neoplasm was an incidental finding in imaging tests.

Imaging tests were performed for the diagnosis of the type and characteristics of the lesions, and included computed tomography (CT) scan in 66, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) in 79 and endoscopic ultrasound (EUS) in 30 (35%) in whom the diagnosis was unclear.

Fifteen patients (17%) had MD IPMN (2 associated with adenocarcinoma), 60 (70%) had BD IPMN (1 associated with ampullary cancer and 1 with adenocarcinoma) and 11 (13%) presented mixed type [1 associated with neuroendocrine tumor (NET) and 1 with adenocarcinoma]. Thirty-five (41%) tumors were located in the head/uncinate process, 20 (23%) in the body/tail and 31 (36%) had multifocal distribution (Table 1).

In group A, a watchful waiting with monitoring (AM) was decided in 57 of 79 patients (66%) according to the guidelines. This management was decided because:

- 53 cases (93%) corresponded to BD-IPMN type without any sign of malignancy.
- 2 patients (3.5%) with mixed type-IPMN and 2 patients (3.5%) with BD IPMN decided to undergo clinical management despite medical advice.

Median follow-up was 12 months (range 1-83).

Of the remaining 22 patients:

- 18 (29%) underwent surgery (AS) due to:
  - MD IPMN in 9
  - BD IPMN in 3: 1 with high-risk stigmata, 1 due to the size of the lesion and
  - 6 mixed type-IPMN
- 4 are waiting for surgery: 2 with BD IPMN with elevated CA 19-9 levels in the cyst fluid and 2 with mixed type-IPMN with worrisome features.

Mean follow-up until surgery was 5 months (range 3-106).

Of the 221 pancreatectomies performed in the period analyzed, 142 were due to malignancies and IPMN was found in 7 surgical specimens in the pathological examination (group B): 5 primary neoplasms of the pancreas and 2 ampullary neoplasms (Table 2).

In group AC, the procedures performed were 6 pancreaticoduodenectomies, 5 distal pancreatectomies, 5 total pancreatectomies and 2 bypass surgeries due to infiltration of the superior mesenteric vein in an 83-year-old patient and liver metastasis in another patient (Table 3). Twenty percent of the total pancreatectomies started as a partial pancreatectomy that had to be extended because the

■ TABLE 1

Type and location of intraductal papillary mucinous neoplasm

	Head/uncinate process	Body/tail	Multifocal	Total
MD-IPMN type	8	1	6	15
BD-IPMN type	23	16	21	60
mixed type-IPMN	4	3	4	11
Total	35	20	31	86

MD-IPMN: Main duct intraductal papillary mucinous neoplasm. BD-IPMN: Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm.

■ TABLE 2

Group B patients: relation between preoperative diagnosis, type of surgery performed and pathology report in patients undergoing pancreatectomy due to other causes

Preoperative suspicion	Type of surgery	Postoperative diagnosis
Ampullary neoplasm	CPD	Invasive adenocarcinoma + mixed type-IPMN with LGD
Pancreatic tumor	Palliative	<b>MD-IPMN with HGD and foci of invasive adenocarcinoma</b>
Pancreatic tumor	P+S	NET + mixed-type IPMN with MGD
Ampullary neoplasm	CPD	Ampullary neoplasm + BD-IPMN with LGD
Pancreatic tumor	CPD	MD-IPMN with LGD
Pancreatic tumor	Biopsy	<b>MD-IPMN with HGD and foci of invasive adenocarcinoma</b>
Pancreatic tumor	P+S	<b>BD-IPMN with LGD and foci of invasive adenocarcinoma</b>

CPD: Cephalic pancreatic duodenectomy. AdenoCa inv: Adenocarcinoma invasor. LGD: Low grade dysplasia. HGD: High-grade dysplasia. P+S: Pancreatectomy and splenectomy. MGD: Moderate-grade dysplasia. In bold, foci of invasive adenocarcinoma within the IPMN.

■ TABLE 3

Group AS patients correlation between the preoperative diagnosis of IPMN type and the postoperative pathology report in patients undergoing surgery after the diagnosis of IPMN made in the outpatient clinic.

Postoperative diagnosis	Postoperative diagnosis	n
MD-IPMN	Mixed-type IPMN with LGD	4
	MD-IPMN with LGD	1
	Irresectable cancer	2
	MD-IPMN with MGD	2
BD-IPMN	Mixed-type IPMN with HGD + invasive adenocarcinoma	1
	BD-IPMN	1
	Mixed-type IPMN with HGD	1
Mixed-type IPMN	Macrocytic serous cystoadenoma	1
	Mixed-type IPMN with LGD	2
	MD-IPMN with LGD	1
	Mixed-type IPMN with MGD	1
	BD-IPMN with MGD	1

LGD: Low grade dysplasia. HGD: High-grade dysplasia. MGD: Moderate-grade dysplasia.

surgical margins of the main pancreatic duct sent for frozen section examination were repeatedly positive.

Eight postoperative complications occurred in group AS and three in group B (Table 4).

None of the patients in group AS or B presented recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas. In group B, one patient with a NET associated with mixed-type IPMN with moderate dysplasia and BD IPMN in the head of the pancreas underwent distal pancreatectomy and splenectomy; the IPMN in the head was not resected and monitored was indicated.

In group A, survival at 2 and 5 years was 96% and 89%, respectively, for patients undergoing conservative management (AM), and 95% and 86%, respectively, for those undergoing surgery (AS). In group B, survival at 2 and 5 years was 43% (p = 0.001 group AM vs. AS, Fig. 1. A).

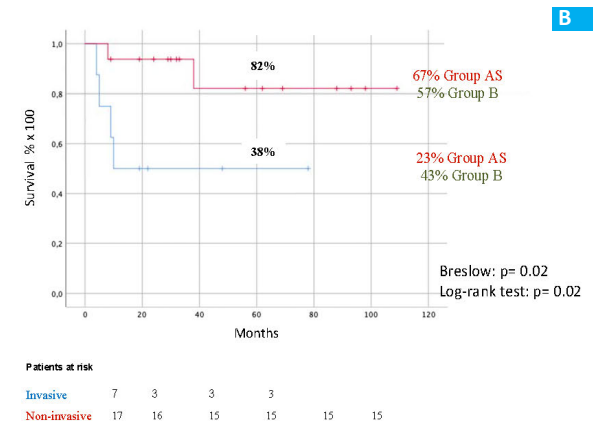
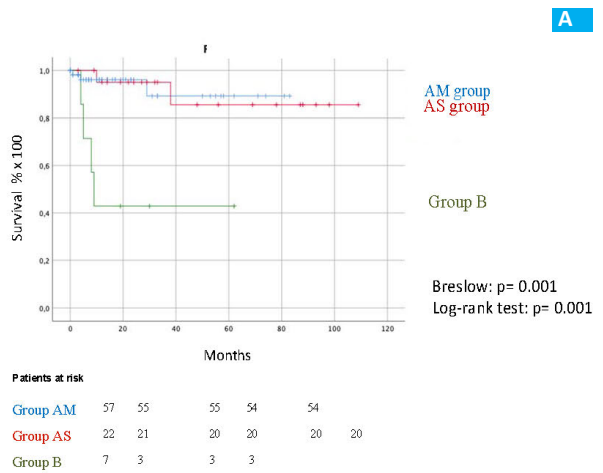
Of the 17 non-invasive IPMNs resected, 13 belonged to group AS (4 MD IPMN, 2 BD IPMN and 7 mixed-type IPMN) and 4 to group B (1 MD IPMN, 1 BD IPMN and 2 mixed-type IPMN). Survival at 5 years for non-invasive IPMNs resected was 83%. Among invasive IPMNs, survival was 38% (p = 0.02. Fig. 1.B). In this group, 4 patients belonged to group AS (2 MD IPMN and 2 mixed-type IPMN) and 3 to group B (2 MD IPMN and 1 BD IPMN).

Two patients in the subgroup AS died due to disease progression (the 2 patients undergoing bypass surgeries). In the subgroup AM, 2 patients died: one patient with cirrhosis during induction of anesthesia for liver transplantation and another due to myocardial infarction (MI). In group B, 4 patients died due to septic shock, MI and disease progression (n = 2).

**Discussion**

The prevalence of IPMN of the pancreas has increased along with the development of diagnostic imaging tests. A previous history of diabetes, especially with insulin use, chronic pancreatitis, family history of pancreatic ductal adenocarcinoma and smoking habits are all relevant risk factors for the development of IPMN<sup>16,17</sup>. IPMNs occur in patients with mean age of 64 years, are more common in men and are usually asymptomatic. The most common sites are head and the uncinate process of the pancreas and are multifocal in about 30–40% of the cases<sup>4,7</sup>. In our series, 70% of

**FIGURE 1**



A: Survival of patients in the monitoring group (AM), of those undergoing surgery with diagnosis of IPMN (AS) and those with diagnosis of IPMN in the pathological examination (B).  
 B: Survival of patients undergoing surgery with invasive and non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm.

the tumors corresponded to the BD-IPMN type, 17% were MD-IPMN type and 13% mixed-type IPMNs, which is not consistent with the published literature. However, tumor location in our series is similar to the one reported in international publications.

Most IPMNs are asymptomatic and the diagnosis is made incidentally. When symptoms develop, they are usually unspecific (abdominal pain, flank pain, nausea, vomiting, anorexia and weight loss)<sup>18</sup>. Acute pancreatitis and jaundice have also been described<sup>19,20</sup>.

Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) with MRCP is recommended as a first step, while CT scan is an alternative. Imaging tests are useful to evaluate the characteristics of the cyst, the presence of mural nodules and the association with the main pancreatic duct. Nowadays, EUS with fine-needle aspiration (FNA) is the most accurate method for the diagnosis of pancreatic cystic lesions and should be

**TABLE 4**

Postoperative complications				
	Type of complication	n	CD	ISGPS
Group A	Pancreatic fistula	7	grade I	A
	Delayed gastric emptying	1	grade II	B
Group B	Pancreatic fistula	2	grade IIIa	B
	Postoperative bleeding	1	grade II	B

CD: Clavien-Dindo. ISGPS: International Study Group of Pancreatic Surgery

performed when the diagnosis is not clear or in case of suspicious of malignancy. The diagnostic performance of the cytological analysis of pancreatic cyst fluid is low due to lack of cellular material. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels > 200 ng/mL can accurately suggest mucinous cystic lesions, but do not predict the presence of malignancy<sup>21</sup>. In 2013, Park et al. reported that cyst glucose levels were higher in non-mucinous pancreatic cysts compared with mucinous cysts<sup>22</sup>.

In 2006 and later in 2017, Tanaka et al. published the guidelines for the management of IPMN of the pancreas, known as the Sendai guidelines and the Fukuoka guidelines, respectively. The latter describes two groups of risk factors for malignant transformation based on findings of imaging tests: “high-risk stigmata” (HRS) and “worrisome features” (WFs) (Table 5); each of them contribute to suspect malignancy<sup>9,10</sup>. In a retrospective study, Izumo et al. reported that an enhancing mural nodule > 5 mm, history of pancreatitis or thickened/enhancing cyst walls were independent predictive factors for high-grade dysplasia. Likewise, a main pancreatic duct diameter > 10 mm, an abrupt change in pancreatic duct caliber with distal pancreatic atrophy or lymphadenopathy were risk factors for intraductal papillary mucinous carcinoma<sup>23</sup>.

Surgery is indicated when HRS develop during surveillance of BD IPMNs. In case of WFs, EUS with FNA biopsy is indicated, and surgery should be considered with positive results for malignancy. If the biopsy is negative, surveillance is indicated at regular intervals depending on the cyst size. For cysts < 1 cm imaging tests should be repeated in 2-3 years, while for cysts between 1 and 2 cm CT/MRI should be repeated yearly for 2 years, and then lengthen the interval if there is no change. For lesions between 2 and 3 cm, perform EUS in 3-6 months, then lengthen interval alternating MRI with EUS, and consider surgery in young, fit patients<sup>9,10,24-26</sup>.

In a recent publication, Giuffrida et al. presented their experience in patients with BD IPMN and negative Sendai criteria at the time of diagnosis who converted to positive during follow-up. In this study, 17% of the patients required a change of strategy (surgery) and 5.5% of those undergoing surgery presented malignant lesions. The negative predictive value and positive predictive value of the Sendai criteria for malignancy were 100% and 32.4%, respectively. Thus, they concluded that the absence of positive Sendai criteria excluded malignancy in patients with BD IPMN, but the presence of positive criteria was not conclusive. In patients with positive Sendai criteria, the indication of surgery should be defined according to life expectancy and patients' risk<sup>27</sup>.

The risk of high-grade dysplasia and adenocarcinoma is up to 61% for MD-IPMN and mixed-type IPMN, and surgery is indicated. In BD-IPMN, the risk of high-grade dysplasia and adenocarcinoma is 31% and 18%, respectively. In addition to changes in imaging

■ TABLE 5

High-risk stigmata and worrisome features

High-risk stigmata	Worrisome features
Jaundice	Cyst > 3 cm
Main pancreatic duct size > 10 mm	Thickened cyst wall
Enhanced solid component	Main pancreatic duct size 5-9 mm
Positive cytology for HGD or adenocarcinoma	Non-enhanced mural nodule
	Abrupt change in the main pancreatic duct caliber with distal pancreatic atrophy.
	Lymphadenopathy
	Pancreatitis

DAG: displasia de alto grado

tests, progression to diabetes and elevated CA-19.9 levels should be considered alarming signs.

The type of surgery will depend on the location of IPMN. Laparoscopy is currently the preferred approach. Cephalic pancreaticoduodenectomy is the most common procedure (70%), followed by distal pancreatectomy (25%)<sup>28</sup>. These figures are similar to those reported in our series. Intraoperative ultrasonography is vital to define management in many cases, with a sensitivity of 95-100%, rule out other lesions and confirm resectability<sup>29</sup>. Once the pancreas has been resected, frozen section analysis of the resection margins of the main pancreatic duct is recommended, particularly in MD IPMN. In case of high-grade dysplasia, additional resection is recommended. If margins are still positive, total pancreatectomy is indicated<sup>7</sup>. Although enucleation has been proposed, it cannot be recommended due to the lack of long-term outcomes. Segmental pancreatic resections of the lesions with higher risk of malignancy are recommended for multifocal IPMNs, with close monitoring of the lesions left in the remnant<sup>30</sup>.

The pathological examination of the surgical specimens identifies the histological features of IPMNs and the different subtypes: intestinal (27%), pancreaticobiliary (45%), oncocytic (4%) and gastric (13%). Sometimes, there may be more than one subtype within the same lesion<sup>4,8,31</sup>. On occasions, IPMNs may progress to invasive carcinoma, following the sequence of low-grade, moderate-grade or high dysplasia and invasive carcinoma. About 20% of IPMNs found in autopsies present high-grade dysplasia and 30% have invasive carcinoma. Progression from adenoma to carcinoma occurs within 5-6 years and depends on the subtype of IPMN<sup>30</sup>. In our experience, pure types of IPMNs were identified in only 25% of the cases: gastric type in 9 cases (64%) and intestinal type in 2 patients (14%). Three cases presented more than one subtype within the same lesion: 2 gastric type tumors + 1 intestinal type tumor and 1 gastric type tumor and pancreaticobiliary type tumor.

Uehara et al. reported that pancreatic ductal adenocarcinoma developed in 5 of 60 (8%) BD IPMNs during follow-up<sup>31</sup>. Survival at 5 years is 90-100% for

non-invasive IPMNs resected and 31-60% for invasive IPMNs<sup>11</sup>. In the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, of 478 patients who underwent pancreatic resections, 10% were due to IPMNs, and 23% of these cases showed evidence of high-grade dysplasia or cancer<sup>7</sup>. These figures are similar to those observed in our study in which surveillance was more commonly indicated than surgery, following the current recommendations.

Marchegiani et al. reported that 65 of 381 patients (17%) of their series experienced recurrence after resection; 2 patients developed metachronous

pancreatic ductal adenocarcinoma and 9 required reoperation<sup>32</sup>. There have not been any recurrences after surgical resection in this cohort.

In conclusion, the diagnosis and management of this type of lesions is currently standardized with guidelines that are updated along with advances in imaging tests and treatment options. The natural history of the disease and the events leading to progression to adenocarcinoma are better understood and can be suspected with the results of the imaging tests. When surgery is indicated, long-term survival should be similar to that of the surveillance group.

## Referencias bibliográficas /References

- Dumlu EG, Karakoç D, Özdemir A. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Current Perspectives. *Int Surg*. 2015; 100:1060-8.
- Ohhashi K, Murayama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohhashi I. Four cases of mucus secreting pancreatic cancer. *Prog Dig Endosc*. 1982; 20:348-51.
- Kloppel G, Solcía E, Longnecker D, Capella C, Sobón L. Histological Typing of tumors of the exocrine pancreas. *World Health Organization*. 1996;1-61.
- Tulla KA, Maker AV. Can we better predict the biologic behavior of incidental NPMI? A comprehensive analysis of molecular diagnostics and biomarkers in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Langenbecks Arch Surg*. 2018; 403:151-94.
- Rivera JA, Fernández-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB, Rattner DW, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 1997; 225:637-44.
- Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2339-49.
- Rossi RE, Massironi S. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a clinical challenge. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 12(1).DOI: 10.1080/17474124.2018.1530111.
- Levink IJM, Bruno MJ, Cahen DL. Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Controversies in Guidelines and Future Perspectives. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018; 16:316.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Juang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of NPMI and MCN of the pancreas. *Pancreatol*. 2012; 12:183-97.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of NPMI of the pancreas. *Pancreatol*. 2017; 17:1-16.
- Tanaka M, Chari A, Adsay V, et al. International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasm of the Pancreas. *Pancreatol*. 2006; 6:17-32.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240:205-13.
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017; 161:584-91.
- Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007; 142:20-5.
- Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142:761-8.
- Capurso G, Boccia S, Salvia R, Del Chiaro M, Frulloni L, Arcidiacono PG, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1003-9.
- Fukushima N, Mukai K. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol*. 1999; 6:65-77.
- Schmidt C, Cloyd J. What is the incidence of Malignancy in Resected NPMI? An Analysis of over 100 U.S. Institutions in a Single Year. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25:1797-98.
- Oría IC, Pizzala JE, Villaverde A, Rivera Flores J, Pasqua A, Pagotto VL, et al. Quistes pancreáticos: valor agregado de EUS-fna sobre EUS y RMI. Experiencia de un hospital universitario de alta complejidad. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020; 50:124-32.
- Ocampo C. Lesiones quísticas del páncreas. *Relato oficial 82º Congreso Argentino de Cirugía*. 2011;191-280.
- Park WG, Wu M, Bowen R, Zheng M, Fitch WL, Pai RK, et al. Metabolomic-derived novel cyst fluid biomarkers for pancreatic cysts: Glucose and kynurenine. *Gastrointest Endosc*. 2013; 78:295-302.
- Izumo W, et al. Importance of each high-risk stigmata and worrisome features as a predictor of high-grade dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2020; 20:895-901.
- Vanella G, Crippa S, Archibugi L, Arcidiacono PG, Delle Fave G, Falconi M, et al. Meta-analysis of mortality in patients with high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms under observation. *BJS*. 2018;105:328-38.
- Crippa S, Fernández-del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Domínguez I, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:213-9.
- Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*. 2004; 239:678-85.
- Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahibi K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas. *N Am J Med Sci*. 2015;7:160-75.
- Giuffrida P, Biagiola D, Ardiles V, Uad P, Palavecino M, De Santibañes M, et al. Long-term follow-up of Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms with negative Sendai Criteria: the therapeutic challenge of patients who convert to positive Sendai Criteria. *HPB*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.06.011>.
- Grützmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Klöppel G, Saege HD. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2010; 15:1294-309.
- Jaroszewski D, Schlinkert R, Thompson G, Schlinkert D. Ultrasonography localization and resection of insulinomas. *Arch Surg*. 2004; 139:270-4.
- Dumlu EG, Karakoç D, Özdemir A. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Current Perspectives. *Int Surg*. 2015; 100:1060-8.
- Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut*. 2008; 57:1561-5.
- Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemo KD, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN. Who, When, and How? *Ann Surg*. 2015; 262:1108-14.