

Consenso chileno de diagnóstico y manejo de neoplasias quísticas pancreáticas. Club de páncreas Chile-SCHGE

ALBERTO ESPINO¹, JOSÉ IGNACIO VARGAS¹,
CARLA MANCILLA², PABLO MUÑOZ^{3,4},
WALDO MARTÍNEZ⁵, ALEJANDRA MENÉNDEZ⁶,
DANIELA JARA⁶, RODRIGO MANSILLA⁷,
GIANCARLO SCHIAPPACASSE⁸, MARIO SANTAMARINA⁹,
ÁLVARO HUETE¹⁰, ROBERTO CANDIA¹,
FELIPE SILVA¹¹, CECILIA CASTILLO¹²,
HUGO RICHTER^{13,14}, RICARDO MEJÍA^{13,15},
PAULA VIAL¹⁶, IGNACIO ROBLES¹⁷,
JORGE MARTÍNEZ¹³, NICOLÁS JARUFE¹⁸,
EDUARDO BRICEÑO¹³, HANNS LEMBACH¹⁹,
PABLO ZOROQUIAIN²⁰, JUAN CARLOS ROA²⁰,
KENNETH WALKER²⁰, JAVIERA TORRES²⁰,
LAURA CARREÑO²¹, ADRIANA CASTIBLANCO²²,
WANDA FERNÁNDEZ²³, ÁLVARO RÍOS²⁴,
JAVIERA CHANDIA²⁵, MARÍA JOSÉ AYALA²⁵,
TAMARA ROJAS²⁵, JORGE VERDUGO²⁵,
ZOLTÁN BERGER³

Chilean consensus on diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms

Pancreatic cystic neoplasms (PCN) are frequently detected on abdominal images performed for non-pancreatic indications. Their prevalence in asymptomatic population ranges from 2.7 to 24.8%, and increases with age. There are several types of pancreatic cysts. Some may contain cancer or have malignant potential, such as mucinous cystic neoplasms, including mucinous cystadenoma (MCN) and intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). In contrast, others are benign, such as serous cystadenoma (SCA). However, even those cysts with malignant potential rarely progress to cancer. Currently, the only treatment for pancreatic cysts is surgery, which is associated with high morbidity and occasional mortality. The Board of the Chilean Pancreas Club of the Chilean Gastroenterology Society developed the first Chilean multidisciplinary consensus for diagnosis, management, and surveillance of PCN. Thirty experts were invited and answered 21 statements with five possible alternatives: 1) fully

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Unidad de Endoscopia. Hospital Clínico UC-Christus. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina, Servicio de Gastroenterología y Unidad de Pacientes Críticos. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina, Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁵Cirugía Digestiva, Clínica Colonial, Huechuraba. Santiago, Chile.

⁶Servicio de Gastroenterología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile. Gastroenterología y Endoscopia Clínica Indisa. Santiago, Chile.

⁷Unidad de Endoscopia Hospital Puerto Montt, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

⁸Departamento de Radiología. Facultad de Medicina Universidad de Desarrollo. Clínica Alemana de Santiago. Hospital Militar de Santiago. Santiago, Chile.

⁹Departamento de Radiología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. Hospital Dr. Eduardo Pereira. Valparaíso, Chile.

¹⁰Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

¹¹Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Regional de Coyhaique. Coyhaique, Chile.

¹²Cirugía Endoscópica, Hospital Clínico San Borja Arriarán; Endoscopia, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

¹³Departamento de Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Unidad de Endoscopia. Hospital Clínico UC-Christus. Santiago, Chile.

¹⁴Departamento de Cirugía, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

¹⁵Unidad de Endoscopia Terapéutica. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

¹⁶Departamento de Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

¹⁷Cirugía Digestiva, Clínica Indisa. Santiago, Chile.

¹⁸Cirugía HPB y Trasplante. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

¹⁹Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²⁰Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²¹Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²²Departamento de Laboratorio Clínico y Banco de Sangre, Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

²³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

²⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Naval de Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.

²⁵Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Documento aprobado por el Directorio del Club de Páncreas Chile - Sociedad Chilena de Gastroenterología (SCHGE).

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

agree; 2) partially agree; 3) undecided; 4) disagree and 5) strongly disagree. A consensus was adopted when at least 80% of the sum of the answers "fully agree" and "partially agree" was reached. The consensus was approved by the Board of Directors of the Chilean Pancreas Club for publication.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1773-1786)

Key words: Consensus; Pancreatic Cyst; Pancreatic Neoplasms.

Recibido el 8 de noviembre de 2021, aceptado el 15 de diciembre de 2021.

Correspondencia a:

Dr. Alberto Espino

Profesor Asistente. Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diagonal Paraguay 362. 4to piso. Santiago, Chile. aoespino@uc.cl

Comité Coordinador Consenso

Coordinadores Generales

Alberto Espino, José Ignacio Vargas

Coordinador Diagnóstico Radiológico

Giancarlo Schiappacasse

Coordinadores Diagnóstico Endosonográfico

Pablo Muñoz, Cecilia Castillo

Coordinador Biomarcadores

Rodrigo Mansilla

Coordinador Tratamiento

Waldo Martínez

Coordinador Anatomía Patológica

Pablo Zoroquiain

Coordinador Seguimiento

Zoltán Berger

Las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP) son un grupo heterogéneo de patologías; algunas pueden presentar cáncer al momento del diagnóstico o tener potencial maligno, especialmente las neoplasias quísticas mucinosas, incluyendo: cistoadenoma mucinoso (MCN) y neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN); mientras que otros son benignos, tal como el cistoadenoma seroso (SCA) (Tabla 1)^{1,2}. Sin embargo, incluso las NQP con potencial maligno raramente progresan a cáncer. Las NQP son cada día más frecuentemente detectadas incidentalmente mediante imágenes abdominales.³⁻⁶ Se estima su prevalencia en población asintomática entre un 2,7% usando Tomografía Computada (TC) y 24,8% mediante Resonancia Magnética (RM). Además, se ha observado que la presencia de NQP aumenta con la edad^{7,8}. El tratamiento y seguimiento óptimo para pacientes con NQP, se ha convertido en un desafío clínico que implica

la necesidad de equilibrar la prevención del cáncer con los costos del seguimiento y riesgos del tratamiento quirúrgico.

Objetivo

En Chile no existe una guía clínica basada en la evidencia sobre el manejo de NQP. Este consenso multidisciplinario pretende proporcionar un enfoque actualizado y práctico para un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las NQP.

Metodología

El Directorio del Club del Páncreas Chile - Sociedad Chilena de Gastroenterología (SCHGE) constituyó un comité coordinador que elaboró 21 preguntas en 6 áreas de trabajo: diagnóstico radiológico, diagnóstico endosonográfico, biomarcadores serológicos, tratamiento, anatomía patológica y seguimiento. Se invitó a 30 expertos académicos universitarios, investigadores en el tema y miembros destacados de sociedades científicas chilenas. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Pubmed, Embase, y Cochrane sobre artículos en inglés disponibles en full-text, publicados hasta marzo de 2021. Se incluyó estudios randomizados o cohortes observacionales con un mínimo de 20 pacientes o revisiones sistemáticas sobre NQP, utilizando el sistema GRADE⁹. En aquellos aspectos en que la evidencia resultó insuficiente, se recurrió a la opinión consensuada de los expertos. El consenso se realizó por metodología Delphi, las preguntas fueron evaluadas con escala de Likert con 5 diferentes grados de acuerdo (1. Desacuerdo total; 2. Desacuerdo parcial; 3. Incertidumbre; 4. Acuerdo parcial y 5. Acuerdo total). Se consideró "acuerdo" con la afirmación si al menos 80% de las respuestas

Tabla 1. Características de las principales neoplasias quísticas pancreáticas

	Cistoadenoma Seroso (SCA)	Neoplasia pseudopapilar Sólida (PSN)	Neoplasia quística mucinosa (MCN)	IPMN Rama Secundaria	IPMN Rama Principal
Frecuencia*	13%	< 1%	3%	70%	5%
Género F:M	75% F	80% F	95% F	≈	≈
Edad	60-70 años	20-40 años	40-50 años	60-70 años	60-70 años
Malignidad (lesiones reseca- das quirúrgicamente)	Casi inexistente	8% - 20%	0 - 34% (10%)	12% - 47%	38% - 68%
Localización	Todo el páncreas	Cuerpo-cola	Cuerpo-cola	Todo el páncreas	Cabeza-uncinado
Imagen (TAC/RNM/ EUS)	Patrón microquístico (clásico-panal de abeja): Microquistes, septos delgados, cicatriz y calcificación central Patrón macroquístico (menos frecuente): Oligoquístico, > 2 cm y ausencia de cicatriz central Solitario No conectado al CPP	Masa quística compleja Áreas hemorrágicas Solitario No conectado al CPP	Macroquistes, paredes gruesas, calcificación periférica Solitario No conectado al CPP	Dilatación de conductos secundarios Solitario o multifocal Conectado al CPP	Dilatación del conducto pancreático principal (CPP)
FNA: Líquido pancreático	- Líquido claro - CEA < 5 mg/mL - Amilasa baja - Glucosa alta	- Líquido viscoso - CEA bajo - Amilasa baja	- Líquido viscoso - CEA > 192 mg/mL - Amilasa variable - Glucosa < 50 mg/dL	- Líquido viscoso - CEA > 192 mg/mL - Amilasa variable - Glucosa < 50 mg/dL	
Citología	Muestra hipocelular compuesta por grupos de células cúbicas, de bordes mal definidos, de núcleos redondeados, cromatina fina y nucléolo inconspicuo. El citoplasma es granular o claro. Fondo proteináceo	Muestra hiperce- lular compuesto por papilas con vascularización central. Las células son uniformes. El citoplasma tiene vacuolización peri-nuclear o glóbulos hialinos eosinofílicos. Núcleos ova- lados con surcos longitudinales y patrón cromatínico fino	Muestras hipo a medianamente celular con grupos pequeños de células columnares de citoplasma cianófilo claro con características mucosecretoras. Los núcleos son redondeados y uniformes. Fondo con haces de mucina grueso	Bajo grado: Células epiteliales leve irregularidad, baja relación núcleo citoplasma y núcleos pequeños a medianos. Fondo mucinoso Alto grado: Células con alta relación núcleo/citoplasma, patrón cromatínico alterado (hipo/hipercromasia) y núcleos grandes. Fondo mucinoso con necrosis	

SCA: cistoadenoma seroso; PSN: Neoplasia sólida pseudopapilar; MCN: neoplasia quística mucinosa; IPMN: Neoplasia papilar intraductal mucinosa. *Frecuencia basada en una serie prospectiva, imagen de la "vida real" del diagnóstico. Pezzilli R, et al. Epidemiology, clinical features and diagnostic work-up of cystic neoplasms of the pancreas: Interim analysis of the prospective PANCY survey. Dig Liver Dis. 2020 May;52(5):547-554.

se situaban en las categorías 4 o 5 y “desacuerdo” si una proporción similar de respuestas se situaba en las categorías 1 o 2. Las recomendaciones realizadas fueron formuladas de acuerdo con metodología GRADE para la calidad de la evidencia y fortaleza de la recomendación. Además, se resumió el consenso en un algoritmo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de NQP (Figuras 1 y 2).

(A) Diagnóstico radiológico

1. ¿Cómo es la precisión de la RM y TC en diferenciar lesiones quísticas malignas y benignas, y para identificar el tipo específico de NQP?

Recomendación:

La TC tiene una precisión adecuada, similar a la RM, en la caracterización de lesiones quísticas pancreáticas considerando el diagnóstico de malignidad y en la identificación de características biológicas agresivas. TC tiene la ventaja de poder detectar calcificaciones, mientras que RM caracteriza mejor la morfología y comunicación del quiste con el conducto pancreático principal; siendo superior en la diferenciación de subtipos de quistes mucinosos y no-mucinosos¹⁰⁻¹⁶.

GRADO DE ACUERDO (GA): 4,4 ($\pm$ 0,93), NIVEL DE EVIDENCIA (NE): BAJO, FUERZA DE RECOMENDACIÓN (FR): FUERTE.

2. ¿Existe algún escenario clínico donde el uso de una imagen (TC o RM) sea preferible sobre la otra?

Recomendación:

Frente a la decisión de estudiar una lesión quística, la RM es la modalidad de elección por cuanto permite definir con mayor precisión la morfología interna del quiste y la eventual comunicación de la lesión con el conducto pancreático principal o con ramas periféricas. Además, permite un seguimiento más exacto del tamaño de la lesión y no utiliza radiación ionizante^{15,17,18}.

GA: 4,7 ($\pm$ 0,83), NE: BAJO, FR: FUERTE.

(B) Diagnóstico endosonográfico

3. ¿Cuáles son las indicaciones para realizar endosonografía con punción (“Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration” EUS-FNA) en las NQP?

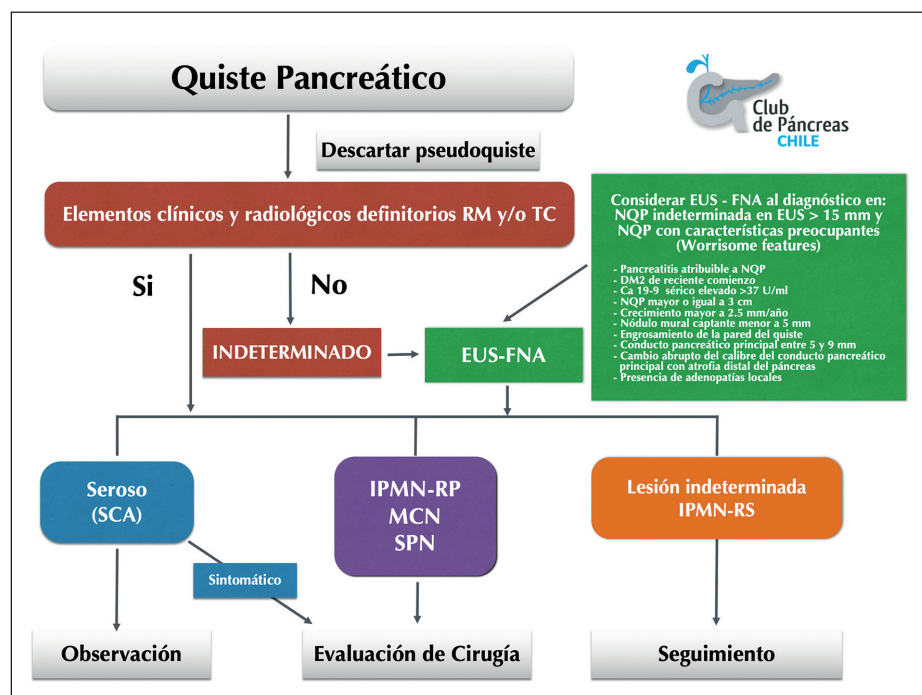


Figura 1.

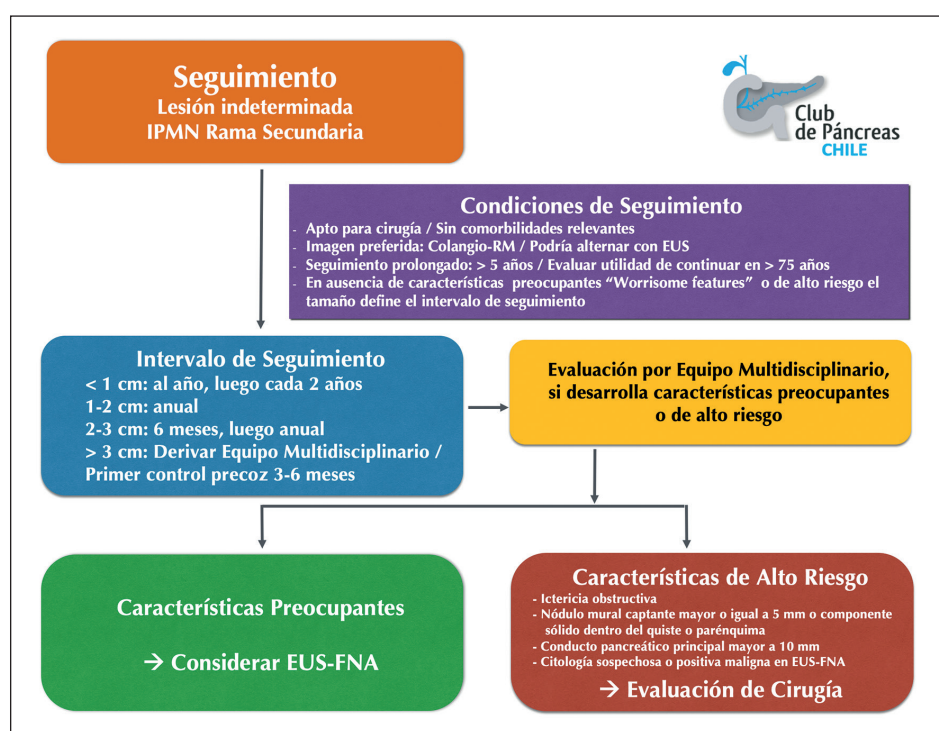


Figura 2.

Recomendación:

- I. Recomendamos realizar EUS en NQP mayores a 15 mm de morfología indeterminada, luego de evaluación con imágenes de RM y/o TC de alta calidad, donde los resultados puedan cambiar la conducta en pacientes aptos para cirugía. También se recomienda en NQP independiente de su tamaño, para confirmar o descartar hallazgos radiológicos de características preocupantes ("worrisome features") (Tabla 2)^{19,21}.
GA: 4,65 ($\pm$ 0,65), NE: MUY BAJA, FR: CONDICIONAL.
- II. Indicaciones para considerar Endosonografía con punción (EUS-FNA) en NQP de morfología indeterminada al momento del diagnóstico inicial:
Recomendamos realizar punción (EUS-FNA) en NQP indeterminadas en EUS mayores a 15 mm, y en NQP con características preocupantes de malignidad ("worrisome features") (Tabla 2)^{22,23}.
GA: 4,54 ($\pm$ 0,93), NE: MUY BAJA, FR: CONDICIONAL.

III. No recomendamos realizar EUS en pacientes con indicación clara de resección (alto riesgo de malignidad), en pacientes con NQP categóricamente benignas y en pacientes no aptos para cirugía^{2,19,21}.

GA: 4,83 ($\pm$ 0,47), NE: BAJA, FR: FUERTE.

4. ¿Qué determinaciones deberían ser realizadas en el análisis del líquido quístico obtenido mediante una endosonografía con punción con aguja fina (EUS-FNA)?

Recomendación:

- I. Recomendamos analizar la filancia/viscosidad del líquido quístico ($\geq$ 1 cm y $\geq$ 1 segundo, sugerente de mucinoso), nivel de CEA y glucosa para diferenciar NQP mucinosa de no-mucinoso, pero estos no pueden ser usados para diferenciar displasia de alto grado o cáncer pancreático²⁴⁻³⁰.
GA: 4,76 ($\pm$ 0,43), NE: BAJA, FR: CONDICIONAL.
- II. El análisis de amilasa (menor a 250 UI/l) puede ser útil para tratar de excluir la presencia de pseudoquiste. Los valores sobre 1.000 UI/l son

altamente sugerentes de pseudoquiste. El CA 19-9 no tiene utilidad para el diagnóstico de quistes pancreáticos o su diferenciación, por lo que, su medición en líquido del quiste no se recomienda³¹⁻³⁵.

GA: 4,79 ($\pm$ 0,49), NE: BAJA, FR: FUERTE.

III. El análisis de citología debe ser realizado para identificación de mucina espesa y caracterización de células atípicas con displasia de bajo o alto grado y adenocarcinoma³⁶.

GA: 4,83 ($\pm$ 0,38), NE: BAJA, FR: FUERTE.

IV. En el futuro, la evaluación de marcadores moleculares del aspirado estará más disponible y se espera pueda contribuir en la identificación de las distintas entidades; en los centros donde cuenten con esta técnica puede ser usado para estratificación del riesgo de malignidad³⁷⁻⁴².

GA: 4,76 ($\pm$ 0,51), NE: MUY BAJA, FR: CONDICIONAL.

5. ¿Cuáles son los potenciales eventos adversos asociados con endosonografía con punción con aguja fina (EUS-FNA) de NQP? ¿Qué medidas profilácticas se deben aplicar para prevenir complicaciones?

Recomendación:

I. Los potenciales efectos adversos de EUS-FNA en NQP son infrecuentes, con una incidencia menor al 2% (pancreatitis aguda, hemorragia, infección, entre otras)⁴³⁻⁴⁵.

GA: 4,76 ($\pm$ 0,51), NE: BAJA, FR: FUERTE.

II. Recomendamos las siguientes medidas profilácticas para realizar EUS-FNA en NQP: revisar el estado previo de la coagulación, suspender anticoagulantes y antiagregantes; considerar profilaxis antibiótica (48-72 h); intentar puncionar en único paso, evacuando por completo el quiste, evitar traspasar el conducto pancreático principal o estructuras vasculares; y considerar idealmente una distancia de parénquima normal < 10 mm entre la aguja y la lesión⁴⁶.

GA: 4,79 ($\pm$ 0,41), NE: MUY BAJA, FR: CONDICIONAL.

(C) Biomarcadores serológicos

6. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de biomarcadores serológicos en el diagnóstico y seguimiento de NQP en la práctica clínica? (CEA, CA 19-9, entre otros).

Recomendación:

I. No se recomienda la medición rutinaria de CEA o amilasa en sangre para el diagnóstico o seguimiento de lesiones quísticas pancreáticas por su bajo rendimiento. CA 19-9 puede ser de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de IPMN con características preocupantes, pero su utilidad es limitada^{35,47-55}.

GA: 4,31 ($\pm$ 1,22), NE: MUY BAJA, FR: CONDICIONAL.

(D) Tratamiento

7. ¿Qué características de riesgo son predictivas de malignidad y cuáles se relacionan con la progresión maligna en una NQP?

Recomendación:

I. Las características de alto riesgo de malignidad son: ictericia obstructiva, conducto pancreático principal mayor a 10 mm, nódulo mural captante mayor a 5 mm, citología con displasia (obtenido por EUS-FNA).

II. Las características preocupantes (*"worrisome features"*) asociadas a displasia y cáncer son: tamaño del quiste mayor a 3 cm, nódulo mural menor a 5 mm, engrosamiento de la pared del quiste, conducto pancreático principal entre 5 y 9 mm, cambio abrupto del calibre del conducto pancreático principal con atrofia distal, presencia de adenopatías locales, nivel de CA 19-9 elevado, crecimiento mayor a 2,5 mm en un año, síntomas atribuibles al quiste: pancreatitis, diabetes mellitus de reciente diagnóstico^{54,56-66}.

GA: 4,74 ($\pm$ 0,44), NE: BAJA, FR: CONDICIONAL.

8. ¿Cuándo debe ser resecada una NQP tipo neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN)?

Recomendación:

I. En IPMN de rama principal se recomienda la resección en el momento del diagnóstico en todos pacientes con conducto pancreático principal (CPP) mayor a 10 mm que sean aptos para cirugía. En IPMN con CPP entre 5-9 mm la indicación de cirugía es relativa^{56,67-69}.

GA: 4,81 ($\pm$ 0,48), NE: MODERADO, FR: FUERTE.

II. Los IPMN de rama secundaria, debieran resecarse cuando presentan:

1. Características de alto riesgo de malignidad (Tabla 2).
2. En presencia de características preocupantes (Tabla 2), la indicación de cirugía es relativa y debe ser evaluada en forma individualizada, considerando factores clínicos, preferencias del paciente y posibilidades de acceso a seguimiento^{6,70}.

GA: 4,89 ($\pm$ 0,32), NE: MODERADO-BAJO, FR: FUERTE.

III. IPMN mixtos deben ser tratados en forma similar a los IPMN de rama principal por tener un riesgo de malignidad similar^{56,67-69}.

GA: 4,81 (SD 0,39), NE: MODERADO-BAJO, FR: FUERTE.

9. ¿Cómo debe ser resecada una NQP?

Recomendación:

Se recomienda planificar una resección con criterio oncológico. Esto significa planificar una Duodenopancreatectomía cefálica en lesiones de la cabeza, y una Pancreatectomía distal con esplenectomía en lesiones de cuerpo y cola, ambas con resección linfonodal estándar. Durante la resección se recomienda realizar de rutina biopsia rápida del margen ductal, con ampliación en caso

de persistir carcinoma invasor o displasia de alto grado en el margen⁷¹.

GA: 4,96 ($\pm$ 0,19), NE: BAJO, FR: FUERTE.

10. ¿Cuándo debe ser resecado una lesión quística tipo neoplasia quística mucinosa (MCN)?

Recomendación:

Las lesiones tipo MCN deben ser resecadas cuando tengan un tamaño mayor a 40 mm y en presencia de síntomas atribuibles al quiste o características de alto riesgo de malignidad independiente del tamaño. La resección debe realizarse con criterio oncológico similar a IPMN. Las lesiones menores a 40 mm deben ser referidas para manejo por grupo multidisciplinario^{5,21,71,72}.

GA: 4,4 ($\pm$ 0,79), NE: BAJO, FR: CONDICIONAL.

11. ¿Cuándo debe ser resecado una lesión quística tipo neoplasia sólida pseudopapilar (SPN)?

Recomendación:

Debido a su potencial de malignización, las lesiones tipo SPN deben ser referidas para resección con criterio oncológico desde el momento del diagnóstico⁷³⁻⁷⁶.

GA: 4,89 ($\pm$ 0,32), NE: BAJO, FR: FUERTE.

Tabla 2. Características de alto riesgo de malignidad y características preocupantes ("worrisome features") en neoplasias quísticas pancreáticas

Características de alto riesgo de malignidad	Características preocupantes ("worrisome features")
Ictericia obstructiva	Pancreatitis atribuible a NQP
Nódulo mural captante mayor o igual a 5 mm o componente sólido dentro del quiste o parénquima pancreático	Diabetes mellitus de reciente comienzo
Conducto pancreático principal (CPP) mayor a 10 mm	Ca 19-9 sérico elevado > 37 U/ml
Citología sospechosa o maligna en EUS-FNA	NQP mayor o igual a 3 cm
	Crecimiento mayor a 2,5 mm/año
	Nódulo mural captante menor a 5 mm
	Engrosamiento de la pared del quiste
	Conducto pancreático principal entre 5 y 9 mm
	Cambio abrupto del calibre del CPP con atrofia distal del páncreas
	Presencia de adenopatías locales

(E) Anatomía patológica**12. Manejo de muestras para citología convencional, diagnóstico bioquímico y molecular para NQP.****Recomendación:**

- I. Se recomienda la aproximación diagnóstica por parte de un citotecnólogo con formación en el área y el diagnóstico por parte de un citopatólogo (o en su defecto, un anatómo-patólogo con dedicación al área de páncreas). Se sugiere que los casos sean revisados en cada centro por uno o dos patólogos, lo mismo para los citotecnólogos, a modo de centralizar y generar experiencia en el área⁷⁷⁻⁷⁹.
GA: 4,81 ($\pm$ 0,39), NE: BAJO, FR: FUERTE.

13. ¿Cuándo es necesaria la evaluación *in situ* para las lesiones quísticas (“*Rapid on-site evaluation*” ROSE)?**Recomendación:**

- I. Lesiones puramente quísticas: No se recomienda el uso de ROSE. Se sugiere el análisis del contenido del quiste en el laboratorio de citología (en diferido).
- II. Lesiones quísticas con componente sólido: Si el recurso está disponible se recomienda ROSE puesto que disminuye el número de pases de aguja y disminuye los reportes categorizados como “Insatisfactorios” (para ser evaluados) y “No diagnósticos”⁸⁰⁻⁸².
GA: 4,74 ($\pm$ 0,45), NE: MODERADO, FR: FUERTE.

14. Categorías de diagnóstico citológico de NQP**Recomendación:**

- I. El diagnóstico citológico debe ser realizado con el «Sistema de la Sociedad Papanicolaou para el reporte de citología pancreática»⁸³⁻⁸⁵.
GA: 4,81 ($\pm$ 0,39), NE: MODERADO, FR: FUERTE.

(F) Seguimiento**15. ¿Qué pacientes requieren seguimiento?****Recomendación:**

- I. Requieren seguimiento las lesiones indeterminadas, lesión sospechosa de MCN e IPMN de

rama secundaria, sin criterios para resección según la evaluación inicial, en pacientes aptos para una eventual cirugía⁸⁶⁻⁹⁰.

GA: 4,74 ($\pm$ 0,45), NE: MUY BAJO, FR: CONDICIONAL.

16. ¿Qué pacientes deben ser derivados para evaluación por grupo experto multidisciplinario? ¿Cuáles pueden ser seguidos por gastroenterología o cirugía?**Recomendación:**

- I. Pacientes con lesiones indeterminadas, sospechosas de MCN y IPMN de rama secundaria, la evaluación por un grupo multidisciplinario de expertos es necesaria en los siguientes casos:
 - a. Cuando surge una duda en relación con el diagnóstico inicial.
 - b. Cuando aparecen estigmas de alto riesgo o factores preocupantes en la imagen de la lesión.
 - c. Cuando aparecen síntomas clínicos potencialmente relacionados con la lesión (pancreatitis, ictericia, diabetes mellitus de inicio reciente).
 - d. Cuando el paciente fue evaluado inicialmente por un grupo multidisciplinario, y la conclusión de este grupo fue reevaluar al paciente en función de un primer control en seguimiento.
- II. Pacientes con un diagnóstico certero inicial, sin cambio significativo en la imagen ni en el cuadro clínico, pueden seguir sus controles con un especialista en su centro (sea por gastroenterología o cirugía).
- III. Si en algunas instituciones no se puede conformar un grupo de expertos para la evaluación y seguimiento de estos pacientes, recomendamos derivar al paciente a otro centro con posibilidad de manejo multidisciplinario.⁹¹
GA: 4,74 ($\pm$ 0,53), NE: BAJO, FR: FUERTE.

17. ¿Cuál es el método de imagen preferido para el seguimiento de pacientes con NQP considerando precisión, costos, y riesgos relacionados a la técnica?**Recomendación:**

- I. El método de elección para el seguimiento es la RM. El rendimiento de la colangiopancreatografía por RM es comparable al de la RM de

páncreas con contraste por lo que se considera suficiente para el seguimiento. La colangio-pancreatografía por RM debe cumplir con un protocolo mínimo⁹²⁻⁹⁴.

GA: 4,89 ($\pm$ 0,42), NE: BAJO, FR: FUERTE.

- II. En pacientes con factores de riesgo para adenocarcinoma de páncreas (antecedentes familiares, diabetes de reciente comienzo) se recomienda intercalar un estudio contrastado con uno sin contraste en el seguimiento⁹⁵.

GA: 4,63 ($\pm$ 0,74), NE: MUY BAJO, FR: CONDICIONAL.

- III. Se recomienda reservar la EUS-FNA para pacientes que presenten signos preocupantes o crecimiento acelerado de la lesión durante su seguimiento²⁰.

GA: 4,67 ($\pm$ 0,68), NE: BAJO, FR: CONDICIONAL.

18. ¿Cómo debe ser realizado el seguimiento? ¿Frecuencia fija o variable con el tiempo?

Recomendación:

- I. En ausencia de características de riesgo, el tamaño del quiste guiará el intervalo de seguimiento:

a. Menor a 1 cm: Al año, luego cada 2 años.

b. 1 a 2 cm: Anual.

c. 2 a 3 cm: En 6 meses, luego anual.

d. Más de 3 cm: Derivar a equipo multidisciplinario. Primer control precoz (3-6 meses)^{58,70,96}.

GA: 4,7 ($\pm$ 0,54), NE: BAJO, FR: CONDICIONAL.

- II. Aquellos pacientes que presenten durante el seguimiento algún factor de riesgo o características preocupantes (Tabla 2) no observados previamente, deben ser evaluados por un comité multidisciplinario, acortando su intervalo de seguimiento con RM y/o realizar una EUS-FNA⁹¹.

GA: 4,78 ($\pm$ 0,51), NE: MUY BAJO, FR: CONDICIONAL.

19. ¿Cuándo debe terminar el seguimiento?

Recomendación:

- I. Actualmente, el seguimiento debe mantenerse en forma prolongada, siendo necesario interrumpirlo si un paciente ya no es un candidato quirúrgico^{6,63,97-99}.

GA: 4,74 ($\pm$ 0,53), NE: BAJO, FR: CONDICIONAL.

- II. Se recomienda evaluar la utilidad de continuar el seguimiento en pacientes > 75 años, considerando un enfoque individualizado para pacientes entre 76-85 años incluyendo una discusión informada sobre el tratamiento quirúrgico^{2,19,21,89}.

GA: 4,78 ($\pm$ 0,42), NE: MUY BAJO, FR: CONDICIONAL.

20. ¿A qué pacientes no se debe hacer seguimiento?

Recomendación:

- I. Pacientes que categóricamente tienen indicación quirúrgica desde la evaluación inicial, ya que, éstos deben ser referidos para cirugía.

- II. Pacientes no candidatos a cirugía por presencia de comorbilidades asociadas significativas que contraindiquen la opción quirúrgica, donde el potencial tratamiento quirúrgico tendría un mayor riesgo de morbilidad que la lesión no tratada.

- III. Pacientes con neoplasias quísticas serosas y otros quistes benignos confirmados^{100,101}.

GA: 4,81 ($\pm$ 0,39), NE: BAJA, FR: FUERTE.

21. ¿Quiénes y cómo deben ser sometidos a seguimiento post tratamiento quirúrgico?

Recomendación:

- I. Neoplasia mucinosa quística (MCN) con cáncer y/o displasia de alto grado: seguimiento postoperatorio anual por 5 años. Sin presencia de cáncer o displasia de alto grado no requieren seguimiento^{57,67,72,102}.

GA: 4,7 ($\pm$ 0,61), NE: BAJA, FR: FUERTE.

- II. Neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN): todos requieren seguimiento postoperatorio de largo plazo por el riesgo de recurrencia, variable según el grado de displasia, remanente pancreático y lesiones asociadas^{56,61,102-105}.

GA: 4,81 ($\pm$ 0,39), NE: BAJA, FR: FUERTE.

- III. Neoplasia sólida pseudopapilar (PSN): seguimiento post-operatorio anual por 5 años^{106,107}.

GA: 4,78 ($\pm$ 0,42), NE: BAJA, FR: FUERTE.

- IV. Los cistoadenomas serosos y otros quistes benignos, en caso de ser resecados, no requieren seguimiento⁶⁹.

GA: 4,85 ($\pm$ 0,36), NE: BAJA, FR: FUERTE.

Conclusiones

Definir en forma precisa el tipo de lesión quística y su potencial de malignización es fundamental al momento del diagnóstico (Tablas 1 y 2), debido a que esto determina su enfrentamiento clínico, diagnóstico, tratamiento y seguimiento; el que puede diferir ampliamente según las características de la lesión entre manejo conservador sin mayor seguimiento, un control de imágenes seriado, o resección quirúrgica. Existen tres principios para su manejo: primero descartar la presencia de un pseudoquiste; segundo, diferenciar si se trata de una lesión mucinosa versus no-mucinosas; y tercero, utilizar un algoritmo de manejo multidisciplinario aplicado de forma individualizada adaptado a la realidad local (Figura 1). Los quistes asintomáticos simples o “epiteliales verdaderos” (sin potencial maligno) y los pseudoquistes no requieren seguimiento. Los quistes sintomáticos, los quistes con características de alto riesgo y aquellos con alto riesgo conocido de malignidad, incluidos los IPMN-RP, las MCN y los SPN, deben derivarse para evaluación quirúrgica. Los quistes sin características de alto riesgo son candidatos para seguimiento (Figura 2). En general, las guías de las distintas sociedades internacionales coinciden en que los pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico debido a edad avanzada y/o a sus comorbilidades no deberían mantenerse en seguimiento.

Finalmente, no existe una guía única o definitiva para el manejo de estas lesiones, en gran parte debido a la falta de evidencia de alta calidad en la que basar las recomendaciones^{19,21,89,108,109}. Estudios prospectivos en curso podrán modificar estas recomendaciones y futuras directrices.

Referencias

1. Ayoub F, Davis AM, Chapman CG. Pancreatic Cysts-An Overview and Summary of Society Guidelines, 2021. *JAMA* 2021; 325 (4): 391-2.
2. van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16 (11): 676-89.
3. Farrell JJ. Does Pancreatic Cyst Stability Justify Stopping Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Surveillance? *Gastroenterology* 2020; 158 (1): 44-6.
4. Marchegiani G, Andrianello S, Pollini T, et al. “Trivial” Cysts Redefine the Risk of Cancer in Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Potential Target for Follow-Up Discontinuation? *American Journal of Gastroenterology* 2019; 114 (10): 1678-84.
5. Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology* 2016; 16 (6): 1028-36.
6. Pergolini I, Sahora K, Ferrone CR, 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): 1284-94.
7. Pezzilli R, Buscarini E, Pollini T, et al. Epidemiology, clinical features and diagnostic work-up of cystic neoplasms of the pancreas: Interim analysis of the prospective PANCY survey. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (5): 547-54.
8. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, Falconi M, Arcidiacono PG, Capurso G. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatology* 2019; 19 (1): 2-9.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336 (7650): 924-6.
10. Lee H-J, Kim M-J, Choi J-Y, Hong H-S, Kim KA. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol*. 2011; 66 (4): 315-21.
11. Sahani DV, Sainani NI, Blake MA, Crippa S, Mino-Kenudson M, del-Castillo CF. Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197 (1): W53-61.
12. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernández-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193 (3): 722-31.
13. Kawamoto S, Lawler LP, Horton KM, Eng J, Hruban RH, Fishman EK. MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186 (3): 687-95.
14. Chaudhari VV, Raman SS, Vuong NL, et al. Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high-resolution computed tomographic fea-

- res. *J Comput Assist Tomogr.* 2008; 32 (5): 757-63.
15. Visser BC, Yeh BM, Qayyum A, Way LW, McCulloch CE, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189 (3): 648-56.
16. Burk KS, Knipp D, Sahani DV. Cystic Pancreatic Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018; 26 (3): 405-20.
17. Procacci C, Carbognin G, Accordini S, et al. CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *European Radiology.* 2001; 11 (9): 1626-30.
18. Chaudhari VV, Raman SS, Vuong NL, et al. Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high resolution CT features. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31 (6): 860-7.
19. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113 (4): 464-79.
20. Maluf-Filho F, de Oliveira JF, Mendonça EQ, et al. II Brazilian consensus statement on endoscopic ultrasonography. *Endosc Ultrasound.* 2017; 6 (6): 359-68.
21. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67 (5): 789-804.
22. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126 (5): 1330-6.
23. de Jong K, van Hooft JE, Nio CY, et al. Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47 (8-9): 1056-63.
24. Bick BL, Enders FT, Levy MJ, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy* 2015; 47 (7): 626-31.
25. Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas* 2011; 40 (7): 1024-8.
26. Gaddam S, Ge PS, Keach JW, et al. Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2015; 82 (6): 1060-9.
27. Wang W, Zhang L, Chen L, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015; 3 (1): 43-50.
28. Zikos T, Pham K, Bowen R, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (6): 909-14.
29. Carr RA, Yip-Schneider MT, Simpson RE, et al. Pancreatic cyst fluid glucose: rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Surgery* 2018; 163 (3): 600-5.
30. Faias S, Cravo Marília, Chaves P, Pereira L. Comparative analysis of glucose and carcinoembryonic antigen in diagnosis of pancreatic mucinous cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021; 94 (2): 235-47.
31. Park WG-U, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas* 2011; 40 (1): 42-5.
32. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62 (3): 383-9.
33. Ngamruengphong S, Lennon AM. Analysis of pancreatic cyst fluid. *Surg Pathol Clin.* 2016; 9 (4): 677-84.
34. Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, et al. Role of biochemistry and cytological analysis of cyst fluid for the differential diagnosis of pancreatic cysts: A retrospective cohort study. *Medicine* 2017; 96 (1): e5513.
35. Cao S, Hu Y, Gao X, Liao Q, Zhao Y. Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Pancreatic Cystic Neoplasms: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0166406.
36. Cassiani J, Crinò SF, Manfrin E, et al. Endoscopic Ultrasound Through-the-Needle Biopsy for the Diagnosis of an Abdominal Bronchogenic Cyst. *Clin Endosc.* 2021; 54 (5): 767-70.
37. de la Fuente J, Majumder S. Molecular Diagnostics and Testing for Pancreatic Cysts. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020; 18: 158-71.
38. Rosenbaum MW, Jones M, Dudley JC, Le LP, Iafrate AJ, Pitman MB. Next-generation sequencing adds value to the preoperative diagnosis of pancreatic cysts. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125 (1): 41-7.
39. Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (92): 92ra66.
40. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (16): 4381-9.
41. Takano S, Fukasawa M, Kadokura M, et al. Next-Generation Sequencing Revealed TP53 Mutations to Be Malignant Marker for Intraductal Papillary Mucinous

- Neoplasms That Could Be Detected Using Pancreatic Juice. *Pancreas* 2017; 46 (10): 1281-7.
42. McCarty TR, Paleti S, Rustagi T. Molecular analysis of EUS-acquired pancreatic cyst fluid for KRAS and GNAS mutations for diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2021; 93 (5): 1019-33.e5.
 43. Lakhtakia S. Complications of diagnostic and therapeutic Endoscopic Ultrasound. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30 (5): 807-23.
 44. Tarantino I, Fabbri C, Di Mitri R, et al. Complications of endoscopic ultrasound fine needle aspiration on pancreatic cystic lesions: final results from a large prospective multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 (1): 41-4.
 45. Hirooka Y, Goto H, Itoh A, et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18 (11): 1323-4.
 46. Barresi L, Tacelli M, Ligresti D, Traina M, Tarantino I. Tissue acquisition in pancreatic cystic lesions. *Dig Liver Dis.* 2019; 51 (2): 286-92.
 47. Sandblom G, Granroth S, Rasmussen IC. TPS, CA 19-9, VEGF-A, and CEA as diagnostic and prognostic factors in patients with mass lesions in the pancreatic head. *Ups J Med Sci.* 2008; 113 (1): 57-64.
 48. Duraker N, Hot S, Polat Y, H  bek A, Gen  ler N, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *Journal of Surgical Oncology.* 2007; 95 (2): 142-7.
 49. Molina R, Bosch X, Auge JM, et al. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol.* 2012; 33 (2): 463-74.
 50. Pezzilli R, d'Eril GM, Barassi A. Can serum pancreatic amylase and lipase levels be used as diagnostic markers to distinguish between patients with mucinous cystic lesions of the pancreas, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma? *Pancreas* 2016; 45 (9): 1272-5.
 51. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33 (3): 266-70.
 52. Moris D, Damaskos C, Spartalis E, et al. Updates and Critical Evaluation on Novel Biomarkers for the Malignant Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Anticancer Res.* 2017; 37 (5): 2185-94.
 53. Katz MHG, Varadhachary GR, Fleming JB, et al. Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 (7): 1794-801.
 54. Sultana A, Jackson R, Tim G, et al. What Is the Best Way to Identify Malignant Transformation Within Pancreatic IPMN: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015; 6: e130.
 55. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg.* 2010; 251 (1): 70-5.
 56. Kim SC, Park KT, Lee YJ, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15 (2): 183-8.
 57. Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology* 2016; 16 (6): 1028-36.
 58. Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (8): 913-e60.
 59. Wu BU, Sampath K, Berberian CE, et al. Prediction of malignancy in cystic neoplasms of the pancreas: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (1): 121-9.
 60. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology* 2018; 155 (3): 740-51.
 61. Rezaee N, Barbon C, Zaki A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB* 2016; 18 (3): 236-46.
 62. Kawada N, Uehara H, Nagata S, Tsuchishima M, Tsutsumi M, Tomita Y. Mural nodule of 10 mm or larger as predictor of malignancy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Pathological and radiological evaluations. *Pancreatology* 2016; 16 (3): 441-8.
 63. Han Y, Lee H, Kang JS, et al. Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size. *Gastroenterology* 2018; 154 (3): 576-84.
 64. Kwong WT, Lawson RD, Hunt G, et al. Rapid Growth

- Rates of Suspected Pancreatic Cyst Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Predict Malignancy. *Dig Dis Sci*. 2015; 60 (9): 2800-6.
65. Kolb JM, Argiriadi P, Lee K, et al. Higher Growth Rate of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Associates With Worrisome Features. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16 (9): 1481-7.
 66. Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 (1): 87-93.
 67. Griffin JF, Page AJ, Samaha GJ, et al. Patients with a resected pancreatic mucinous cystic neoplasm have a better prognosis than patients with an intraductal papillary mucinous neoplasm: A large single institution series. *Pancreatol*. 2017; 17 (3): 490-6.
 68. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, 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.
 69. Jais B, Rebours V, Malleo G, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016; 65 (2): 305-12.
 70. Capurso G, Crippa S, Vanella G, et al. Factors Associated With the Risk of Progression of Low-Risk Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (11): e2022933.
 71. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg*. 2015; 262 (6): 1108-14.
 72. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, et al. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surg*. 2017; 152 (1): 19-25.
 73. Kim MJ, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Sung J-Y. Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy. *Br J Surg*. 2014; 101 (10): 1266-71.
 74. de Castro SMM, Singhal D, Aronson DC, et al. Management of Solid-pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas: a Comparison with Standard Pancreatic Neoplasms. *World J Surg*. 2007; 31 (5): 1130-5.
 75. Guo N, Zhou QB, Chen RF, et al. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases. *Can J Surg*. 2011; 54 (6): 368-74.
 76. Lubezky N, Papoulas M, Lessing Y, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Management and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43 (6): 1056-60.
 77. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, et al. Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract: Recommendations of Verona Consensus Meeting. *Ann Surg*. 2016; 263 (1): 162-77.
 78. Verbeke CS, Gladhaug IP. Dissection of Pancreatic Resection Specimens. *Surg Pathol Clin*. 2016; 9 (4): 523-38.
 79. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39 (12): 1730-41.
 80. Collins BT, Murad FM, Wang JF, Bernadt CT. Rapid on-site evaluation for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of the pancreas decreases the incidence of repeat biopsy procedures. *Cancer Cytopathol*. 2013; 121 (9): 518-24.
 81. Matynia AP, Schmidt RL, Barraza G, Layfield LJ, Siddiqui AA, Adler DG. Impact of rapid on-site evaluation on the adequacy of endoscopic-ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29 (4): 697-705.
 82. Collins JA, Novak A, Ali SZ, Olson MT. Cytotechnologists and on-site evaluation of adequacy. *Korean J Pathol*. 2013; 47 (5): 405-10.
 83. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol*. 2014; 42 (4): 338-50.
 84. Chen B, Zhao Y, Gu J, Wu H, Liang Z, Meng Z. Papanicolaou Society of Cytopathology new guidelines have a greater ability of risk stratification for pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens. *Oncotarget*. 2017; 8 (5): 8154-61.
 85. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreatobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review. *Cancer Cytopathol*. 2014; 122 (6): 399-411.
 86. Goh BK, Thng CH, Tan DM, et al. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am J Surg*. 2014; 208 (2): 202-9.
 87. Falconi M, Crippa S, Chari S, et al. Quality assessment of the guidelines on cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2015; 15 (5): 463-9.

88. Goh BKP, Tan DMY, Thng C-H, et al. Are the Sendai and Fukuoka consensus guidelines for cystic mucinous neoplasms of the pancreas useful in the initial triage of all suspected pancreatic cystic neoplasms? A single-institution experience with 317 surgically-treated patients. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (6): 1919-26.
89. Dbouk M, Brewer Gutiérrez OI, Lennon AM, et al. Guidelines on management of pancreatic cysts detected in high-risk individuals: An evaluation of the 2017 Fukuoka guidelines and the 2020 International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium statements. *Pancreatology* 2021; 21 (3): 613-21.
90. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83 (6): 1107-17.
91. Lennon AM, Manos LL, Hruban RH, et al. Role of a multidisciplinary clinic in the management of patients with pancreatic cysts: a single-center cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (11): 3668-74.
92. Jones MJ, Buchanan AS, Neal CP, Dennison AR, Metcalfe MS, Garcea G. Imaging of indeterminate pancreatic cystic lesions: a systematic review. *Pancreatology* 2013; 13 (4): 436-42.
93. Pozzi-Mucelli RM, Rinta-Kiikka I, Wünsche K, et al. Pancreatic MRI for the surveillance of cystic neoplasms: comparison of a short with a comprehensive imaging protocol. *Eur Radiol*. 2017; 27 (1): 41-50.
94. Macari M, Lee T, Kim S, et al. Is gadolinium necessary for MRI follow-up evaluation of cystic lesions in the pancreas? Preliminary results. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192 (1): 159-64.
95. Khadka R, Tian W, Hao X, Koirala R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *Int J Surg*. 2018; 52: 342-6.
96. Kim KW, Park SH, Pyo J, et al. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2014; 259 (1): 72-81.
97. Michalski C, Heckler M, Schaeffe S, Fritz S, Büchler M, Hackert T. Meta-analysis of recent publications reveals underestimation of rates of malignancy in side branch IPMN. *HPB* 2016; 18: e21.
98. Crippa S, Capurso G, Cammà C, Fave GD, Castillo CF-D, Falconi M. Risk of pancreatic malignancy and mortality in branch-duct IPMNs undergoing surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016; 48 (5): 473-9.
99. Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology* 2020; 158 (1): 226-37.
100. Sahora K, Ferrone CR, Brugge WR, et al. Effects of Comorbidities on Outcomes of Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13 (10): 1816-23.
101. Reid MD, Choi HJ, Memis B. Serous Neoplasms of the Pancreas: A Clinicopathologic Analysis of 193 Cases and Literature Review With New Insights on Macrocytic and Solid Variants and Critical Reappraisal of So-called "Serous Cystadenocarcinoma." *The American Journal of Surgical Pathology* 2015; 39 (12): 1597-610.
102. McIntyre CA, Allen PJ. How long should patients with cystic lesions of the pancreas be followed? *Adv Surg*. 2018; 52 (1): 223-33.
103. Hirono S, Shimizu Y, Ohtsuka T, et al. Recurrence Patterns after Surgical Resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of Pancreas; a Multi-center, Retrospective Study of 1,074 IPMN Patients by Japan Pancreas Society. *HPB* 2021; 23: S50.
104. Passot G, Lebeau R, Hervieu V, Ponchon T, Pilleul F, Adham M. Recurrences After Surgical Resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Pancreas* 2012; 41 (1): 137-41.
105. Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatotomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg*. 2014; 260 (2): 356-63.
106. Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. A Systematic Review of Solid-Pseudopapillary Neoplasms. *Pancreas* 2014; 43 (3): 331-7.
107. Poruk KE, Wolfgang CL. How to Follow Patients with Resected Cystic Tumors of the Pancreas. En: Del Chiaro M, Haas S, Schulick R. (eds) *Cystic Tumors of the Pancreas*. Editorial Springer, Cham 2016; 155-61.
108. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017; 14 (7): 911-23.
109. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017; 17 (5): 738-53.