췌관 내 유두상 점액종양의 치료 전략과 추적 관찰- 소화기내과의 관점

김태현, 전형구

원광대학교 의과대학 원광대학교병원 췌장담도내과

Management Strategy and Surveillance of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Gastroenterologist's Viewpoint

Tae Hyeon Kim, Hyung Ku Chon

Division of Biliopancreas, Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Received May 16, 2021
Revised May 18, 2021
Accepted May 18, 2021

Corresponding author:

Tae Hyeon Kim

E-mail: kth@wku.ac.kr

<https://orcid.org/0000-0002-9723-2136>

The length, the frequency, and the methods of surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas are still debating. According to the recent guidelines, IPMN is stratified into "high-risk stigmata" or absolute indication and "worrisome features" or relative indication as a guide in managing these patients, either those with resection of the lesion or those under surveillance. The risk of malignant transformation was quite low for branch duct-IPMNs without worrisome features or high risk stigmata. However, because the incidence rate of pancreatic cancer in these patients increase linearly with time, continued long-term surveillance is therefore important for patients with low-risk, as well as higher-risk, IPMN. Considering the high prevalence of malignancy, main duct-IPMN should be treated by surgical resection. Among patients with these type IPMNs, segmental dilatation of the main pancreatic duct without any mural nodules and larger than 10 mm of main pancreatic duct might not be immediately resected and need very careful examination and observation. The risk related to a major pancreatic resection must balance the risk of surveillance in patients with IPMN of the pancreas who have co-morbidity and are elderly.

Key Words: Intraductal papillary mucinous neoplasm; Surveillance; Malignancy

INTRODUCTION

췌장 낭성 종양의 유병률은 2.6-15%로 나이가 들면서 증가하여 80세 이상에서는 37%까지 보고되고 있다 [1,2]. 췌관 내 유두상 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMN)은 췌장 낭성 종양의 한 형태로서 전암성 병변으로 인식된다. IPMN은 그 위치에 따라 주췌관형(main duct, MD), 혼합형(mixed), 분지형(branch duct, BD)으로 구분된다. MD-IPMN은 만성 췌

장염 등과 같은 다른 원인 없이 주췌관이 5 mm 이상 분절형이나 미만형으로 확장되어 있는 경우를 말한다. BD-IPMN은 주췌관과 교통을 보이는 한 개 또는 여러 개의 낭이 관찰되는 경우 진단할 수 있다. 문헌 고찰에 따르면, 영상검사에서 BD-IPMN이 의심되어 수술적 절제술을 받은 환자 중 악성 IPMN은 11-30%로 보고되고 있다 [3-5]. MD-IPMN의 암발생 위험도는 BD-IPMN 환자보다 높고, 수술한 환자를 대상으로 한 연구들에서 62%까지 보고되었다 [6-8]. 또한, IPMN 발생 부위와 떨어진 부위에

서 췌장선암 발생률이 증가된다는 보고들도 있어 추적관찰에서 주의를 요한다[9-11].

최근 건강검진을 위하여 복부 영상 검사가 많이 시행되면서 IPMN의 발견빈도가 점차 증가하고 있다. 따라서 실제 임상에서 IPMN 환자를 어떻게 추적 관찰하고, 악성화 위험도가 있는 환자를 선택하여 수술을 결정할지 등의 치료 전략이 매우 중요하다. 본고에서는 내과 의사 관점에서 본 IPMN의 추적 관찰 및 치료 전략 등에 대하여 알아보고자 한다.

MAIN SUBJECTS

수술의 적응증과 추적 관찰 방법

췌장 낭종의 치료 방침으로 여러가지 가이드라인들이 발표되었다. 특히 2015년 미국 AGA 가이드라인(American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts), 2017년 수정된 IAP 가이드라인(revisions of International consensus [Fukuoka] guidelines by the International Association of Pancreatology [IAP] for the management of IPMN of the pancreas), 2018년 European 가이드라인(European evidence-based guideline on pancreatic cystic neoplasms)에서 보면 임상증상과 악성 위험요소들에 따라 추적 관찰과 수술 등의 치료 전략을 제시하였다. 임상들이 주로 참고하는 2017 IAP와 2018 European 가이드라인의 내용을 요약하였다(Fig. 1) [12,13].

2017 IAP 가이드라인에서는 환자의 임상 증상과 영

상 소견을 바탕으로 high-risk stigmata (HRS), worrisome features (WF)으로 구분하여 적절한 추적 관찰과 치료를 권고하고 있다[12]. 수술적 절제술이 필요한 HRS에는 췌장 두부의 낭종으로 인해 발생한 폐쇄성 황달, 낭종 내부에 조영증강된 5 mm 이상의 고형종괴, 10 mm 이상의 주췌관 확장 소견들이 포함되어 있다. WF에는 급성췌장염의 기왕력, 3 cm 이상의 낭종, 조영증강되는 비후된 낭종벽, 5-9 mm 주췌관 확장, 낭종내 5 mm 미만의 조영증강되는 벽결절, 췌장 꼬리의 위축과 동반된 주췌관의 급격한 확장, 림프절 비대, 2년에 5 mm 이상의 낭종 크기 증가 등이 해당된다. 이러한 WF가 복부 전산화 단층 촬영이나 복부 자기공명 영상 촬영 상에서 발견되면 추가 검사로 초음파내시경이 권고되고 있다. 초음파내시경상에서 명확한 벽결절, 주췌관이 침범된 소견, 악성세포가 관찰되거나 의심되는 병리 검사 결과 등이 있다면 수술을 권고하고 있다. 그러나 이러한 HRS, WF 등이 없는 IPMN 환자의 경우에는 수술적 절제 없이 주의 깊은 추적 관찰을 권고하고 있다.

2018 European 가이드라인은 HRS과 WF를 수술의 절대적 적응증과 상대적 적응증으로 구분하여 제시하고 있다. 수술의 절대적 적응증으로 황달, 5 mm 이상의 조영되는 벽결절, 10 mm 이상의 주췌관 확장, 세포검사상 악성, 고이형성 발견, 췌장 고형종괴가 관찰 되는 경우 등을 제시하였다[13]. 수술의 상대적 적응증은 주췌관이 5-9.9 mm 확장, 5 mm 미만의 조영되는 벽결절, 40 mm 이상의 낭종 크기, 1년에 5 mm 이상의 낭종 크기 증가, IPMN에 의한 급성 췌장염 발생, 새롭게 발생한 당뇨, carbohydrate antigen (CA) 19-9 (> 37 U/ml) 상승 등이 해당된다. 이 가이드라인의 절대적 수술적응증과 상대적 적응증은 IAP 가이드라인의 HRS와 WF와 비슷하다.

2017 IAP		2018 EUG
High-risk stigmata	Obstructive jaundice Enhancing MN > 5 mm MPD ≥ 10 mm in size	Absolute indication Solid mass or cytology for mal/high dysplasia Relative indication New onset DM
Worrisome features	Cyst > 3 cm (4 cm) MPD 5-9 mm, enhancing MN < 5 mm S-CA 19-9 increased Cyst growth rate > 5 mm/2 yr Acute pancreatitis	

Fig. 1. 2017 Revisions of international consensus Fukuoka guideline and 2018 European guideline for intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. IAP, International Association of Pancreatology; EUG, european guideline; MN, mural nodule; MPD, main pancreatic duct; LAP, lymph adenopathy; S-CA 19-9, serum carbohydrate antigen 19-9; DM, diabetes mellitus.

이 가이드라인의 특이한 점은 상대적 적응증에 새롭게 발생한 당뇨가 포함되어 있고, IAP에서는 3 cm 이상의 크기를 WF로 하고 있지만 European 가이드라인에서는 4 cm 이상으로 하고 있다. 심각한 기저질환이 있는 환자의 경우 한 개의 상대적 적응증의 경우 면밀한 추적 관찰을 권고하였으나, 2개 이상의 상대적 적응증이 있는 경우에는 수술을 권고하였다.

Ohtsuka 등[14]은 “HRS”, WF”, 저위험군에 따른 악성 IPMN의 빈도가 각각 61%, 26%, 0%로 보고하였다[12]. 또한, HRS가 있는 IPMN 환자에서 악성 IPMN, 침윤성암, 림프절 전이의 발견 빈도가 각각 80%, 55%, 20%였고, 이러한 위험도는 위험인자가 많을수록 증가하였다[15]. BD-IPMN의 악성화 정도는 수술 받은 환자를 대상으로 한 연구에서 보면 11–30% 정도로 보고되고 있다[3–5,16,17]. 국내 15개 의료기관에서 수술이 이루어진 복부 전산화 단층 촬영상 주膵관이 5 mm 미만의 순수한 BD-IPMN 환자 177명을 분석한 결과 5.6% (10명)에서 고도 이형성증, 16.4% (29명)에서 침윤성 암종이 발견되었음을 보고하였다[18]. 그러나 이러한 연구의 대부분은 수술한 환자를 대상으로 이루어졌고, 실제 수술의 경우 악성화 가능성이 높은 환자들에서 이루어진 점등을 고려했을 때 실제 BD-IPMN의 악성화 발생률은 이보다는 낮을 가능성이 높다.

과거에는 3 cm 이상의 낭종 크기가 수술의 적응증으로 생각되었으나, 최근에는 벽결절이 없거나 세포조직검사에서 이상 소견 등이 보이지 않는 고령의 3 cm 이상의 BD-IPMN의 경우 추적 관찰이 권고되고 있다. 2018년 European 가이드라인에서는 3 cm가 아닌 4 cm 이상의 IPMN을 수술적 절제의 상대적 적응증으로 간주하고 있다. 최근에 이루어진 대규모 수술한 IPMN 환자의 연구에서는 4 cm 이상의 낭종 크기의 암발생 위험도 증가와는 관련이 적은 것으로 나타났다[19]. 이러한 근거들을 고려할 때 낭종의 크기 자체만으로 수술을 결정하는 것보다는 다른 WF들과 환자의 건강상태 등을 고려해야 한다.

BD-IPMN의 장기간 자연경과

저위험도 IPMN 환자를 어떻게 추적 관찰할지 알기 위해서는 IPMN의 자연경과에 대한 장기간 전향적 연구가 필요하다. IPMN의 악성화 지표는 낭종내에 벽결절이나 고형종괴 발생, 주膵관확장 증가, 낭종의 크기 증가, 낭

종벽 비후, CA 19-9 상승, 낭종과 떨어진 췌장에서 고형종괴의 발생 등이 있다. 후향적 연구에서 BD-IPMN 추적 관찰 동안 낭종 형태 변화가 44–48%에서 발생하였다고 보고하였다[20–22]. 또한, 이 연구에서 WF나 HRS의 발생은 각각 5–18%, 4–9%로 높지 않게 보고되었다[17,20,21,23]. Cripps 등[22]은 5년에 걸쳐 144명의 IPMN 환자를 추적 관찰하여 보고하였다. 이 연구에 포함된 환자 중 69명의 환자에서 연구 기간 동안 낭종에 변화가 있었으나 HRS나 WSF가 새롭게 나타난 경우는 26명의 환자에서만 발생하였다. 특히 진단 당시 낭종의 크기가 15 mm 이상, 병변의 개수 증가, 1년에 0.2 mm 이상의 주膵관 확장, 1년에 1 mm 이상의 낭종 크기 증가와 HRS/WSF 등이 독립적인 예측 인자로 확인되었다. Pergolini 등[20]은 5년 이상 추적 관찰한 환자의 22%에서 WF/HRS가 나타났고, 이들의 악성 위험도는 10%였으며, WSF/HRS가 확인될 때부터 악성종양이 진단될 때까지는 102개월 정도의 기간이 걸렸다고 보고하였다.

Pergolini 등[20]과 Oyama 등[24]은 암이 발생하는 5년 위험도를 15 mm 이하의 낭종에서는 각각 0.9%, 2.2%, 15 mm 이상의 낭종에서는 7.5%로 보고하였고, 동반된 췌장선암의 빈도도 각각 2.5%, 2.1%로 보고하였다. 또한, IPMN 관련된 암이나 췌장선암의 5년 발생 빈도가 3.3%, 15년이 지나면 12%까지 증가한다고 보고하였다[24]. 수술하지 않은 IPMN 환자를 대상으로 연구한 논문들의 체계적 문헌 고찰에 따르면, 저위험 IPMN의 경우 10년 내에 10%, 고위험 IPMN에서는 25%에서 췌장암이 발생할 수 있다고 보고하였다[25]. 낭종의 크기가 크고 주膵관이 많이 확장된 경우는 IPMN 연관 암발병률이 높아질 수 있으나, 저위험 IPMN의 경우에도 5년 이후에도 췌장암이 발생할 수 있는 위험성이 있음을 알 수 있다. 따라서 저위험 IPMN 환자에서도 5년 이상 오랜 기간 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

MD-IPMN과 Mixed-IPMN: 추적관찰 또는 수술적 절제?

MD-IPMN와 Mixed-IPMN은 과도한 점액성 물질을 동반한 미만성 확장 또는 부분적 주膵관 확장을 특징으로 한다. 그러나 미만성 주膵관 확장은 주膵관내 종괴 성장으로 인한 폐쇄, 종양의 다량의 점액질 분비, 주膵관을 침범하는 미만성 종양 등으로 발생될 수 있다. MD-IPMN의 악성화 위험도는 36–90%, 침윤성 암의 발생률은

11-81%로 보고되고 있다[12]. 2017년 수정된 IAP 가이드라인과 2018년 European 가이드라인 모두에서 MD-IPMN과 Mixed-IPMN의 경우 높은 악성화 위험도로 인해 수술적 절제를 권고하고 있다[12,13]. 그러나 대부분의 MD-IPMN과 Mixed-IPMN의 후향적 연구들은 벽결절이나 고형성 종괴 또는 10 mm 이상 확장된 주췌관을 동반한 임상적 증상이 있는 환자들을 대부분 포함하고 있어 악성화 위험도를 평가할 때 선택 편향(selection bias)이 내재되어 있다[26-31].

췌장과 연관된 임상적 증상이 없고 단지 주췌관이 확장된 환자에서 수술적 치료 또는 추적관찰 결정은 매우 어렵다. 주췌관의 확장은 IPMN에 의한 주췌관 침범, BD-IPMN에서 생성된 점액, 만성 췌장염, 작은 췌장선암, 췌장내분비종양 등에 의해 발생할 수 있다. 특히 다른 HRS의 특징은 없고 단지 주췌관만 확장된 경우 진단에 오류가 있을 수 있고 이로 인해 과도한 치료가 선택될 수도 있다. Crippa 등[32]은 주췌관이 5-9 mm로 확장되어 있으나 다른 HRS가 없는 경우 무증상의 환자의 경우에는 악성화 위험성이 낮다고 보고하였다. 이와 반대로, Hackert 등[33]은 주췌관이 5-9 mm로 확장된 수술 환자의 59%에서 악성화 위험이 관찰되었기 때문에 수술의 적응증을 주췌관 5 mm 이상의 확장으로 낮출 것을 제안하였다. 그러나 조영 증강되는 벽결절이 관찰되지 않는 MD, Mixed-IPMN에서의 악성화 위험도에 대한 연구는 드물다. Kim 등[7]은 조영증강되는 벽결절이 관찰되지 않은 주췌관형과 혼합형 IPMN으로 수술받은 환자들에서 임상적 특성과 췌장의 형태학적 특징을 분석하였다. 이 연구에서 분절형 주췌관 확장과 주췌관이 5-9 mm로 확장된 경우 그렇지 않은 경우와 비교했을 때 통계학적으로 의미있게 악성화율이 낮은 것으로 보고 하였다(3.8% vs. 15.3%; $p < 0.0001$). 따라서 이러한 특징을 갖는 MD, Mixed-IPMN 환자의 경우 특히 고형이거나 기저질환이 많은 경우 즉각적인 수술보다는 면밀한 추적 관찰을 고려해 볼 수 있을 것으로 판단된다.

추적 관찰하는 IPMN 환자의 사망률과 이환율

IPMN 환자의 치료 방향을 결정할 때, 췌장암 발생의 위험도와 수술의 위험성을 균형있게 평가해야 한다. 특히 췌장 관련 수술은 다른 소화기관의 수술에 비하여 위험성이 높다고 알려져 있다. 2016년에 발표된 연구에서

보면, IPMN으로 추정되거나 수술을 받지 않은 고령의 환자 중 WF가 있었던 환자들의 5년 질병 생존율과 전체 생존율이 각각 96%, 86.4%로 보고되었다[9]. 또 다른 연구에서 보면 수술이 불가능했던 고위험 IPMN 환자들을 분석했을 때, HRS/WSF가 있는 환자에서 IPMN과 연관된 사망보다는 다른 원인에 의해 사망하는 경우가 더 많았다고 보고하였다[34]. 이러한 결과 등을 고려해 보았을 때 수술이 어려운 IPMN 환자에서 보존적 치료와 추적 관찰도 하나의 치료 전략일 수 있을 것으로 생각된다.

CONCLUSION

아직까지도 췌장 IPMN의 추적 관찰 방법과 간격, 기간 등에 대하여 논란이 있다. 각각의 가이드라인에 따라 수술이 필요한 경우와 관찰이 필요한 경우를 제시하고 있지만 많은 추가 연구가 필요하다. HRS 특징을 가진 IPMN에서는 수술적 절제술이 필요하지만 HRS나 WF가 없는 저위험군 IPMN 환자들에서는 추적 관찰이 권고되고 있다. 그러나 저위험군 BD-IPMN도 5년 또는 10년 후에 시간이 지나면서 췌장암의 발생이 높아지므로 오랜 기간 추적 관찰이 필요하다. MD-IPMN은 높은 악성화 위험도를 가지므로 수술적 절제가 필요하다. 그러나 MD-IPMN 환자에서 수술적 절제의 위험성이 높은 경우에는 즉각적인 수술보다는 주의 깊은 추적 관찰이 고려될 수 있다. 특히 고형이거나 기저질환이 있는 IPMN 환자의 경우 추적 관찰과 췌장 수술 관련 위험성과의 임상적 평가를 통해 치료 전략을 결정해야 한다.

SUMMARY

췌관 내 유두상 점액종양은 매우 다양한 자연경과와 예후를 가지고 있어 추적 검사방법, 간격, 기간 등이 아직도 논란이 되고 있다. 이 종양에 대한 진료지침들에서는 추적 검사를 받을 환자군과 수술적 치료가 필요한 군으로 분류하기 위하여 악성화 고위험 특징 또는 절대적 수술 적응증과 걱정스러운 특징 또는 상대적 수술 적응증으로 분류하였다. 걱정스러운 특징이나 고위험 특징이 없는 분지형 유두상 점액종양은 혼합형이나 주췌관 종양에 비하여 악성화 위험성이 매우 낮다고 보고되고 있다. 그러나 저위험 특징을 가진 환자들을 장기간 추적한 연구에서 시간이 지남에 따라서 췌장암 발생이 점점 높아지고 있다

고 보고하고 있어 지속적인 장기간 추적 검사가 필요하다. 혼합형과 주폐관형 유두상 점액종양은 악성화 가능성이 매우 높아 수술적 치료가 필요하다고 알려져 있다. 무결절이고 주폐관 직경이 10 mm 미만으로 분절형 주폐관 확장을 가진 환자들은 악성화 가능성이 낮아서 즉각적인 수술보다는 주의 깊은 추적관찰을 고려해볼 수 있다. 고령이나 기저질환을 동반한 환자의 치료 방향을 결정할 때는 췌장암 발생의 위험도와 수술의 위험성을 균형있게 평가해야 한다.

색인단어: 췌관 내 유두상 점액종양; 추적 관찰; 절제

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Data acquisition: Hyung Ku Chon. Writing—original draft: Tae Hyeon Kim. Writing—review & editing: Tae Hyeon Kim and Hyung Ku Chon.

ORCID

Tae Hyeon Kim, <https://orcid.org/0000-0002-9723-2136>

Hyung Ku Chon, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3849>

REFERENCES

- Farrell JJ. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions. *Gut Liver* 2015;9:571-589.
- Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-2084.
- Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:213-219.
- Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol* 2008;15:199-205.
- Nagai K, Doi R, Ito T, et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:353-358.
- Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239:678-685; discussion 685-687.
- Kim TH, Song TJ, Lee SO, et al. Main duct and mixed type intraductal papillary mucinous neoplasms without enhancing mural nodules: duct diameter of less than 10 mm and segmental dilatation of main pancreatic duct are findings support surveillance rather than immediate surgery. *Pancreatol* 2019;19:1054-1060.
- Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Schmidt CM, et al. Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2014;79:623-629.
- Crippa S, Bassi C, Salvia R, et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut* 2017;66:495-506.
- Goh BK, Tan YM, Chung YF, et al. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg* 2006;30:2236-2245.
- Park JW, Jang JY, Kang MJ, Kwon W, Chang YR, Kim SW. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: is surgical resection recommended for all surgically fit patients? *Pancreatol* 2014;14:131-136.
- 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;17:738-753.
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic

- cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.
14. Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, et al. Role of pancreatic juice cytology in the preoperative management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the era of international consensus guidelines 2012. *World J Surg* 2014;38:2994-3001.
15. Aso T, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. "High-risk stigmata" of the 2012 international consensus guidelines correlate with the malignant grade of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 2014;43:1239-1243.
16. Kanno A, Satoh K, Hirota M, et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol* 2010;45:952-959.
17. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007;133:72-79; quiz 309-310.
18. Kim TH, Woo YS, Chon HK, et al. Predictors of malignancy in "pure" branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without enhancing mural nodules on CT imaging: a nationwide multicenter study. *Gut Liver* 2018;12:583-590.
19. Jung W, Park T, Kim Y, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of cancer in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm and main duct dilatation of 10 mm or less. *Br J Surg* 2019;106:1829-1836.
20. 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;153:1284-1294.e1.
21. Lawrence SA, Attiyeh MA, Seier K, et al. Should patients with cystic lesions of the pancreas undergo long-term radiographic surveillance?: results of 3024 patients evaluated at a single institution. *Ann Surg* 2017;266:536-544.
22. Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1153-1161.
23. Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut* 2017;66:1811-1817.
24. Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2020;158:226-237.e5.
25. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of unresected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1509-1520.e4.
26. Salvia R, Castillo CF, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239:678-687.
27. 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;28:241-246.
28. Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K. Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:856-862.
29. Schmidt CM, White PB, Waters JA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007;246:644-651; discussion 651-654.
30. Ceppa EP, Roch AM, Cioffi JL, et al. Invasive, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: superior prognosis compared to invasive main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Surgery* 2015;158:937-944; discussion 944-945.
31. Sahora K, Fernández-del Castillo C, Dong F, et al. Not all mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasms behave like main-duct lesions: implications of minimal involvement of the main pancreatic duct. *Surgery* 2014;156:611-621.
32. Crippa S, Pergolini I, Rubini C, et al. Risk of misdi-

- agnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2016;159:1041-1049.
33. Hackert T, Fritz S, Klaus M, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9mm. *Ann Surg* 2015;262:875-880; discussion 880-881.
34. Vanella G, Crippa S, Archibugi L, et al. Meta-analysis of mortality in patients with high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms under observation. *Br J Surg* 2018;105:328-338.