



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados al riesgo de malignidad en la neoplasia intraductal papilar mucinosa de páncreas

Risk factors associated with malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas

Javier Targarona¹ , Sebastián Legua-Pérez^{1,2} , Guillermo Coayla^{1,2} , Gilbert Roman^{1,2} , Eduardo Morales^{1,2} , Alexia Venturo¹ , Luis Rivero^{1,2} , Diego Rivas¹ , Roberto Carrasco³

¹ Departamento de Cirugía General y Digestiva, Clínica Delgado, Lima, Perú.

² Departamento de Cirugía General y Digestiva, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Universidad Continental, Huancayo, Perú.

Recibido: 10/12/2024
Aprobado: 03/06/2025
En línea: 30/06/2025

Contribución de los autores

Los autores han participado en la concepción y diseño del artículo, en la redacción y aprobación de la versión final.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Propio.

Citar como

Targarona J, Legua-Pérez S, Coayla G, Roman G, Morales E, Venturo A, et al. Factores asociados al riesgo de malignidad en la neoplasia intraductal papilar mucinosa de páncreas. Rev Gastroenterol Peru. 2025;45(2):120-30. doi: 10.47892/rgp.2025.452.1860.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los principales factores clínicos y epidemiológicos, con relación al riesgo de malignidad de la neoplasia intraductal papilar mucinosa de páncreas (IPMN), en una cohorte de pacientes, atendidos en una clínica de referencia en Lima, Perú, basándonos en los criterios de las guías del IAP/Fukuoka. **Materiales y métodos:** Se desarrolló un estudio de cohorte retrospectivo entre diciembre de 2015 y agosto de 2023, que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de IPMN de páncreas, clasificándolos según la afectación de los conductos pancreaticos: en rama principal, rama lateral y mixto, considerando aspectos como estigmas de alto riesgo, factores preocupantes, entre otros. **Resultados:** Se incluyeron 253 pacientes con IPMN de páncreas, el 71,2% era de rama lateral, el 9% de rama principal y el 19,8% era mixto, 49 pacientes (19,4%) fueron intervenidos quirúrgicamente al momento del diagnóstico por estigmas de alto riesgo o factores preocupantes de malignidad. Los 204 pacientes restantes se enrolaron en un programa de seguimiento por un promedio de 31 meses (6-100 meses), durante el seguimiento se decide operar a 38 de ellos. De los 87 pacientes operados, 36,7% presentó cáncer invasivo y 11,4% displasia de alto grado. La presencia de un nódulo mural mayor de 5 mm elevó 11,21 veces la probabilidad de malignidad; la ictericia aumentó el riesgo de neoplasia maligna en más de 5 veces. La dilatación del conducto de Wirsung entre 5 y 9,9 mm presentó una razón de prevalencia (RP) de 2,12, y cuando fue mayor de 10 mm, una RP de 4,69 ($p < 0,05$). La presencia de tres o más factores preocupantes mostró una RP de 6,77 en el análisis bivariado, y una razón de prevalencia ajustada (RPa) de 17,11 en el análisis multivariado. **Conclusión:** El diagnóstico y vigilancia periódica de los IPMN nos permiten una detección temprana de lesiones potencialmente malignas, pudiendo plantear una cirugía a tiempo, en muchos casos curativa, sin embargo, no existe al momento una forma certera de diagnosticar e identificar cuales lesiones quísticas ya presentan o van a presentar características de malignidad y así poder tener indicaciones claras para intervenir quirúrgicamente a estos pacientes.

Palabras clave: Neoplasia Mucinosa Papilar Intraductal Pancreática; Neoplasias Pancreáticas; Enfermedades Pancreáticas; Carcinoma Ductal Pancreático (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to analyze the main clinical and epidemiological factors related to the risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas in a cohort of patients seen at a referral clinic in Lima, Peru, based on the criteria of the IAP/Fukuoka guidelines. **Materials and methods:** This is a retrospective cohort study, which evaluated patients diagnosed with pancreatic IPMN from December 2015 to August 2023. They were classified according to involvement of the main branch, side branch, and mixed pancreatic ducts, considering aspects such as high-risk stigmata, concerning factors, age, sex, medical history, and others. **Results:** A total of 253 patients with pancreatic IPMN were included, 71.2% had side branch IPMNs, 9% had main branch IPMNs, and 19.8% were mixed. 49 patients (19.4%) underwent surgery at the time of diagnosis due to high-risk stigmata or factors concerning for malignancy. The remaining 204 patients were enrolled in a follow-up program for a mean of 31 months (6-100 months). During follow-up, a decision was made to operate on 38 of them. Of the 87 patients operated on, 36.7% presented invasive cancer and 11.4% high-grade dysplasia. The presence of a mural nodule greater than 5 mm increased the probability of malignancy 11.21 times; jaundice increased the risk of malignancy by more than 5 times. Wirsung duct dilation between 5 and 9.9 mm had a prevalence ratio (PR) of 2.12, and for dilation greater than 10 mm, a PR of 4.69 ($p < 0.05$). The

Correspondencia:

Javier Targarona
Jirón del Golf 370 la Planicie, Lima,
Perú.
Teléfono: 945502237
E-mail: jtargaronam@gmail.com



presence of three or more risk factors showed a PR of 6.77 in the bivariate analysis, and an adjusted prevalence ratio (aPR) of 17.11 in the multivariate analysis. **Conclusion:** Diagnosis and periodic monitoring of IPMNs allow for early detection of potentially malignant lesions, allowing for timely, often curative, surgery. However, there is currently no reliable way to diagnose and identify which cystic lesions already present or are likely to present malignant characteristics, thus providing clear indications for surgical intervention in these patients.

Keywords: Pancreatic Intraductal Neoplasms; Pancreatic Neoplasms; Pancreatic Diseases, Pancreatic Diseases; Carcinoma, Pancreatic Ductal (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El IPMN fue descrito por primera vez en 1982 por Ohashi, el cual documentó cuatro casos de un cáncer de páncreas que se caracterizaba por la producción de mucina. Posteriormente, en 1989, Morohoshi introdujo el término "Neoplasia intraductal papilar de páncreas" (IPMN) en un informe que incluía seis casos asociados con esta condición^(1,2).

Debido al empleo cada vez más frecuente de técnicas de imágenes de alta resolución, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, la detección de los tumores quísticos sobre todo los Intraductales Papilares Mucinosos del páncreas (IPMN) se incrementa anualmente⁽³⁾.

El IPMN es considerado una lesión precursora del cáncer de páncreas, dada que su evolución puede ir desde un adenoma hasta un carcinoma. Por tanto, comprender la progresión natural de esta enfermedad resulta fundamental^(1,3,4).

Considerando la historia natural del IPMN y su potencial progresión hacia un tumor maligno, la estrategia ideal en el manejo, sería una intervención quirúrgica oportuna. Sin embargo, es crucial realizar una adecuada evaluación de los riesgos y beneficios, ya que la cirugía resectiva puede conllevar una morbilidad peri operatoria del 20-30% y una mortalidad del 1-3% para la duodenopancreatectomía, y una mortalidad de menos del 1% para la pancreatectomía distal en centros de alto volumen. Por lo tanto, no se debe recurrir a la cirugía de forma indiscriminada, con el fin de evitar el sobretratamiento⁽⁵⁾. Los pacientes con IPMN y bajo riesgo de transformación maligna deben ser incluidos en un programa de seguimiento clínico.

En la última década han aparecido múltiples consensos y guías con recomendaciones bastante claras para manejar los IPMN (Tabla 1), siendo las más utilizadas las actualizaciones de los consensos de Fukuoka, publicadas en 2017 y 2024^(6,7). Estas guías han propuesto criterios específicos para indicar cirugía o, alternativamente, estrategias para incorporar a los pacientes en programas de seguimiento.

Sin embargo, persisten discrepancias entre las diferentes guías y publicaciones recientes, las cuales han cuestionado su seguridad y efectividad. Algunas de estas sugieren un abordaje más agresivo, argumentando que las guías actuales no han demostrado una mejora significativa en la capacidad para identificar IPMN con transformación maligna⁽⁸⁾.

El objetivo primario del estudio fue validar los factores asociados al riesgo de malignidad en la neoplasia intraductal papilar mucinoso de páncreas. Basándonos en los criterios de las guías del International Association of Pancreatology (IAP) en una serie nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde diciembre de 2015 hasta agosto de 2023, se llevó a cabo un estudio retrospectivo utilizando una base de datos prospectiva de pacientes con IPMN de páncreas atendidos en la consulta externa del servicio de cirugía de la clínica Delgado.

Excluimos a 24 pacientes con seguimiento menor de 6 meses, 22 con IPMN de rama lateral menor de 10 mm en las imágenes, 41 con otros tipos de tumores quísticos de páncreas y 9 con adenocarcinoma ductal de páncreas concurrente con IPMN. Clasificamos a los pacientes según imágenes en 3 tipos IPMN de rama lateral (BD), rama principal (MD) y tipo mixto, finalmente incluimos a 253 pacientes, quienes fueron evaluados para cirugía o fueron incluidos en un programa de vigilancia.

Definimos IPMN de rama lateral como la presencia de uno o más quistes pancreáticos con comunicación con el sistema ductal, sin dilatación del conducto principal. El IPMN de rama principal se caracteriza por una dilatación del conducto principal de 5 mm o más. Se considera tipo mixto cuando coexisten quistes de rama lateral con una dilatación del conducto principal igual o superior a 5 mm. Consideramos maligno a aquellos tumores con displasia de alto grado o cáncer infiltrante⁽⁷⁾.

Todos los pacientes del estudio se sometieron al menos a una resonancia magnética y, en algunos casos, también a eco endoscopia. El seguimiento se realizó con resonancia y/o

eco endoscopia, excluyendo la tomografía como método de diagnóstico o seguimiento. El periodo de seguimiento se registró desde el diagnóstico inicial por resonancia hasta la última imagen realizada, medido en meses.

Las indicaciones quirúrgicas en la mayoría de los casos fueron siguiendo las recomendaciones de los criterios de Fukuoka del 2017 y 2024^(6,7).

Se evaluaron, la edad el sexo, el tipo de IPMN, la sintomatología, los llamados estígmas de alto riesgo (Ictericia obstructiva , nódulo mural >5 mm , ducto principal >10 mm) y los factores preocupantes (tumor quístico mayor de 30 mm, nódulo mural <5 mm, componente sólido en la pared del quiste con realce, conducto pancreático principal 5-9,9 mm, cambio abrupto del calibre del conducto pancreático con atrofia de páncreas, Ca 19-9 elevado, crecimiento de más de 2,5 mm/años y la pancreatitis) según la clasificación

de la I.A.P.^(6,7). La diabetes de reciente aparición agregado en las guías del IAP publicadas en 2024 no fueron evaluadas por no contar con esa variable en la base de datos⁽⁷⁾.

El seguimiento se realizó cada 3, 6, 12 o 24 meses dependiendo de la morfología tamaño o cambios en cada uno de los casos, los pacientes que fueron operados también se les efectuó seguimiento luego de la resección de acuerdo con el resultado de anatomía patológica. El seguimiento fue realizado por el autor en todos los casos y la recurrencia se asumió si las imágenes demostraban un nuevo quiste sospechoso de IPMN en el páncreas remanente.

La displasia de alto grado encontrada en la anatomía patológica es equivalente/sinónimo a "carcinoma in situ" según las nuevas guías de la I.A.P. 2024. Se utilizó el término "maligno" para agrupar a la displasia de alto grado y al cáncer invasivo⁽⁷⁾.

Tabla 1. Indicaciones quirúrgicas de acuerdo con las diferentes guías publicadas.

Guía	Indicación absoluta de cirugía	Indicación relativa de cirugía
American Gastroenterology Association (2015)	<ul style="list-style-type: none"> Conducto principal ≥ 5 mm (MRI o EUS) y Nódulo Citología positiva para malignidad 	No
International Consensus Guidelines (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Citología sospechosa o positiva para malignidad Ictericia (relacionada al tumor) Nódulo mural ≥ 5 mm Ducto principal ≥ 10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> Crecimiento ≥ 2.5 mm en 1 año Ca 19-9 elevado Ducto principal entre 5 - 9.9 mm Diámetro del quiste ≥ 30mm Pancreatitis (causada por el quiste) Nódulo mural ≤ 5mm Cambios abruptos en el diámetro del conducto con atrofia del páncreas Linfadenopatía Aumento y/o captación de la pared del quiste
European (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Citología positiva para malignidad Masa sólida Ictericia (relacionada al tumor) Nódulo mural ≥ 5 mm Ducto principal ≥ 10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> Crecimiento ≥ 5 mm en 2 años Ca 19-9 elevado Ducto principal entre 5 - 9.9 mm Diámetro del quiste ≥ 40mm Diabetes reciente Pancreatitis (causada por el quiste) Nódulo mural ≤ 5mm Indicación para revisión por el comité multidisciplinario Pancreatitis (causada por el quiste) Ictericia (relacionada al tumor) Ca 19-9 elevado Cualquiera de estos hallazgos: Nódulo mural, componente sólido, dilatación del ducto ≥ 5mm Dilatación focal del ducto principal, tumor ≥ 30 mm Citología con signos de malignidad
American College Gastroenterology (2018)	No	
Radiology White Paper (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Ictericia (relacionada al tumor) Nódulo mural ≥ 5 mm Ducto principal ≥ 10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> Indicación para EUS-FNA Nódulo mural, engrosamiento de la pared, ducto principal ≥ 7mm Calcificación periférica del quiste, quiste ≥ 25 mm Crecimiento de > 20%

Tabla 2. Características generales de los IPMN.

Características	N	(%)
Edad	66,1	12,2
Femenino	171	67,6
Tipo de IPMN		
BD (Branch duct)	180	71,2
MD (Main duct)	23	9,1
Mixto	50	19,8
Número de quistes		
Único	92	36,4
2-3 quistes	81	32,1
Múltiples	80	65,5
Número de estigmas de alto riesgo		
Ninguno	194	76,6
1 o mas	58	22,9
Número de factores preocupantes		
Ninguno	117	46,6
1-2 Factores	113	45
3 o mas	21	8,3

Análisis estadístico

Los datos continuos se expresan como media ± desviación estándar. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y las variables continuas mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. El valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los procedimientos estadísticos se hicieron considerando pruebas bilaterales. El análisis multivariado se ejecutó mediante la implementación de un modelo de regresión múltiple, incorporando varianzas robustas para obtener Razones de Prevalencia Ajustadas (RPa). Con el propósito de evaluar la independencia de los factores de riesgo, las variables que demostraron significancia ($p < 0,30$) en el análisis invariado fueron incluidas en el modelo de regresión. La ejecución de todos los análisis estadísticos se efectuó utilizando el software STATA/SE 17.0.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de ética local (Comité Institucional de Ética de la Universidad Continental Carta Número N°0741-2023-CIEI-UC).

RESULTADOS

Durante este periodo de tiempo se identificó a 253 pacientes con neoplasia intraductal papilar mucinosa de páncreas. La mayoría eran mujeres (67,6%) con una edad promedio de 66,1 años. El 28% de la serie presentó síntomas al momento del diagnóstico siendo el dolor el síntoma más frecuente; fueron quistes múltiples en el 65,5% de los casos. La mayoría de los pacientes no mostraron estigmas de alto riesgo ni factores preocupantes (65,3%) (Tabla 2).

Los tumores de rama lateral se presentaron en el 71% de los casos, los mixtos en 19,7% y los de rama principal en 9%, de estos fueron malignos el 8,3%, 30% y 56,5% respectivamente (Tablas 3 y 4).

En más de la mitad de los pacientes (72%) las lesiones en el páncreas fueron hallazgos incidentales siendo más frecuentes la sintomatología en los pacientes operados. La pancreatitis estuvo presente en el 10,4% de los casos.

Cuarenta y nueve pacientes no fueron enrolados a un programa de seguimiento por presentar al ingreso, características de alto riesgo para malignidad, por lo que

Tabla 3. Características de los diferentes sub tipos de IPMN.

Tipo	N	% malignidad	Observación	Operados	Malignos/patología		
					Displasia de alto grado	Cáncer invasivo	% malignidad en Qx
BD	180	8,30 %	147	33	3	12	45%
Mixtos	50	30,00 %	15	35	4	11	42,80%
MD	23	56,50 %	3	20	3	10	65%

Tabla 4. Características asociadas al riesgo de malignidad en el análisis bivariado de acuerdo con el tipo y tamaño del IPMN.

	Malignidad		P
	No	Si	
Tipo de NM			
BD (Branch-Duct)	165 (91,7%)	15 (8,3%)	
MD	8 (34,8%)	15 (65,2%)	≤0,05
Mixto	30 (60,0%)	20 (40,0%)	
Tamaño BD (mm)	11,1 ± 10,4	26,4 ± 12,3	≤0,05
Tamaño MD (mm)	19,6 ± 4,0	12,9 ± 7,9	≤0,05

fueron intervenidos quirúrgicamente, de estos, 28 pacientes (58%), presentaron cambios malignos efectuando en 5 de ellos una cirugía paliativa por tener un cáncer avanzado o metastásico (Tabla 5).

Doscientos cuatro pacientes ingresaron a un programa de seguimiento teniendo un periodo promedio de evaluación de 31 meses (6-100 meses). De estos, 38 casos (19%) fueron intervenidos quirúrgicamente, luego de un periodo de observación promedio de 28 meses debido que durante el seguimiento presentaron cambios significativos (criterios quirúrgicos) por lo que ya no era seguro seguir observándolos. Ningún paciente fue catalogado como irresecable luego de haber entrado al programa de seguimiento, sin embargo, el 44% de los pacientes que tuvieron que ser operados fueron catalogados como "malignos" luego de la cirugía (Tabla 5).

En total se intervino quirúrgicamente a 87 pacientes (49 se operaron al ingreso y 38 fueron intervenidos durante el seguimiento) y 165 continuaron en un programa de seguimiento.

De los 87 pacientes operados, 32 (36,7%) presentaron cáncer invasivo y 10 presentaron displasia de alto grado (11,4%). 4 pacientes presentaron un nuevo tumor quístico en el remanente pancreático que requirió una nueva cirugía a los 54 (24-48) meses en promedio luego de la primera intervención. En ningún caso de los que se volvió a presentar otro tumor quístico, se encontró un carcinoma invasivo, teniendo los 4 casos en la nueva patología una displasia de alto grado.

Treinta y siete pacientes se intervinieron quirúrgicamente por presentar por lo menos un estigma de alto riesgo teniendo el 62% de estos un tumor maligno, mientras que 38 pacientes fueron intervenidos por presentar por lo menos un factor preocupante encontrándose que solo el 18% de pacientes presentó cambios malignos.

Los criterios más frecuentes presentados en los pacientes intervenidos quirúrgicamente fueron Nódulo

Tabla 5. Características de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente tanto al ingreso como aquellos que entraron en un programa de seguimiento.

	Resectados Inicialmente	Inicialmente Seguimiento Secundariamente reseccionados
n	49	38
Edad	69 (50-87)	70 (37-90)
Femenino	35 (71,4%)	20 (52,6%)
Estigmas de alto riesgo	32 (65,3%)	16 (42,1%)
Factores preocupantes	36 (73,4%)	34 (89,4%)
Malignidad	26 (53%)	16 (42,1%)
Invasivo	21 (42,8%)	11 (28,9%)
Displasia	5 (10,2%)	5 (13,1%)

mural >5 mm en el 37% de los casos, tamaño mayor a 30 mm a nivel de rama lateral en el 36% de los casos, diámetro del conducto de Wirsung 5-9,9 mm 33%, Ca 19-9 elevado en 29% y Wirsung >10 mm 27,5%

Del total, ciento tres pacientes no presentaron estigmas de alto riesgo ni factores preocupantes, por lo que ninguno de ellos fue intervenido quirúrgicamente, teniendo un seguimiento promedio de 30,3 meses (6-100 meses), solo 15 de ellos presentaron cambios no significativos como crecimiento menor a 2,5 mm en 1 año o la aparición de un nuevo tumor quístico, siendo el grupo con menor riesgo, ya que en todo este tiempo ninguno presentó cambios importantes.

Cuando se evaluó si los estigmas de alto riesgo y los factores preocupantes nos podrían dar una asociación para predecir malignidad se encontró una relación importante entre el número de estos y la frecuencia de malignidad (Tabla 6).

Tabla 6. Características asociadas al riesgo de malignidad en el análisis bivariado del número de factores predictores de malignidad.

	Malignidad		P
	No	Si	
Número de estigmas de alto riesgo			
Ninguno	185 (96,4%)	7 (3,7%)	≤0,05
1 o más	16 (29,1%)	39 (70,9%)	
Número de factores preocupantes			
Ninguno	110 (94,8%)	6 (5,2%)	
1-2 factores	78 (70,9%)	32 (29,1%)	≤0,05
3 o más factores	13 (65,0%)	7 (35%)	

Tabla 7. Características independientes de los Estigmas de alto riesgo y los factores preocupantes para predecir malignidad.

Análisis bivariado	Malignidad		p
	No	Si	
Características	203 (80,2%)	50 (19,8%)	
Edad	64,5±11,9	72,6±11,3	≤0,05
Estigmas de alto riesgo			
Nódulo mayor a 5 mm			
No	197 (92,5%)	16 (7,5%)	≤0,05
Si	6 (15,0%)	34 (85,0%)	
Ictericia			
No	202 (83,8%)	39 (16,2%)	≤0,05
Si	1 (8,3%)	11 (91,7%)	
Wirsung ≥ 10 mm			
No	192 (84,5%)	30 (13,5 %)	≤0,05
Si	11 (36,7%)	19 (63,3%)	
Factores preocupantes			
Tamaño mayor a 30 mm.			
No	177 (83,1%)	36(16,9%)	≤0,05
Si	26 (65,0%)	14 (35,0%)	
Crecimiento mayor de 2,5 mm en 1 años			
No	176 (81,9)	40 (18,5%)	0,207
Si	27 (72,9%)	10 (27,1%)	
Nódulo menor de 5 mm.			
No	191 (80,3%)	47 (19,8%)	0,981
Si	12 (80,0%)	3 (20,0%)	
Wirsung 5- 9 mm.			
No	177 (83,1%)	36 (16,9%)	≤0,05
Si	26 (65,0%)	14 (35,0%)	
Captación de Pared			
No	197 (82,1%)	43 (17,9%)	≤0,05
Si	6 (46,2%)	7 (53,9%)	
Pancreatitis			
No	180 (79,3%)	47 (20,7%)	0,266
Si	23 (88,5%)	3 (11,5%)	
CA 19-9 (U/ml)	55,1± 36,9	62,3±35,5	0,204

Cuando analizamos por separado cada criterio para determinar la posibilidad de malignidad pudimos ver que la presencia de un nódulo mayor a 5 mm fue el criterio con más fuerte asociación en el análisis bivariado, teniendo estos pacientes 11,21 veces más probabilidad de tener cambios malignos, esta asociación también fue significativa en la regresión múltiple (Tabla 7).

El estudio muestra que la malignidad se relaciona significativamente con la edad ($p<0,005$), el tipo mixto y de rama principal, un Conducto de Wirsung mayor o igual a 10 mm, un tamaño de más de 30 mm, Wirsung entre 5-9 mm, y la captación de pared respectivamente (Tabla 7).

El sexo, el crecimiento > de 2,5 mm/años, la presencia de nódulo mural menor de 5 mm, el Ca 19-9 mayor a 34 U/ml y la pancreatitis no mostraron una asociación significativa con la malignidad ($p>0,05$) (Tabla 7).

El análisis bivariado y la regresión múltiple revelan que la edad, el sexo masculino, la presencia de nódulos mayores a 5 mm, ictericia, tamaño del conducto de Wirsung mayor o igual a 10 mm, tamaño mayor a 30 mm, tamaño del conducto de Wirsung entre 5-9 mm, y la captación de la pared están significativamente asociados con la malignidad ($p\leq0,05$). En la regresión múltiple, la presencia de nódulos mayores a 5 mm y la presencias de 3 o más Factores preocupantes, también mostraron una asociación significativa con la malignidad ($p\leq0,05$) (Tabla 8).

Tabla 8. Características asociadas al riesgo de malignidad en la neoplasia intraductal papilar mucinosa de páncreas en el análisis de regresión bivariado y multivariado en la Clínica Auna de Lima, Perú, diciembre de 2014 hasta agosto de 2023. (n=253)†

Características	Análisis bivariado			Regresión múltiple*		
	RP	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p
Edad	1,05	1,03 -1,07	≤0,05	1,03	0,99-1,08	0,168
Sexo						
Femenino		Ref			Ref	
Masculino	1,51	0,94-2,56	0,085	1,07	0,97-2,98	0,063
Pancreatitis						
No		Ref			Ref	
Si	0,56	0,18 – 1,67	0,296	0,44	0,24-8,12	0,583
Tipo de NM						
BD (Branch-Duct)		Ref			Ref	
MD (Main-Duct)	8,33	4,64-14,9	≤0,05	1,05	0,10-10,66	0,964
Mixto	5,68	3,11-10,4	≤0,05	0,75	0,07-8,29	0,818
Tamaño BD (mm)	1,01	0,99-1,04	0,329	1,03	0,94-1,11	0,594
Tamaño MD (mm)	1,02	1,01-1,03	≤0,05	1,01	0,94-1,08	0,802
Número de quistes	0,67	0,45-1,01	0,055	0,73	0,46-1,15	0,185
Nódulo mayor a 5 mm						
No		Ref			Ref	
Si	11,21	6,86-18,31	≤0,05	3,73	1,16-11,97	≤0,05
Ictericia						
No		Ref			Ref	
Si	5,79	4,12-8,12	≤0,05	1,11	0,17-7,51	0,912
Wirsung ≥ 10 mm						
No		Ref			Ref	
Si	4,69	3,04-7,21	≤0,05	1,56	0,13-18,97	0,726
Nódulo mayor a 30 mm						
No		Ref			Ref	
Si	2,64	1,62-4,32	≤0,05	0,55	0,09-3,57	0,533
Crecimiento mayor de 5 mm						
No		Ref			Ref	
Si	1,48	0,81-2,72	0,194	0,35	0,11-1,12	0,095
Nódulo mural menor de 5 mm						
No		Ref			Ref	
Si	1,03	0,036-2,93	0,955	1,9	0,55-6,59	0,31
Wirsung 5-9 mm						
No		Ref			Ref	
Si	2,12	1,26-3,57	≤0,05	0,466	0,24-22,32	0,466
Captación de pared						
No		Ref			Ref	
Si	3,06	1,72-5,44	≤0,05	0,81	0,17-3,83	0,794
CA 19-9 (U/ml)	1,01	1,00-1,01	≤0,05	1,01	0,99-1,01	0,597
Número de estigmas de alto riesgo						
Ninguno		Ref			Ref	
1 o más	19,44	9,20-41,10	≤0,05	4,79	0,76-30,11	0,095
Número de factores preocupantes						
Ninguno		Ref			Ref	
1-2 Factores	5,62	2,44-12,94	≤0,05	1,49	0,46-4,89	0,503
3 o más Factores	6,77	2,53-18,10	≤0,05	17,11	2,15-135,96	≤0,05

DISCUSIÓN

Esta es la serie peruana más grande publicada, y confirma muchas de las propuestas que han sido descritas anteriormente en la literatura sobre esta patología: primero, que al momento del diagnóstico un pequeño número de pacientes, 19,3%, requieren cirugía, en segundo lugar, que del grupo que ingresa a un programa de seguimiento, el 18,6% requiere cirugía por presentar cambios durante el seguimiento. Tercero que los tumores de rama principal son más peligrosos que los de rama lateral, teniendo un porcentaje de malignidad de 56,5% vs 8,3% respectivamente y que la presencia de cáncer invasivo no es muy alta siendo de 13 % en toda la serie.

La efectividad diagnóstica de la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) es comparable en la predicción de malignidad en el IPMN. Sin embargo, esta se incrementa significativamente cuando se complementa con una ecoendoscopía (EUS), que además permite la toma de biopsias. A pesar de contar con una buena sensibilidad y especificidad, en la práctica clínica suelen observarse discrepancias entre los hallazgos radiológicos preoperatorios y los resultados de la anatomía patológica, lo que puede conllevar a cirugías innecesarias o a fallos en el diagnóstico de neoplasias malignas⁽⁹⁾.

Existen muchas guías para el manejo de los IPMN y otros tumores quísticos del páncreas; sin embargo, ninguna de ellas es completamente definitiva, dado que el conocimiento actual sobre la historia natural de esta enfermedad aún es limitado^(10,11). La guía de la IAP consensus guideline, es la más integralmente práctica y completa para tomar decisiones sobre el manejo de esta enfermedad^(6,7).

En la mayoría de las publicaciones la probabilidad de malignidad en los IPMN, varía según el tipo morfológico, siendo claramente más alta en los tumores de rama principal, que en los de rama lateral (61,6% [36-100%] vs 31,1% [15-48%]) respectivamente⁽⁴⁻⁹⁾. En nuestra serie se presentaron cambios malignos en el 8,3% de los pacientes con IPMN de rama lateral y en el 56,5% de los de rama principal⁽¹²⁾.

La presencia de cambios malignos en todos nuestros pacientes fue de 17% sin embargo cuando diferenciamos la displasia de alto grado del cáncer invasivo esta fue de 4% y 13% respectivamente.

La edad es una variable independiente asociada en todos los estudios relacionados al cáncer de páncreas⁽¹³⁻¹⁵⁾. En el análisis bivariado la edad estuvo directamente relacionada con el riesgo de malignidad ($p<0,05$) sin embargo el sexo no presentó una relación ($p=0,08$)^(16,17).

La presencia de un tumor quístico de páncreas asociado a sintomatología como dolor abdominal ha sido históricamente vinculada a un riesgo mayor de malignidad^(18,19).

La pancreatitis aguda puede ser una manifestación inicial en el 12-67% de los casos, no teniendo mayor frecuencia de presentación si se trata de un IPMN de rama lateral o principal o si se trata de una neoplasia benigna o maligna⁽²⁰⁾. La pancreatitis en un paciente con IPMN es factor predictivo de malignidad en las distintas series y en algunas guías, esto no se pudo replicar en nuestro trabajo ya que no encontramos una relación estadística entre la pancreatitis y la presencia de malignidad ($p=0,583$). Independientemente de ello la presencia de pancreatitis puede deteriorar la calidad de vida de los pacientes, por lo que debe de considerarse como una de las indicaciones quirúrgicas en pacientes con múltiples episodios.

Los nódulos murales >5 mm ha sido reportados como uno de los factores más fuertemente asociados a cambios malignos. En un meta análisis que incluía a 70 estudios con un total de 2297 pacientes que fueron resecados por IPMN se evidencio que la presencia de nódulo mural tenía un valor predictivo positivo de 62% para un cáncer invasivo en la anatomía patológica⁽²¹⁾. Nosotros encontramos que la presencia de un nódulo mural >5 mm tenía una asociación con la presencia de cambios malignos (RP 11,21; IC95% 6,86-18,31) en el análisis bivariado y la regresión múltiple, aumentando 11,21 veces la probabilidad de un tumor maligno.

La presencia de un nódulo < de 5 mm, también ha sido considerado por muchos autores como un criterio para predecir cambios malignos^(9,22,23), sin embargo, nuestros resultados difieren con esta postura ya que en nuestro trabajo la presencia de nódulo mural <5 mm no presentó una significancia estadística (OR 1,03; IC95%: 0,036-2,93; $p=0,31$), esto se podría explicar por qué se utilizó la resonancia magnética como herramienta de medición para determinar la presencia de un nódulo mural <5 mm⁽⁹⁾.

La presencia de ictericia se presentó en nuestro estudio en el 9% de pacientes con un IPMN localizado en la cabeza de páncreas, esta ha sido consistentemente identificada como un predictor de malignidad y peor pronóstico. La obstrucción biliar secundaria al crecimiento tumoral puede llevar a la aparición de ictericia obstructiva, reflejando la agresividad del tumor y su impacto en la función hepática. La ictericia puede ser indicativa de una enfermedad más avanzada con implicaciones significativas para la planificación del tratamiento y la supervivencia del paciente⁽²⁴⁾. Nosotros encontramos que la presencia de ictericia aumentaba la probabilidad de presentar una neoplasia maligna en más de 5 veces (OR 5,79; IC 95%: 4,12-8,12 $p<0,005$) por lo que lo consideramos un factor decisivo para evaluar posibles cambios malignos.

En la literatura, la dilatación del conducto pancreatico principal se ha identificado como uno de los factores más relevantes asociados a cambios malignos en el contexto del IPMN. Buckler reporta un riesgo del 37% de displasia de alto grado o cáncer invasivo en pacientes con IPMN de rama principal o mixto y una dilatación ductal entre 5-9 mm. Otros estudios incluso señalan un riesgo de

malignidad de hasta el 68% en este mismo grupo de pacientes⁽²⁵⁻²⁷⁾.

En nuestro estudio, la dilatación del conducto principal se evalúa en dos niveles (5-9,9 mm y >10 mm). Se encontró que el grado de dilatación estaba fuertemente asociado a cambios malignos. Una dilatación entre 5 y 9,9 mm presentó una razón de prevalencia (RP) de 2,12, mientras que una dilatación superior a 10 mm mostró una RP de 4,69, siendo ambos hallazgos estadísticamente significativos para predecir malignidad en el análisis bivariado ($p<0,05$).

Estos resultados se alinean con múltiples series publicadas que señalan que el aumento del tamaño del conducto de Wirsung, especialmente cuando supera los 10 mm, se asocia con un mayor riesgo de malignidad en lesiones pancreáticas. La evaluación cuidadosa del tamaño del conducto de Wirsung es esencial para la estratificación del riesgo y la planificación del tratamiento en pacientes con IPMN⁽²⁸⁾.

Al 96% de los pacientes incluidos en la muestra se les realizó la medición del marcador tumoral Ca 19-9. Este se encontró elevado solo en el 48% de los casos con cambios malignos, y en el 13,6% de los pacientes con enfermedad considerada "benigna" arrojó un falso positivo, lo que limita su utilidad como herramienta aislada para orientar el manejo clínico.

En nuestro análisis, un valor de Ca 19-9 superior a 34 U/ml no mostró significancia estadística para predecir malignidad ($p=0,204$). Este hallazgo coincide con un metaanálisis reciente que incluyó 15 estudios con un total de 1,629 pacientes, en el cual el Ca 19-9 elevado presentó una sensibilidad y especificidad variables (52-88%) para detectar IPMN con cáncer. Sin embargo, cuando se utilizó un punto de corte de 100 U/ml, se observó una mayor precisión para identificar cáncer invasivo (93% vs. 83%)^(17,29). A pesar de estas limitaciones, las guías de la International Association of Pancreatology (IAP) continúan considerando el Ca 19-9 como un "factor preocupante", lo que subraya la necesidad de interpretarlo en el contexto clínico completo y en conjunto con otros hallazgos radiológicos y endoscópicos⁽⁷⁾.

El tamaño, así como el crecimiento de la lesión, son marcadores importantes de progresión y agresividad del tumor. Anteriormente el crecimiento aceptado era de 5 mm en 2 años sin embargo las nuevas guías proponen un crecimiento mayor de 2,5 mm en un año para clasificarlo como factor preocupante⁽⁷⁾. El tamaño >30 mm continúa siendo un factor de riesgo para malignidad, este aumento la probabilidad de presentar un tumor maligno en 2,64 (1,62-4,3) veces en nuestra serie ($p<0,05$). La detección temprana de este cambio puede permitir una intervención más oportuna y eficaz, mejorando así los resultados clínicos para los pacientes afectados^(16,30), sin embargo, el crecimiento de 2,5 mm/año no fue significativo en el análisis bivariado ($p=0,19$)⁽¹⁸⁾.

La presencia de un estigma de alto riesgo o múltiples factores preocupantes que abarca una variedad de características clínicas y radiológicas asociadas proporciona una medida compuesta del riesgo de malignidad y la gravedad de la enfermedad. Las guías de la IAP recomiendan el tratamiento quirúrgico en estos pacientes^(6,7). En nuestro análisis observamos una asociación estadística entre el número de factores preocupantes, ya sea de 1-2 factores (RP 5,62; IC95% 2,44-12,94) o de 3 o más factores (RP 6,77; IC95% 2,53-18,10), con respecto a la presencia de cambios malignos. En el análisis de regresión múltiple, se validaron algunas de estas asociaciones estadísticamente significativas resaltando la presencia de un estigma de alto riesgo (RPa 4,79; IC95% 0,76-30,11) de factores preocupantes (RPa 17,11; IC95% 2,15-135,96) como predictores importantes de malignidad ($p\leq 0,05$)⁽³¹⁾.

La identificación y cuantificación de estos factores pueden ayudar a orientar la selección de pacientes para una vigilancia más estrecha, intervenciones terapéuticas y seguimiento a largo plazo^(3,9).

La decisión quirúrgica se debe de tomar evaluando los diferentes factores de riesgo para predecir malignidad tratando de someter a la menor cantidad de pacientes a una cirugía innecesaria. Las guías de la IAP del 2024 recomiendan evaluar la cirugía en los pacientes con un estigma de alto riesgo, o en aquellos pacientes que presenten múltiples factores preocupantes o episodios de pancreatitis aguda con mala calidad de vida. La decisión final debe de ser individualizada y no solo depender del riesgo de malignidad, sino también de la expectativa de vida del paciente, antecedentes, comorbilidades y tipo de tumor quístico⁽⁷⁾.

Los programas de seguimiento son necesarios para detectar cambios tempranos en un IPMN además de detectar un cáncer de páncreas concomitante, en pacientes tanto en observación por seguimiento como en aquellos que fueron resecados. Los riesgos y beneficios de aplicar un programa de vigilancia (watch and wait) vs una cirugía temprana debe de ser analizada y valorada. En particular el riesgo de resechar una lesión cuando la transformación maligna ya sucedió, esto requiere ser comparada y equilibrada contra el riesgo de complicaciones quirúrgicas severas en una cirugía resectiva muy temprana. Todos los pacientes que ingresaron al programa de seguimiento en este trabajo fueron evaluados con resonancia magnética y/o eco endoscopia de forma continua teniendo que intervenir al 19% de los casos en seguimiento. De los 38 pacientes operados luego de un periodo de seguimiento, el 44% fueron catalogados como malignos y de estos solo el 20% tuvieron displasia de alto grado, sin embargo, ningún paciente fue catalogado como irresecable.

Esto plantea muchas interrogantes sobre la efectividad de las guías y las recomendaciones para intervenir a un paciente, ya que de los 87 pacientes que tuvieron indicación quirúrgica y fueron operados ya sea de un inicio

o luego de entrar a un programa de seguimiento más de la mitad (50,5%) no presentaban cambios malignos.

Algunas guías recomiendan el cese o suspensión de los programas de seguimiento luego de un periodo de 5 años cuando no existen cambios significativos en las imágenes, sin embargo, la mayoría recomienda una vigilancia indefinida ya que existe un incremento en el riesgo de transformación maligna con el paso de los años desde el diagnóstico. Los dos estudios más grandes realizados en Europa y EEUU con monitoreo por más de 10 años nos muestran que incluso un IPMN de rama lateral pequeño puede tener una transformación maligna en el tiempo (23,32). En nuestro programa de seguimiento se tuvieron que operar a 6 pacientes por riesgo de malignidad luego de más de 5 años (67-80 meses) de seguimiento estable, de estos la mitad de los casos presentó cáncer invasivo, por lo que nosotros recomendamos tener un seguimiento hasta que el paciente no ya no esté en condiciones para ser sometido a una cirugía.

Conclusión

Las diferentes guías para el manejo del IPMN difieren en sus recomendaciones en cuanto a las indicaciones quirúrgicas, los esquemas de vigilancia y el momento adecuado para suspenderla.

La detección y vigilancia de los IPMN nos permiten la detección temprana de lesiones de alto riesgo y poder ofrecer una cirugía potencialmente curativa en una enfermedad con un pronóstico muy pobre. Sin embargo, definir si un tumor quístico es maligno continúa siendo un reto. No existe algoritmo único para el manejo de estas lesiones por la falta de evidencia de calidad en la cual basar estas recomendaciones.

En este estudio, los factores que se asociaron significativamente con malignidad fueron: la edad, la presencia de un nódulo mural >5 mm, la dilatación del conducto pancreático principal >10 mm, la presencia de ictericia, un tamaño mayor a 30 mm, dilatación del conducto de Wirsung entre 5 y 9,9 mm, y la captación de contraste en la pared del quiste. Por otro lado, variables como pancreatitis aguda, crecimiento mayor a 2,5 mm/año, nódulos <5 mm y elevación del Ca 19-9 no mostraron asociación estadísticamente significativa con malignidad.

Hasta que no se tenga una idea clara de los patrones de progresión y la biología del IPMN que nos puedan dar protocolos y guías con mayor precisión, los programas de vigilancia deben de ser aplicados con precaución sobre todo en los casos que el conducto principal se encuentra comprometido (BD y Mixtos). Por lo que la mejor estrategia de manejo para tratar los IPMN todavía no se ha establecido, siendo fundamental un seguimiento periódico a los pacientes con dicha patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Klöppel Gün. Intraductal papillary neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients. *Cancer*. 1989;64(6):1329-35.
- Ohashi K, Murakami Y, Maruyama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohashi I. Four cases of mucussecreting pancreatic cancer. *Prog Digest Endosc*. 1982;20:348-51.
- Hirono S, Shimizu Y, Ohtsuka T, Kin T, Hara K, Kanno A, et al. Recurrence patterns after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas; a multicenter, retrospective study of 1074 IPMN patients by the Japan Pancreas Society. *J Gastroenterol*. 2020 Jan 28;55(1):86-99.
- Overbeek KA, Koopmann BDM, Levink IJM, Tacelli M, Erler NS, Arcidiacono PG, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in High-Risk Individuals: Incidence, Growth Rate, and Malignancy Risk. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(1):62-71.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.035.
- Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg*. 2019;270(2):340-347. doi: 10.1097/SLA.0000000000002753.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
- Ohtsuka T, Fernandez-del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology*. 2024;24(2):255-270. doi: 10.1016/j.pan.2023.12.009.
- Huang X, Guo T, Zhang Z, Cai M, Guo X, Zhang J, et al. Prediction of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm: A nomogram based on clinical information and radiological outcomes. *Cancer Med*. 2023;12(16):16958-16971. doi: 10.1002/cam4.6326.
- Hong SB, Lee NK, Kim S, Seo HI, Park YM, Noh BG, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance image for malignant intraductal papillary mucinous neoplasms: the importance of size of enhancing mural nodule within cyst. *Jpn J Radiol*. 2022;40(12):1282-1289. doi: 10.1007/s11604-022-01312-y.
- Kanno A, Masamune A, Hanada K, Maguchi H, Shimizu Y, Ueki T, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology*. 2018;18(1):61-67. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.007.
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- Li B, Guo S, Shi X, Shen S, Zhang G, Gao S, et al. [Diagnostic efficacy for predicting intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with high grade dysplasia or invasive carcinoma based on the surgery indications in different guidelines]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2021;59(5):359-365. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200507-00365.
- Aronsson L, Andersson R, Ansari D. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas – epidemiology, risk factors, diagnosis, and management. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(8):803-815. doi: 10.1080/00365521.2017.1318948.
- Gentiluomo M, Corradi C, Arcidiacono PG, Crippa S, Falconi M, Belfiori G, et al. Role of pancreatic ductal adenocarcinoma risk factors in intraductal papillary mucinous neoplasm progression. *Front Oncol*. 2023;13:1172606. doi: 10.3389/fonc.2023.1172606.

15. Gavazzi F, Capretti G, Giordano L, Ridolfi C, Spaggiari P, Sollai M, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous tumor: Different prognostic factors for different overall survival. *Dig Liver Dis.* 2022;54(6):826-833. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.006.
16. Armstrong MT, Saadat L V, Chou JF, Gönen M, Balachandran VP, D'Angelica MI, et al. Risk Factors for Progression in Patients Undergoing Surveillance for Pancreatic Cysts. *Ann Surg.* 2024;279(1):119-124. doi: 10.1097/SLA.0000000000005922.
17. Marchegiani G, Crippa S, Perri G, Rancoita PMV, Caravati A, Belfiori G, et al. Surgery for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Preoperative Factors Tipping the Scale of Decision-Making. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(5):3206-3214. doi: 10.1245/s10434-022-11326-5.
18. Tapia P, Targarona J. Diagnóstico y estadaje del cáncer de páncreas. *Enf Aparato Digest.* 2004;7(4).
19. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg.* 2003;138(4):427-3; discussion 433-4. doi: 10.1001/archsurg.138.4.427.
20. Venkatesh PG, Navaneethan U, Vege SS. Intraductal papillary mucinous neoplasm and acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):755-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31821b1081.
21. Marchegiani G, Andrianello S, Borin A, Dal Borgo C, Perri G, Pollini T, et al. Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas. *Surgery.* 2018;163(6):1272-1279. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.009.
22. Kim JR, Jang JY, Kang MJ, Park T, Lee SY, Jung W, et al. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(9):699-707. doi: 10.1002/jhbp.275.
23. Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, Rangelova E, Segersvärd R, Kartalis N, et al. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(4):1120-1126. doi: 10.1245/s10434-016-5661-x.
24. Zhang Y, Yang J, Li H, Wu Y, Zhang H, Chen W. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11683-91.
25. Tjaden C, Sandini M, Mihaljevic AL, Kaiser J, Khristenko E, Mayer P, et al. Risk of the Watch-and-Wait Concept in Surgical Treatment of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *JAMA Surg.* 2021;156(9):818-825. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0950.
26. Hackert T, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: High Cancer Risk in Duct Diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg.* 2015;262(5):875-80; discussion 880-1. doi: 10.1097/SLA.0000000000001462.
27. Attiyeh MA, Fernández-del Castillo C, Al Efshat M, Eaton AA, Gönen M, Batts R, et al. Development and Validation of a Multi-institutional Preoperative Nomogram for Predicting Grade of Dysplasia in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs) of the Pancreas: A Report from The Pancreatic Surgery Consortium. *Ann Surg.* 2018;267(1):157-163. doi: 10.1097/SLA.0000000000002015.
28. Suda T, Shirota Y, Hodo Y, Wakabayashi T. Hepatobiliary and Pancreatic: Intraductal papillary mucinous neoplasm rupture: A rare cause of pancreatic fistula. *Journal of Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 1;35(4):528. doi: 10.1111/jgh.14882.
29. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg.* 2011;98(1):104-10. doi: 10.1002/bjs.7280.
30. Amini N, Habib JR, Blair A, Rezaee N, Kinney-Köster B, Cameron JL, et al. Invasive and Noninvasive Progression After Resection of Noninvasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Ann Surg.* 2022;276(2):370-377. doi: 10.1097/SLA.0000000000004488.
31. Targarona Modena J, Coayla Castillo G, Hurtado de Mendoza F, Bisso Andrade A, Balarezo Aguilar S. Existe un rol para la resección quirúrgica en los pacientes con cáncer de páncreas oligometastásicos. *Rev Gastroenterol Peru.* 2021;41(4):233-8. doi: 10.47892/rgp.2021.414.1097.
32. Pergolini I, Sahora K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, et al. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1284-1294.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.019.