

Perfil clínico y análisis de sobrevida en pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal diagnosticados por ecoendoscopia

Clinical profile and survival analysis in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm by endoscopic ultrasound

Alfonso Chacaltana Mendoza^{1,2}, Jacqueline Abad Nuñez³, Bruno Li Salvatierra¹, Ronald Arcana Lopez¹, Milagros Davalos Moscol^{1,4}, Augusto Vera Calderon¹

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

² Clínica Internacional San Borja. Lima, Perú.

³ Ex Residente Gastroenterología, Hospital Rebagliati. Lima, Perú.

⁴ Clínica Centenario Peruano Japonesa. Lima, Perú.

Recibido: 14/10/19 - Aprobado: 16/03/20

ORCID: Alfonso Chacaltana Mendoza: [0000-0001-6725-0918](https://orcid.org/0000-0001-6725-0918), Jacqueline Abad Nuñez: [0000-0003-2199-0683](https://orcid.org/0000-0003-2199-0683), Bruno Li Salvatierra: [0000-0002-3194-0594](https://orcid.org/0000-0002-3194-0594), Ronald Arcana Lopez: [0000-0002-8629-0883](https://orcid.org/0000-0002-8629-0883), Milagros Davalos Moscol: [0000-0001-7248-767X](https://orcid.org/0000-0001-7248-767X), Augusto Vera Calderon: [0000-0002-5034-216X](https://orcid.org/0000-0002-5034-216X)

RESUMEN

Introducción. La neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) se diagnostica ahora con mayor frecuencia debido al mayor uso de los métodos de imágenes, y conlleva un desafío clínico su manejo y seguimiento por su probable transformación maligna. **Objetivos.** Conocer las características por ecoendoscopia (USE), evolución clínica y sobrevida de los pacientes diagnosticados de IPMN por USE. **Materiales y métodos.** Estudio de cohorte retrospectivo con análisis de sobrevida en pacientes diagnosticados de IPMN por USE entre 2013 y 2018 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Se analizaron variables demográficas y ecoendoscópicas, además de seguimiento hasta el fallecimiento o 6 meses después del término del estudio. Se realizó el análisis de sobrevida con los métodos de Kaplan-Meier y de regresión de Cox. **Resultados.** Se incluyeron 133 pacientes con IPMN. Edad media fue 68,6 años, 80 (60,2%) fueron mujeres. Según subtipos, 89 (66,9%) fueron de rama secundaria, 23 (17,3%) de ducto principal y 21 (15,8%) de tipo mixto. La principal localización fue cabeza de páncreas (41,4%). En el seguimiento, 22 (16,5%) fueron a cirugía, 22 (16,5%) fallecieron después de una mediana de seguimiento de 522 días. En 8 pacientes (6%) se detectó neoplasia maligna. La tasa de sobrevida global fue 86,8% (IC 95%, 79,6-91,6) al año y de 81,9% (IC95%, 73,3-88,0) a los 3 años. En análisis univariado los factores asociados a la sobrevida fueron los subtipos de IPMN-DP ($p=0,02$) y mixto ($p=0,005$), sexo masculino ($p=0,004$), tamaño de lesión ≥ 30 mm ($p=0,000$), nódulos ($p=0,014$) y Wirsung ≥ 10 mm ($p=0,01$). En el análisis multivariado, los factores predictores asociados con la sobrevida fueron: IPMN-DP (HR=6,3, $p=0,005$), IPMN mixto (HR=4,9, $p=0,008$) y tamaño de lesión ≥ 30 mm (HR=7,1, $p=0,000$). **Conclusiones.** El diagnóstico de IPMN de ducto principal y mixto se asocian como factores predictores de sobrevida, al igual que el tamaño de la lesión ≥ 30 mm. **Palabras clave:** Quiste pancreático; Neoplasia mucinosa papilar intraductal pancreática; Sobrevida (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) are diagnosed more frequently because the higher use of radiologic exams, in that sense they are a great challenge to define its management and treatment in relation to its potential malignant transformation. **Objective:** To describe IPMN clinical profile, endoscopic ultrasound (EUS) characteristics and survival in all patients diagnosed with IPMN by EUS at HNERM. **Materials and methods:** Retrospective cohort of patients with IPMN diagnosed at HNERM by EUS from 2013 to 2018. Descriptive statistics was used for clinical profile and EUS characteristics. Kaplan Meir Method and Cox regression analysis was applied for survival analysis. **Results:** 133 patients with IPMN were included. Medium age was 68.6 years, 80 (60.2%) were female. According to IPMN subtypes, 89 (66.9%) originated from secondary branch, 23 (17.3%) from main duct (MD) and 21 (15.8%) were mixed type (MT). Head of pancreas was the main localization (41.4%). In follow-up, 22 (16.5%) were derived to surgery. Mortality occurred in 16.5% (22 cases) after a median follow-up of 522 days. Malignant transformation was diagnosed in 6% (8 cases). Survival was 86.8% (IC 95%, 79.6-91.6) at 1 year and 81.9% (IC95%, 73.3-88.0) at 3 years. Univariate analysis demonstrated that factors associated to survival were MD-IPMN ($p=0.02$) y MT-IPMN ($p=0.005$), male gender ($p=0.004$), nodule size ≥ 30 mm ($p=0.000$), presence of nodules ($p=0.014$) and Wirsung ≥ 10 mm ($p=0.01$). Multivariate analysis showed that predictive factors for survival were MD-IPMN (HR=6.3, $p=0.005$), MT-IPMN (HR=4.9, $p=0.008$) and nodule size ≥ 30 mm (HR=7.1, $p=0.000$). **Conclusions:** Diagnosis of MD-IPMN and MT-IPMN are predictive factors for survival as well as nodule size ≥ 30 mm. **Keywords:** Pancreatic cysts; Intraductal papillary-mucinous neoplasm, pancreatic; Survival (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) del páncreas son un tipo de neoplasia quística pancreática (NQP) frecuente que tienen una alta prevalencia. Se considera que el 20 a 30% de la

población adulta tiene alguna NQP⁽¹⁾ y la mitad de ellas son IPMN. Además, se conoce que la prevalencia de estas NQP se incrementa con la edad, llegando hasta 50% en personas de edad avanzada⁽²⁾. Estas lesiones quísticas pancreáticas son usualmente detectadas de forma incidental por la mayor disponibilidad de

Citar como: Chacaltana Mendoza A, Abad Nuñez J, Li Salvatierra B, Arcana Lopez R, Davalos Moscol M, Vera Calderon A. Perfil clínico y análisis de sobrevida en pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraductal diagnosticados por ecoendoscopia. Rev Gastroenterol Peru. 2020;40(1):52-60

técnicas de imagen (tomografía y resonancia) y el consecuente incremento en su uso, lo que además conlleva un desafío clínico por la dificultad en obtener un diagnóstico definitivo, la incertidumbre de su transformación a malignidad y con ello el manejo terapéutico a proponer: cirugía o manejo conservador con vigilancia y seguimiento.

Se considera que las IPMN son un tipo de lesiones precursoras que pueden progresar a adenocarcinoma ductal pancreático invasivo, por lo que representan (junto con los Pan-IN o neoplasia intraepitelial pancreática) una oportunidad para establecer programas de vigilancia y tratamiento de lesiones precancerosas. Los riesgos potenciales de progresión a cáncer son diferentes según el tipo de IPMN, estimándose que el riesgo de progresión a carcinoma invasivo 5 años después del primer signo de la enfermedad es de 63% para las IPMN de ducto principal (IPMN-DP), 49% para las IPMN mixtos y 15% para las IPMN de rama secundaria (IPMN-RS) ⁽³⁾, por lo que se plantea manejo quirúrgico en los IPMN-DP y mixtos, mientras que en las IPMN-RS el manejo puede ser más conservador basado en un seguimiento periódico y sólo manejo quirúrgico ante la aparición de signos o características de riesgo ⁽⁴⁾. No obstante, la vigilancia de estos pacientes deviene en altos costos de atención médica y conlleva el riesgo de un tratamiento insuficiente o un tratamiento excesivo (cirugías extensas con morbilidad altas) ⁽⁵⁾.

En nuestro medio la información que se cuenta acerca de la evolución clínica y el seguimiento de estos pacientes con IPMN es aún escasa a pesar del incremento de la prevalencia en su diagnóstico. Al igual que ocurre en otras latitudes, una limitación importante en el conocimiento acerca de las IPMN es que los datos disponibles en nuestro medio han sido obtenidos en series de casos quirúrgicos ^(6,7), los cuales pueden representar un sesgo si aplicamos esos resultados a cohortes no quirúrgicas. El incremento en el uso de la ecoendoscopia permite no solo complementar el diagnóstico de este tipo de neoplasias quísticas obtenidas por otras técnicas de imágenes, sino que permite diagnosticarlas de novo en exámenes realizados por otra indicación. En ese sentido, y dado el incremento progresivo del empleo de esta modalidad diagnóstica nos propusimos estudiar de forma retrospectiva una cohorte de pacientes diagnosticados con IPMN mediante ecoendoscopia para conocer sus características ecoendoscópicas, su evolución clínica, así como determinar la sobrevida de los pacientes atendidos en el servicio de endoscopia del hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con análisis de sobrevida en pacientes diagnosticados de IPMN mediante ecoendoscopia en el servicio de

endoscopia del HNERM desde enero del 2013 hasta diciembre del 2018.

Durante el periodo de estudio descrito, de todos los pacientes con indicación para estudio ecoendoscópico por diagnóstico o sospecha de lesión quística pancreática (establecido por tomografía y/o resonancia) se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico ecoendoscópico de IPMN y mayores de 18 años de edad. Se excluyeron a aquellos pacientes con datos incompletos y aquellos con resultado anatómopatológico (posterior a punción aspiración o espécimen quirúrgico) diferente al motivo de estudio.

Para el examen ecoendoscópico se utilizó ecoendoscopia radial o lineal (PENTAX 3,8 EG-3870 UTK) con frecuencias de escaneo de 5-10 MHz (procesador ecográfico HITACHI HI VISION Avius). Todos los procedimientos fueron realizados por uno de los 4 ecoendoscopistas del servicio, empleando sedación endovenosa con midazolam y petidina. En aquellos a los que se les realizó punción aspiración se empleó el ecoendoscopia lineal, y el procesamiento de la muestra se realizó sin citopatólogo en sala. Se indicó profilaxis antibiótica a todos aquellos sometidos a punción aspiración.

Se consideró IPMN mediante la demostración ecoendoscópica de una lesión quística con comunicación con el ducto principal, definiéndose tres tipos:

- Dilatación segmentaria o difusa del ducto principal sin estenosis y/u obstrucción del mismo (IPMN de ducto principal o IPMN-DP).
- Lesión quística que se comunica con ducto principal sin dilatarlo (IPMN de rama secundaria o IPMN-RS).
- Si cumplen criterios para IPMN-DP e IPMN-RS (IPMN mixto).

Se analizaron retrospectivamente las principales variables de estudio (demográficas, ecoendoscópicas) así como el resultado histopatológico final en aquellos pacientes sometidos a cirugía. Además, se realizó el seguimiento de todos los pacientes incluidos hasta su fallecimiento o hasta 6 meses después de la fecha de término del estudio. Las variables continuas se presentan como medias con desviación estándar o medianas con rango intercuartílico (según tipo de distribución) y las variables categóricas como frecuencias con porcentaje. Las comparaciones de las variables continuas y categóricas fueron realizadas con t de student o Rank sum test (según tipo de distribución) y chi cuadrado, respectivamente. La evaluación del riesgo y la sobrevida se realizó con el análisis de Kaplan-Meier, mientras que las diferencias en sobrevida fueron evaluadas con el log rank test. Por último, para definir los predictores

de sobrevida se empleó el análisis de regresión de cox. Se utilizó el paquete estadístico stata versión 10.1 para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Un total de 133 pacientes con diagnóstico ecoendoscópico de IPMN fueron incluidos en el estudio (ver Figura 1). La edad promedio de esta cohorte fue 68,6 ± 12,1 años (rango 36-97), mientras que 80 (60,2%) pacientes fueron mujeres y 53 (39,8%) hombres.

De todos los pacientes con IPMN, 89 (66,9%) fueron de rama secundaria, 23 (17,3%) de rama principal y 21 (15,8%) IPMN mixto. Las principales localizaciones de estas lesiones fueron: cabeza de páncreas (41,4%), seguido del cuello (27,1%), cuerpo (18,8%), cola (6,0%) y uncinado (6,8%), con una mediana de tamaño de 14 mm y rango intercuartílico de 9-25 mm. Del total de pacientes estudiados, 95 (71,4%) tuvieron una lesión focal, 27 (20,3%) dos lesiones y 11 (8,3%) tres lesiones a más. Las demás variables de estudio se describen en la Tabla 1.

Los pacientes con IPMN -DP tenían una edad media de 70,8±12,7 años, con predominio masculino (52,2%), de localización predominante en cabeza de páncreas (52,2%) y tamaño de lesión con mediana en 12 mm (rango: 7-22). En aquellos pacientes con IPMN-RS la edad promedio fue de 67,4±11,9 años, el 66,3% fueron mujeres, la localización predominante fue en cabeza (41,6%) y el tamaño tenía una mediana de 14 mm (rango: 8-20). Por último, en los pacientes con IPMN mixtos la edad promedio fue 71,3±12,2 años, con predominio masculino (52,4%), la localización más frecuente fue en cabeza y cuello (28,6%) y tamaño de lesión con mediana de 27 mm (rango: 18-36). Los pacientes con IPMN malignizados fueron más frecuentes en las IPMN-DP y de tipo mixto (3 casos en cada tipo) que en las IPMN-RS (2 casos). Tabla 2.

Tabla 1. Características clínico-ecoendoscópicas de los pacientes con IPMN.

	IPMN
Número pacientes, n	133
Edad, media ± DS años	68,6 ± 12,1
Sexo, femenino, n (%)	80 (60,2)
Tipos IPMN, n (%)	
Rama secundaria	89 (66,9)
Rama principal	23 (17,3)
Mixto	21 (15,8)
Localización, n (%)	
Cabeza	55 (41,4)
Cuello	36 (27,1)
Cuerpo	25 (18,8)
Cola	8 (6,0)
Uncinado	9 (6,8)
Numero de lesiones, n (%)	
1	95 (71,4)
2	27 (20,3)
≥ 3	11 (8,3)
Tamaño, mediana (RI) mm	14 (9-25)
Nódulo mural, n (%)	18 (13,6)
Wirsung ≥ 10mm, n (%)	14 (10,5)
Tabiques, n (%)	25 (18,8)
Grosor de pared, n (%)	10 (7,5)
Numero de EUS, n (%)	
1	96 (72,2)
2	19 (14,3)
≥ 3	18 (13,5)
PAAF, n (%)	12 (9,0)
Cirugía, n (%)	22 (16,5)
Fallecidos, n (%)	22 (16,5)

DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico; EUS: ecoendoscopia; PAAF: punción aspiración con aguja fina.

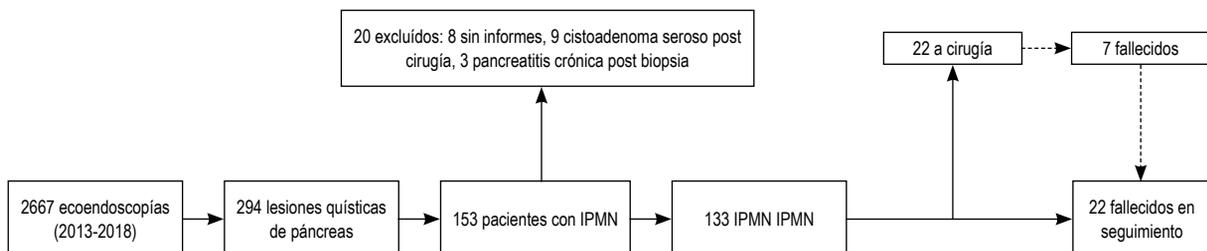


Figura 1. Diagrama de flujo de población de estudio.

Tabla 2. Características de los pacientes según tipo de IPMN.

IPMN	Rama principal	Rama secundaria	Mixto
Número pacientes, n	23	89	21
Edad, media ± DS años	70,8 ± 12,7	67,4 ± 11,9	71,3 ± 12,2
Sexo masculino, n (%)	12 (52,2)	30 (33,7)	11 (52,4)
Localización, n (%)			
Cabeza	12 (52,2)	37 (41,6)	6 (28,6)
Cuello	10 (43,5)	20 (22,5)	6 (28,6)
Cuerpo	1 (4,4)	19 (21,4)	5 (23,8)
Cola	0	8 (8,9)	0
Uncinado	0	5 (5,6)	4 (19,0)
Tamaño, mediana (RI) mm	12 (7-22)	14 (8-20)	27 (18-36)
Cirugía, n (%)	6 (26,1)	9 (10,1)	7 (33,3)
Malignidad	3 (42,9)	2 (18,2)	3 (27,3)
Fallecidos, n (%)	8 (34,8)	6 (6,7)	8 (38,1)

DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico.

De los pacientes con diagnóstico de IPMN, 8 (6,0%) tuvieron neoplasia maligna: 3 pacientes (2,3%) con neoplasia maligna avanzada por presencia de metástasis hepática (confirmada post PAAF) al momento de su presentación; mientras que en 5 pacientes (3,8%) el diagnóstico anatómo-patológico de malignidad se realizó después de la intervención quirúrgica.

Un total de 22 pacientes (16,5%) fueron intervenidos quirúrgicamente: 9 de rama secundaria (40,9%), 7 de tipo mixto (31,8%) y 6 de rama principal (27,3%). El tipo de cirugía más frecuente fue la pancreatomecтомía cefálica o Whipple en 14 pacientes (63,6%), seguido de la pancreatomecтомía distal en 6 pacientes (27,3%) y 2 (9,1%) laparotomía con toma de biopsia. Los diagnósticos anatómo-patológicos finales posterior a la cirugía fueron: IPMN con displasia bajo grado en 12 casos, IPMN con neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN 1 y 2) en 5 casos, adenocarcinoma diferenciado en 3 casos y carcinoma ductal diferenciado en 2 casos. Tabla 3.

Un total de 22 (16,5%) pacientes fallecieron después de una mediana de seguimiento de 522 días (rango intercuartílico: 327-995), con una tasa de sobrevida global de 86,8% (IC95%, 79,6-91,6) al año y de 81,9% (IC95%, 73,3-88,0) a los 3 años. En las Figuras 2 y 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida general y según tipo de IPMN, respectivamente. Los pacientes con IPMN-RS presentaron una sobrevida de 95,4% (IC95%, 88,2-98,2) al año y de 93,5% (IC95%, 84,8-97,3); los pacientes con IPMN-DP presentaron una sobrevida de 73,7% (IC95%, 50,5-87,2) al año y de 58,6% (IC95%, 31,9-77,8) a los 3 años ($p=0,02$); mientras que los pacientes con IPMN mixto presentaron

Tabla 3. Características de los pacientes con IPMN operados.

	IPMN operados
Número pacientes, n	22
Edad, media ± DS años (rango)	65,2 ± 10,6 (47-83)
Sexo, masculino, n (%)	13 (59,1)
Tipos IPMN, n (%)	
Rama principal	6 (27,3)
Rama secundaria	9 (40,9)
Mixto	7 (31,8)
Localización, n (%)	
Cabeza	9 (40,9)
Cuello	6 (27,3)
Cuerpo	4 (18,2)
Cola	1 (4,6)
Uncinado	2 (9,1)
Tamaño, mediana (RI) mm	20 (14-25)
Nódulo mural, n (%)	8 (38,1)
Wirsung ≥ 10mm, n (%)	4 (18,2)
PAAF, n (%)	4 (18,2)
Tipo cirugía	
Pancreatomecтомía cefálica o Whipple	14 (63,6)
Pancreatomecтомía distal	6 (27,3)
Laparotomía + toma de biopsia	2 (9,1)
Diagnóstico A-P final	
IPMN con displasia de bajo grado	12
IPMN con neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN 1-2)	5
Adenocarcinoma diferenciado	3
Carcinoma ductal diferenciado	2
Fallecidos, n (%)	7 (31,8%)

DS: desviación estándar / RI: rango intercuartílico

una sobrevida de 65,3% (IC95%, 40,5-81,8) al año y de 55,9% (IC95%, 28,9-76,2) a los 3 años ($p=0,005$).

Entre los pacientes fallecidos y vivos, se encontraron diferencias significativas en el sexo ($p=0,044$), subtipo diagnóstico de IPMN ($p=0,0001$) y tamaño de lesión

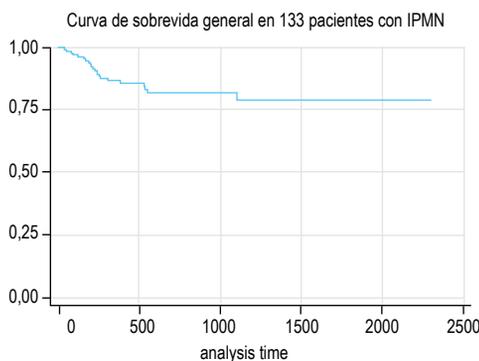


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida general de los pacientes con IPMN.

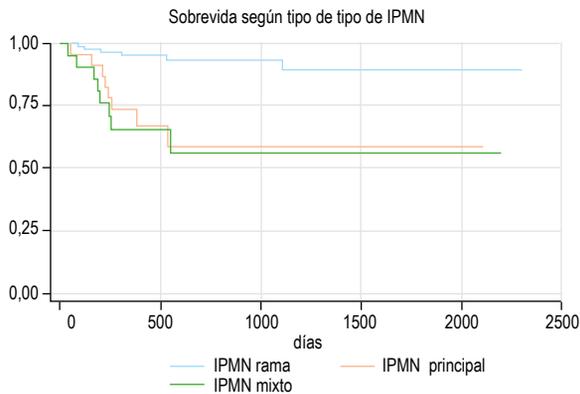


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida según tipo de IPMN.

($p=0,0001$), mientras que la edad promedio fue similar en ambos grupos ($p>0,05$). Las características ecoendoscópicas con diferencia estadística fueron: la presencia de nódulos ($p=0,006$) y tamaño del Wirsung ($p=0,000$), mientras que la presencia de tabiques ($p=0,49$), grosor de pared ($p=0,56$) y la realización del PAAF ($p=0,41$) no tuvieron diferencia estadística. La cirugía fue más frecuente entre los pacientes con IPMN vivos con diferencia significativa ($p=0,035$). Tabla 4.

En el análisis univariado los subtipos de IPMN-DP ($p=0,02$) y mixto ($p=0,005$), al igual que el sexo masculino ($p=0,04$), tamaño de lesión ≥ 30 mm ($p=0,000$), nódulos ($p=0,014$) y Wirsung ≥ 10 mm ($p=0,01$) se asociaron de forma significativa con la sobrevida; mientras que luego del análisis multivariado los únicos factores predictores que se asociaron con la sobrevida fueron el IPMN-DP (HR=6.3, IC95%, 1,7-22,8, $p=0,005$), IPMN mixto (HR=4.9, IC95%,

1,5-15,6, $p=0,008$) y el tamaño de lesión ≥ 30 mm (HR=7,1, IC95%, 2,8-18,3, $p=0,000$). Tabla 5.

DISCUSIÓN

Si bien la ecoendoscopia no es el método de diagnóstico inicial en las neoplasias quísticas del páncreas, se ha establecido en una herramienta diagnóstica importante en la evaluación de estas lesiones y por ende en pacientes con sospecha de IPMN, ya que permite su diferenciación debido a su capacidad en la caracterización de la comunicación con el ducto principal, septos y nódulos murales, así como detectar degeneración maligna en las IPMN o su capacidad para obtener líquido quístico mediante la punción aspiración (PAAF) y su respectivo análisis citológico y bioquímico, siendo además una herramienta que puede brindar información adicional que apoya la decisión de la cirugía (por ejm. diferencia el nódulo mural del acumulo de moco).

No obstante, la caracterización morfológica de las NQP realizada por ecoendoscopia no es exacta, alcanzando en algunas series una exactitud de 51% para distinguir entre lesiones mucinosas y no mucinosas⁽⁸⁾ lo que puede condicionar diagnósticos incorrectos. Correa C et al.⁽⁹⁾ detectó que en 330 pacientes con diagnóstico de NQP incidental la exactitud preoperatoria fue de 63% (empleando tomografía o resonancia) y se incrementó a 69% con la adición de la ecoendoscopia, ocurriendo errores en el diagnóstico anatómico-patológico post operatorio en todos los tipos de NQP, siendo mayor el error diagnóstico en aquellos con diagnóstico preoperatorio de IPMN-RS (36%). Del mismo modo, Del Chiaro et al.⁽¹⁰⁾ determinó una

Tabla 4. Variables de estudio en pacientes con IPMN vivos y fallecidos.

Variables	Vivos (n=111)	Fallecidos (n=22)	p
Edad, media \pm DS (años)	68,57 \pm 12,3	68,9 \pm 11,4	0,236
Sexo			0,044
Masculino n (%)	40 (75,5)	13 (24,5)	
Femenino n (%)	71 (88,8)	9 (11,3)	
IPMN			0,0001
Rama	83 (93,3)	6 (6,7)	
Principal	15 (65,2)	8 (34,8)	
Mixto	13 (61,9)	8 (38,1)	
Tamaño lesión, mediana (RI), mm	13 (9-20)	22,5 (17-36)	0,0001
Nódulos, n (%)	11 (61,1)	7 (38,9)	0,006
Wirsung, mediana (RI), mm	3 (2-5)	7,5 (4-10)	0,000
Tabiques, n (%)	22 (88)	3 (12)	0,49
Grosor de pared, n (%)	9 (90)	1 (10)	0,56
PAAF, n (%)	9 (75)	3 (25)	0,41
Cirugía, n (%)	15 (68,2)	7 (31,8)	0,035

RI: rango intercuartílico

Tabla 5. Sobrevida, análisis univariado y multivariado

Características	% sobrevida a 1 año (IC95%)	% sobrevida a 3 años (IC95%)	p	HR crud*	IC95%*	p*	HR ajustado**	IC95%**	p**
IPMN									
Principal	73,7 (50,5-87,2)	58,6 (31,9-77,8)	0,02	3,13	1,3-7,5	0,02	6,3	1,7-22,8	0,005
Mixto	65,3 (40,5-81,8)	55,9 (28,9-76,2)	0,005	3,9	1,6-9,4	0,005	4,9	1,5-15,6	0,008
Edad									
≤ 70 años	87,3 (76,2-93,5)	79,9 (66,1-88,6)	0,94	REF					
>70 años	86,4 (75,4-92,7)	83,8 (71,6-91,1)		0,97	0,4-2,2	0,94	0,7	0,3-1,7	0,40
Sexo									
Mujer	90,8 (81,7-95,5)	86,8 (75,8-93,0)		REF					
Hombre	80,8 (67,3-89,2)	74,8 (59,0-85,2)	0,04	2,4	1,0-5,7	0,04	2,0	0,8-5,0	0,13
Tamaño lesión									
<30 mm	92,7 (85,9-96,3)	86,9 (77,7-92,5)	0,000	REF					
≥30 mm	50 (25,9-70,1)	50 (25,9-70,1)		6,6	2,8-15,6	0,0001	7,1	2,8-18,3	0,000
Nódulos									
	66,7 (40,4-83,4)	60 (33,7-78,7)	0,014	3,41	1,4-8,4	0,014	1,64	0,6-4,3	0,31
Wirsung									
<10 mm	89,6 (82,4-93,9)	85,6 (76,9-91,2)	0,01	REF					
≥10 mm	63,5 (33,1-82,9)	47,6 (15,1-74,8)		4,01	1,6-10,3	0,01	1,2	0,4-3,8	0,70
Tabiques									
	87,3 (65,5-95,7)	87,3 (65,5-95,7)	0,41	0,62	0,18-2,1	0,41	0,33	0,1-1,5	0,15
Grosor de pared									
	90 (47,3-98,5)	90 (47,3-98,5)	0,49	0,53	0,1-3,9	0,49	0,39	0,05-3,1	0,38
PAAF									
	83,3 (48,2-95,6)	71,4 (33,8-90,1)	0,54	1,48	0,4-5,01	0,54	0,97	0,3-2,8	0,96
Cirugía									
	81,6 (58,0-92,7)	64,7 (39,4-81,6)	0,10	2,21	0,9-5,42	0,10	1,1	0,3-3,8	0,89

HR = Hazard Ratio

* Modelos crudos usando Regresión de Cox

** Modelo ajustado usando Regresión de Cox para las variables edad, sexo, tamaño de tumor, nódulos, wirsung y cirugía.

exactitud diagnóstica preoperatoria de 60,9% en 141 pacientes con NQP que fueron a cirugía, y en aquellos con IPMN (n=72) 57 (79%) fueron diagnosticados correctamente como IPMN, 9 fueron cistoadenomas serosos, 4 mucinosos, 1 sólido papilar y quiste linfoepitelial.

En la evaluación inicial de nuestro estudio 12 pacientes diagnosticados con IPMN por ecoendoscopia y con diagnóstico similar por tomografía o resonancia, tuvieron un diagnóstico anatómico-patológico diferente después de la resección quirúrgica: cistoadenoma seroso en 9 casos y pancreatitis crónica en 3 casos (por lo que fueron excluidos del análisis final), resultando en una exactitud diagnóstica de 69,2% entre los pacientes operados, con un error diagnóstico preoperatorio de 30,8%, porcentaje menor al reportado por Correa *et al.* ⁽⁹⁾.

La exactitud diagnóstica también puede variar entre los ecoendoscopistas según su experiencia en términos de números de casos realizados y sus habilidades técnicas, como lo reportó Ahmad *et al.* ⁽¹¹⁾ con un diagnóstico ecoendoscópico correcto en 40-93% de casos en lesiones quísticas pancreáticas, con variabilidad considerable en la capacidad de diferenciar correctamente entre lesiones benignas y malignas.

En nuestra cohorte la edad media fue 68,6 años y fueron mayoritariamente mujeres (60,2% de forma global y 66,3% entre las IPMN-RS) mientras que en aquellos con IPMN-DP (52,2%) e IPMN mixtos (52,4%) fueron más frecuentes en hombres. Estas características coinciden con lo reportado en la literatura en donde se mencionan que la edad típica de presentación es entre la quinta a séptima década de vida ⁽¹²⁾, mientras que la relación hombre-mujer para IPMN-DP varía en reportes de 1,1 a 3:1, y para IPMN-RS varía de 0,7-1,8:1 ⁽¹³⁾, con una variación geográfica con una predominancia masculina en Japón y Corea, y una distribución más uniforme o predominio femenino en Estados Unidos y Europa.

El subtipo de IPMN más frecuente fue el IPMN-RS con el 66,9% (89/133) de los casos, seguido por las IPMN -DP con 17,3% (23/133) y las de tipo mixto con 15,8% (21/133). Estos resultados son similares a lo descrito por otros autores, siendo las IPMN-RS el subtipo más predominante con tasas de frecuencia de 41-64%, seguido por las de tipo mixto con 22-38%, y las IPMN-DP con 15-21% ⁽¹⁴⁾.

En nuestra serie, la localización anatómica más frecuente reportada fue a nivel de la cabeza pancreática

(41,4%) de forma global y por cada subtipo de IPMN, mientras que la localización más infrecuente fue la cola (6%). Se conoce que la localización más frecuente en las que se presentan las IPMN es a nivel de la cabeza pancreática y de forma similar a nuestros resultados, Crippa *et al.* ⁽¹⁵⁾ reportó que la localización más frecuente fue en la porción proximal del páncreas (64% en IPMN-DP; 67% en IPMN mixtos y 52% en IPMN-RS) en 389 pacientes con IPMN. La presentación multifocal está reportada entre el 21 y 40% de los casos con IPMN-RS ⁽¹⁶⁾ similar a lo reportado en nuestro estudio en el que el 29,6% de los casos se presentaron con más de 2 quistes, predominantemente en las IPMN-RS.

Aunque la ecoendoscopia sobresale en la evaluación de algunas características imagenológicas asociadas con malignidad en las NQP, tales como septos internos, nodularidad mural, masas sólidas, entre otras ^(17,18), en nuestro estudio características como la presencia de tabiques o septos y la nodularidad mural solo estuvieron presentes en el 18,8% y 13,6%, respectivamente y no estuvieron asociadas a la presencia de malignidad.

De los pacientes operados, el 60% fueron pacientes con IPMN de ducto principal y mixto, mientras que el 40% (9 pacientes) fueron IPMN de rama secundaria. De los 9 pacientes con IPMN-RS, en 5 se hallaron características de preocupación ⁽⁴⁾ como nódulo mural y tamaño de quiste >30 mm, que explicarían la decisión de cirugía en estos pacientes, mientras que en los otros pacientes no se encontró algún criterio. Como se observa, a pesar de las guías y consensos existentes ^(4,18), la indicación de cirugía en los pacientes con IPMN-RS continúa siendo complejo.

En nuestra cohorte, 8 pacientes se presentaron como neoplasia maligna, 3 de ellos con enfermedad metastásica y 5 con diagnóstico posterior a la resección quirúrgica (adenocarcinoma y carcinoma ductal), representando una prevalencia de malignidad de 6%. La prevalencia de malignidad varía según múltiples reportes de pacientes con IPMN resecados quirúrgicamente entre 6-60% ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Una gran parte de esta variación puede deberse a la definición de malignidad empleada, y con ello, la variabilidad observada en las tasas de sobrevida reportada después de la resección.

Se conoce que los pacientes con IPMN desarrollan carcinoma pancreático de dos maneras. Uno es la conocida transformación maligna de IPMN per se (a través de una progresión similar a una secuencia adenoma-carcinoma) y el otro es el desarrollo de adenocarcinoma ductal pancreático en el páncreas que alberga IPMN ⁽²²⁾. En ese sentido, se considera que la presencia de IPMN en el páncreas parece plantear el incremento del riesgo para desarrollar carcinoma en todo el órgano, por lo que la vigilancia de todo

el páncreas es necesario para detectar un carcinoma invasor que aparezca en un área del páncreas diferente del lugar de afectación con IPMN ^(23,24).

Está bien documentado que la transformación maligna es mayor en las IPMN-DP y mixtos frente a las IPMN-RS. En grandes series quirúrgicas, la tasa de malignidad encontrada en IPMN-DP es cercana a 60% (11-81%) ^(14,25,26). Como ya se mencionó, y en similaridad a otras neoplasias epiteliales, las IPMN-DP siguen una "secuencia adenoma-carcinoma" con progresión a cáncer invasivo en el curso de varios años ^(27,28). Esta hipótesis de una secuencia adenoma-carcinoma ha sido apoyada por múltiples estudios que han mostrado una diferencia significativa en la edad de los pacientes con IPMN-DP benignos y malignos, además del hecho que áreas de bajo y moderada displasia son observadas siempre en la vecindad de áreas con carcinoma invasivo. En promedio, pacientes con IPMN-DP malignos son 4-6 años mayores que aquellos con displasia grado leve-moderada ^(26,29). Asimismo, según los datos de Lévy *et al.* ⁽³⁾, la ocurrencia estimada de malignidad para IPMN-DP es estimada en 58% a los 2 años y de 63% a los 5 años después del inicio de síntomas.

En nuestro estudio el principal factor de riesgo asociado a la sobrevida con el análisis multivariado fue el diagnóstico de IPMN principal y mixto (probablemente por los hallazgos concomitantes de adenocarcinoma) y el tamaño del tumor mayor de 30 mm. Si bien se sabe que las IPMN pueden progresar a malignidad, el factor pronóstico más importante que se asocia a la sobrevida está determinada precisamente por la presencia o ausencia de carcinoma invasivo al momento del diagnóstico, de lo que se desprenden factores asociados como tamaño del componente invasivo, grado de resecabilidad y el estadio ⁽³⁰⁾. En esa misma línea, Woo *et al.* ⁽³¹⁾ evidenció que una de las razones principales para una mayor supervivencia en pacientes con IPMN invasiva puede deberse a la detección y diagnóstico temprano, lo que permite la resección curativa antes de que haya ocurrido una invasión generalizada.

En cuanto a la sobrevida, en nuestro estudio la tasa de sobrevida global fue de 86,8% al año y 81,9% a los 3 años, siendo menor en aquellos con IPMN mixtos (sobrevida de 65,3% al año y 55,9% a los 3 años) y en aquellos con IPMN-DP (sobrevida de 73,7% al año y 58,6% a los 3 años). Como ya se mencionó, la tasa de sobrevida depende directamente de la presencia de malignidad y del momento de la intervención. La tasa de sobrevida a 5 años es reportada de 77-100% para los IPMN "no malignos", y de 22-62% para los IPMN "malignos" ⁽²⁵⁾. Woo *et al.* ⁽³¹⁾ determinó que la sobrevida general a los 5 años para IPMN invasivo fue de 34% mientras que la sobrevida a los 5 años de

aquellos pacientes de IPMN operados fue de 70%. Del mismo modo, el pronóstico de sobrevida será mejor en pacientes con IPMN invasivo en estadio I en relación a los demás estadios, siendo este pronóstico tan malo como en aquellos con adenocarcinoma pancreático⁽³²⁾. Además, en aquellos pacientes con IPMN con indicación quirúrgica (sin carcinoma invasivo) pero que no se operaron por contraindicación quirúrgica, la tasa de sobrevida al año, a los 5 y a los 10 años fue de 90,7, 74,8 y 74,8%, respectivamente⁽³³⁾.

Otro estudio interesante fue el reportado por Takuma *et al.*⁽³⁴⁾, quien describió el resultado de 20 pacientes con IPMN-DP que fueron seguidos conservadoramente debido a alto riesgo quirúrgico por comorbilidades mayores. Después de una mediana de seguimiento de 48 meses, 9 pacientes (45%) murieron por otras comorbilidades y 3 pacientes (15%) murieron de cáncer pancreático.

Algunas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, nuestros resultados pueden no representar a la población general ya que los pacientes estudiados proceden de un hospital de referencia usualmente derivados con estudios imagenológicos previos. Además, la recolección retrospectiva de los variables puede dificultar la determinación del tiempo de evolución de la enfermedad desde el momento del diagnóstico, del mismo modo que limitó la completa búsqueda de la información en lo concerniente a sintomatología clínica al momento del diagnóstico así como los criterios de indicación quirúrgica. No obstante, nuestros resultados constituyen el primer reporte de sobrevida en una cohorte no quirúrgica en nuestro medio, constituidos por pacientes diagnosticados mediante ecoendoscopia, y confirman que el diagnóstico de IPMN-DP y mixto están asociados directamente con la sobrevida debido a la presencia concomitante de malignidad en el momento del diagnóstico, al igual que el tamaño de la lesión mayor de 30mm influye en la tasa de sobrevida. Asimismo, nuestro trabajo puede constituir como el primero de varias investigaciones más que se deban de realizar en nuestro medio para conocer la historia natural y la evolución clínica de esta entidad.

Conflicto de intereses: Los autores expresamos no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento: El autor declara no haber recibido ningún tipo de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlandstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, *et al.* Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):802-7.
- Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, *et al.* Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cyst in a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):138-45.
- Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, *et al.* Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):460-8.
- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, *et al.* International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol.* 2012;12(3):183-97.
- Del Chiaro M, Verbeke C. Cystic tumors of the pancreas: opportunities and risks. *World J Gastrointest Pathophys.* 2015;6:29-32.
- Revoredo F, Reaño G, Kometter F, Villanueva L, Arenas J, De Vinata J. Neoplasias mucinosas papilares intraductales de páncreas em el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen, Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(3):195-201.
- Targarona J, Aliaga L, Reynel M, Barreda L. Características clínico-patológicas de los tumores quísticos del páncreas. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(4):311-4.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, *et al.* Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1330-6.
- Correa-Gallego C, Ferrone C, Thayer S, Wargo J, Warshaw A, Fernandez-del Castillo C. Incidental pancreatic cysts: Do we really know what we are watching? *Pancreatol.* 2010;10:144-50.
- Del Chiaro M, Segerzvärd R, Pozzi R, Rangelova E, Kartalis N, Ansoorge C, *et al.* Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumor of the páncreas. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(5):1539-44.
- Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG, *et al.* Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(1):59-64.
- Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(10):2339.
- Ingakul T, Thayer SP, Ferrone CR, *et al.* Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: gender differences between 3 geographic regions. *Journal of the Japan Pancreas Society.* 2010;25:436.
- Singhi A, Koay E, Chari S, Maitra A. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges. *Gastroenterology.* 2019;156(7):2024-40.
- Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Dominguez I, *et al.* Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):213-9.
- Farrel J. Intraductal papillary mucinous neoplasm of páncreas ductal adenocarcinoma sequence and pancreas cancer screening. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(5):314-8.
- Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4):543-7.
- Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;148:824-48.
- Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, *et al.* Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg.* 2008;143:639-46.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, *et al.* Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239:788-97.
- Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, *et al.* Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological and pathological analysis of 123 cases. *Pancreas.* 2009;38:8-16.

22. Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, *et al*. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1265-70.
23. 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(11):1561-5.
24. Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, Nagayoshi Y, Mori Y, Sadakari Y, *et al*. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. *Am J Surg*. 2012;204(1):44-8.
25. Salvia R, Fernandez-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(5):678-85. discussion 685-677.
26. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, *et al*. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas*. 2004;28(3):241-6.
27. Salvia R, Crippa S, Partelli S, Armatura G, Malleo G, Paini M, *et al*. Differences between main duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2(10):342-6.
28. Fernandez-Del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology*. 2010;139(3):708-13.
29. Jang JY, Kim SW, Ahn YJ, Yoon YS, Choi MG, Lee KU, *et al*. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery? *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):124-32.
30. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, *et al*. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1500-7.
31. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoon WJ, Park JK, Kim YT, Yoon YB. Survival and Prognosis of Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Comparison With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2008;36(1):50-5.
32. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, *et al*. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut*. 2002;51(5):717-22.
33. Del Chiaro M, Ateeb Z, Reuterwall M, Rangelova E, Segersva 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):1120-6.
34. Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, *et al*. Predictors of malignancy and natural history of main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2011;40(3):371-5.

Correspondencia:

Alfonso Chacaltana Mendoza
 Jr. Sánchez Cerro 1868 Dpto 701 Jesús María 15702. Lima, Perú.
 E-mail: dralfonso_al@yahoo.com