

Johanna Laukkarinen

Haiman IPMN-muutosten diagnostiikka ja seuranta

Haiman kystisten kasvainten ilmaantuvuus lisääntyy. Intraduktaalinen papillaarinen musinoosi kasvain (IPMN) on yleisin haiman kystinen kasvain. Haiman päätiehyen IPMN-muutos yleensä leikataan. Sivutiehyt-IPMN:n leikkaushoito ja seuranta määritellään potilaskohtaisesti ottamalla huomioon kystan huolestuttavat piirteet sekä toisaalta potilaan yleiskunto ja haimakirurgiaan liittyvät riskit. Tavoitteena on poistaa kasvain ennen sen muuntumista pahanlaatuisiksi. Pahanlaatuisuuden riski lisääntyy ajan myötä, joten IPMN-muutoksen seurantaa jatketaan niin kauan kuin potilas on yleiskunnoltaan haimaleikkaukseen soveltuva. Näin toimitaan myös IPMN-muutoksen vuoksi tehdyn haiman osapoiston jälkeen. Haimasairauksien hoitoon perehtyneen yksikön asiantuntemusta tarvitaan niin diagnostiikassa kuin leikkaushoidossakin, jotta parhaat tulokset voidaan saavuttaa. Juuri päivitetyt eurooppalaiset asiantuntijasuositukset määrittelevät haiman kystisten kasvainten seurannan ja hoidon pääpiirteet.

Haiman kystisten kasvainten ilmaantuvuuden lisääntyminen liittyy paitsi väestön ikääntymiseen, myös entistä herkempien kuvausmenetelmien laajempaan käyttöön. Suurin osa haiman kystisistä kasvaimista löydetään oireettomina sattumalöydöksinä. Kliinikon onkin tärkeää tietää, kuinka haimakystaa tulee selvittää ja millaista seurantaa ja hoitoa potilas tarvitsee. Tietämys haiman kystisten kasvainten luonteesta on viime vuosina lisääntynyt paljon tutkimuksen myötä, ja hoito- ja seurantasuositukset perustuvat kansainvälisten asiantuntijapaneelien ohjeistuksiin. Eurooppalaiset suositukset on juuri päivitetty (1).

Haimasta löytyi kysta – mikä se voi olla?

Kun haimassa todetaan kysta, siihen tulee suhtautua kuten kasvaimen, pyrkii selvittämään sen luonne ja määrittämään, tarvitseeko kyseinen potilas seurantaa tai leikkausta.

Haiman kystiset muutokset jaetaan epiteliaalisiin ja nonnepiteliaalisiin sekä neoplastisiin ja

nonneoplastisiin muutoksiin. Nonnepiteliaalisia nonneoplastisia muutoksia ovat esimerkiksi pseudokystat. Nonnepiteliaaliset neoplastiset muutokset (esimerkiksi lymfangioomat ja sarkoomat) ja epiteliaaliset nonneoplastiset kystat (esimerkiksi synnynnäiset haimakystat ja retentiokystat) ovat harvinaisia (2). Epiteliaaliset, neoplastiset kystat ovat varsinaisia haiman kystisiä kasvaimia, jotka voivat olla täysin hyvänlaatuisia, pahanlaatuisen esiasteita tai pahanlaatuisia. Kaikista kystisistä kasvaimista 90 % kuuluu neljään yleisimpään ryhmään eli intraduktaalisiin papillaarisiin musinooseihin kasvaimiin (IPMN), musinooseihin kystisiin neoplasioihin (MCN), seroosihin kystisiin neoplasioihin (SCN) ja solideihin pseudopapillaarisiin neoplasioihin (SPN). Myös harvinaisemmat kystia muodostavat kasvaimet, kuten kystiset neuroendokriiniset kasvaimet, huomioidaan erotusdiagnoosiikassa (2–4).

Suurin osa haiman kystisistä kasvaimista ei aiheuta oireita ja todetaan sattumalta. Oireinen kasvain on useammin pahanlaatuinen, mutta pahanlaatuisia on myös 10 % oireettomista kas-

vaimista. Oireita voivat olla esimerkiksi laihtuminen, keltaisuus, selkään säteilevä kipu sekä paineen ja vatsan täyttymisen tunne. Haimatulehdus tai tuore diabetes voivat toisinaan olla kasvaimen ensioireita.

Miten päästään diagnoosiin?

Haiman kystisten kasvainten diagnostiikka ja hoitolinjojen määrittäminen vaativat asiantuntemusta, joten haimasairauksiin perehtyneen erikoislääkärin arviota suositellaan. Diagnoosi perustuu lähinnä huolelliseen kuvantamiseen. Muutos havaitaan usein ensin vatsan kaikukuvaussessa tai tietokonetomografiassa (TT). Jatkokuvantamistutkimuksilla pyritään erottamaan neoplastiset kystat ja havaitsemaan mahdolliseen pahanlaatuisuuteen tai sen esiasteeseen liittyvät piirteet (1). Parhaiten tähän soveltuu magneettikuvaus. TT:n rooli kystisten kasvainten erotusdiagnostiikassa on vähäinen. Huomionarvoista on, että vaikka kuvantamisiin perustuvan leikkausta edeltävän diagnoosin tarkkuus on huono (60 %), kliinisesti merkittäviä virheitä hoitolinjan valinnassa esiintyy vähän, noin 9 %:ssa tapauksista (5).

Magneettikuvaus soveltuu hyvin kystan seinämien ja haiman päätiehytyhteyden tutkimiseen, ja sitä käytetään yleisesti alkudiagnostiikassa ja seurannassa. Tutkimuksessa analysoidaan muun muassa haimatiehyen läpimitta, kystien sijainti, lukumäärä ja koko sekä haimakudos ja imusolmukealueet. Haimasta tai kystista etsitään huolestuttavia piirteitä kuten kiinteitä massoja, kystan seinämän tehostumaa tai väliseiniä, haiman päätiehyen laajentumista, läpimitaltaan yli 4 cm:n kystia tai yli 5 mm:n vuotuista kystan koon kasvua aikaisempiin kuvauksiin nähden (6).

Endoskooppinen kaikukuvaus ja sen yhteydessä otettava kystanestenäyte tehdään vain, jos sen oletetaan muuttavan hoitoa. Jos diagnoosi on jo selvä muiden kuvantamismenetelmien perusteella tai jos potilaalla on selkeä leikkausaihe, endoskooppista kaikukuvausta ei tehdä. Se voidaan tarvittaessa tehdä täydentävänä tutkimuksena, jos haimakystaan liittyy seurannassa joko kliinisiä tai radiologisia huolestuttavia piirteitä. Se parantaa mahdollisuutta

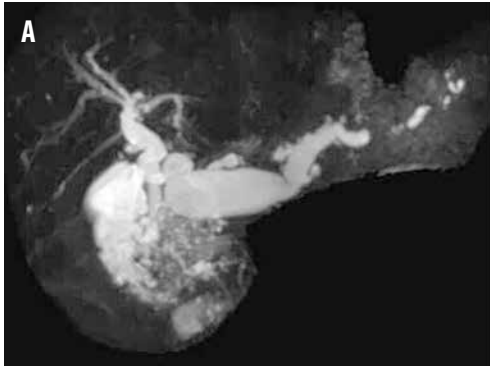
erottaa musinoosi ei-musinoosista ja pahanlaatuinen hyvänlaatuisesta kystisestä kasvaimesta, jos TT:n tai magneettikuvauksen informaatio jää epävarmaksi. Endoskooppinen kaikukuvaus voi myös auttaa tunnistamaan leikkausta puoltavia kystan piirteitä. Sen kyky erottaa hyvänlaatuinen muutos pahanlaatuisesta on tutkimusten mukaan ristiriitaista, ja tutkimuksen tekijän kokemuksella onkin suuri merkitys löydöstä arvioitaessa (1,7,8).

Varjoainetehosteista endoskooppista kaikukuvausta voidaan tarvittaessa käyttää seinämän paksuuntumien lisäselvittelyssä, sillä se voi auttaa kystan ja väliseiniä verisuonituksen havaitsemisessa. Seinämän paksuuntumien voimakas tehostuminen, kiinteä massa tai väliseinät herättävät epäilyn pahanlaatuisuudesta, jolloin näytettä tehostumakohdasta tai kystanesteestä tulee harkita (1,9).

Kystanesteanalyysit. Usein haiman kystisen muutoksen riittävän varma diagnoosi voidaan tehdä kuvantamisten perusteella eikä kystanestenäytettä tarvita. Kystanesteen analysoinnin tulokset tulee yhdistää radiologisiin löydöksiin. Kystanestepunktiossa kiinnitetään huomiota nesteen viskositeettiin. Musinooseissa kystissa kystaneste on viskoosia limaa, seroosissa juoksevaa.

Karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA) ja irtosolunäytteen analysoiminen kystanesteestä saattaa auttaa erottamaan IPMN:t ja MCN:t muista kystisista kasvaimista. CEA-pitoisuus on musinooseissa kystissa suurempi kuin seroosissa ja pseudokystissa. Kystanesteen pienen amylaasipitoisuuden (alle 250 U/l) perusteella voidaan sulkea pois pseudokysta, mutta siitä ei ole hyötyä musinoosien ja ei-musinoosien kystisten kasvainten erottelussa. Kystanestenäytteen vähäinen solumäärä tuo usein epävarmuutta sytologiseen analyysiin, eikä negatiivinen irtosolunäyte sulje pois pahanlaatuista muutosta. DNA-merkkiaineista erityisesti GNAS- ja KRAS-mutaatiot vaikuttavat luopavilta musinoosien kystien tunnistamisessa. Näiden analysointi ei vielä kuulu rutiinitutkimuksiin, mutta sitä voidaan harkita tilanteissa, joissa tulos muuttaisi hoitoa (10–12).

Seerumin merkkiaineet. Kasvainmerkkiaineista seerumin CA19-9-pitoisuuden suu-



KUVA 1. Intraduktaaliset papillaariset musinoosit kasvaimet (IPMN) jaetaan sijainnin mukaan päätiehyt-(MD-IPMN) (A) ja sivutiehytlatatyyppiin (BD-IPMN) (C) sekä näiden välimuotoon (MxT-IPMN) (B). Kuvat on aiemmin julkaistu (4) ja ne julkaistaan uudelleen Kustannus Oy Duodecimin luvalla.

rentuminen viittaa pahanlaatuisuuteen, mutta normaali tulos ei sulje pois pahanlaatuista tai premalignia muutosta. Kliiniseen käyttöön soveltuvia DNA-, RNA- tai proteiinimerkkiaineita, jotka erottelisivat vaikean dysplasian ja syövän, ei ainakaan toistaiseksi ole käytettävissä (1,13).

IPMN on yleisin haiman kystinen kasvain

Haiman kystisistä kasvaimista noin 20 % on IPMN:iä, jotka ovat kaikista haimakasvaimistakin toiseksi yleisimpiä duktaalisten adenokarsinoomien jälkeen. IPMN:istä 80 % löydetään naisilta ja 66 % haiman hännästä (14).

IPMN on premaligni tauti. Se voi edetä adenomatoottisesta muutoksesta ensin lieväksi ja sitten vaikeaksi dysplastiseksi muutokseksi ja lopulta invasiiviseksi karsinoomaksi. Kasvain aiheuttaa liman hypersekreettion, tiehyiden tukkeutumisen ja päätiehyen laajenemisen. Yksittäisen potilaan kasvaimen pahanlaatuistumi-

sen todennäköisyyttä ja aikataulua on vaikeaa ennustaa (15).

IPMN jaetaan alatyyppeihin sen mukaan, sijaitseeko se päätiehyessä (main duct; MD-IPMN), sivutiehyessä (branch duct; BD-IPMN) vai molemmissa (mixed type; MxT-IPMN) (KUVA 1). Eri alatyyppeiden pahanlaatuisuusriski eroaa huomattavasti, minkä vuoksi ne on tärkeää erottaa toisistaan. Päätiehyessä sijaitsevan taudin pahanlaatuisuusriski diagnosointihetkellä tai seurannassa on suuri, 20–50 %. Myös sivutiehytmuutoksista 10–15 % etenee jollakin tavoin 3–5 vuoden seurannan aikana, ja kaikkien läpimitaltaan yli 30 mm:n kokoisten kystien yhteydessä potilaalla on jopa 5 %:n riski saada syöpä ja kuolla kolmen vuoden kuluessa (16–21).

Milloin IPMN leikataan?

MD-IPMN:n ja MxT-IPMN:n yhteydessä syöpäriski on suuri. Niihin tulee suhtautua kuin pahanlaatuisiin kasvaimiin. Hoidoksi suositel-

TAULUKKO. Intraduktaalisen papillaarisen musinoosin kasvaimen (IPMN) leikkausaiheet.

Absoluuttiset leikkausaiheet

Positiivinen irtosolututkimus (pahanlaatuisuus tai vaikea dysplasia)

Kiinteä massa (solid mass)

Ikterus (kasvaimen liittyvä)

Tehostuva seinämän paksuuntuma (≥ 5 mm)

Haiman päätiehyen laajeneminen ≥ 10 mm:iin

Suhteelliset leikkausaiheet

Kystan yli ≥ 5 mm:n kasvu vuodessa

Seerumin suurentunut CA19-9-pitoisuus (> 37 U/ml) ilman ikterusta

Haiman päätiehyen laajeneminen 5–9,9 mm:iin

Kystan halkaisija ≥ 40 mm

Tuore diabetes

Akuutti haimatulehdus (etiologiana IPMN)

Tehostuva seinämän paksuuntuma (≤ 5 mm)

laan kiireellistä leikkausta, jos potilaan yleiskunto sen sallii.

BD-IPMN:n yhteydessä leikkaushoidon aiheellisuus tulee arvioida potilaskohtaisesti niin, että haimakirurgiaan liittyvä suuri komplikaattoriski ja toisaalta haimasyöpään liittyvä lähes 100 %:n tautikuolleisuus otetaan huomioon. Leikkaushoidon aiheet on esitetty **TAULUKOS-
SA**. Absoluuttiset leikkausaiheet puoltavat leikkausta aina ja suhteelliset silloin, kun potilaalla ei ole merkittäviä perussairauksia. Suositus leikkaushoidosta ja seurannasta on esitetty **KU-
VASSA 2** (1).

Leikkauksen laajuus harkitaan tapauskohtaisesti

Kun IPMN-potilaan leikkausaiheet täyttyvät, haimaleikkauksen laajuus harkitaan potilaskohtaisesti. Jos koko haimatiehyt on laajentunut, aloitetaan haiman pään ja pohjukaissuolen poistolla (pankreatoduodenektomia). Mikäli haiman katkaisupinnasta otetussa jääleikkeessä todetaan vaikeaa dysplasiaa, edetään lisäresektioon tai koko haiman poistoon, mutta jos dysplasia on lievä, loput haimasta voidaan yleensä säästää. Vastaavasti jos haimatiehyt on haiman pään alueella normaali ja tiehyen laa-

jentuma on haiman hännässä, aloitetaan haiman hännän ja mahdollisesti rungon poistolla.

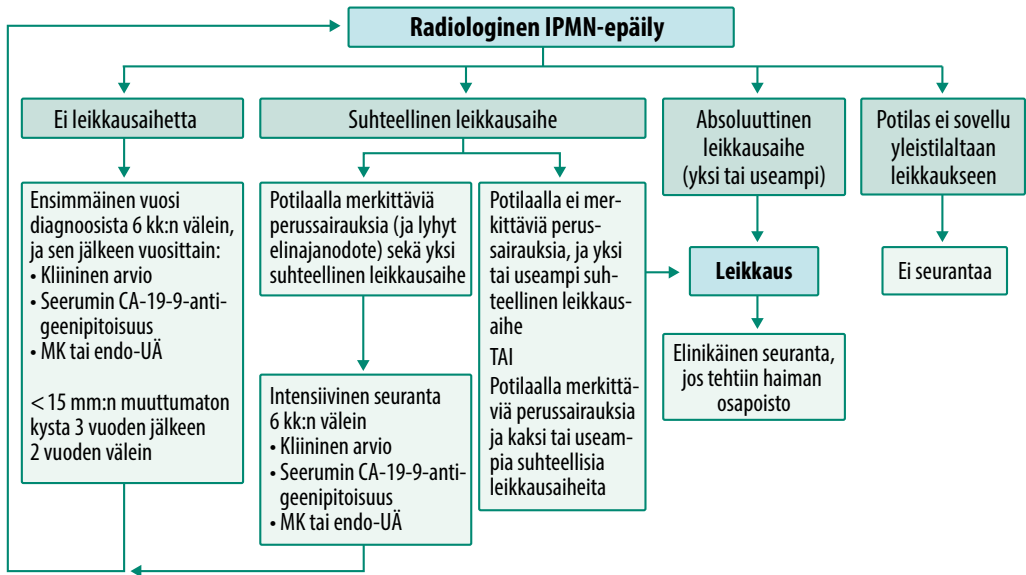
Jos leikkausta edeltävissä kuvantamisissa on kuitenkin todettu seinämän paksuuntumaa päätiehyessä koko haiman alueella tai jos potilaan svussa on esiintynyt haimasyöpää, suositellaan suoraan koko haiman poistoa (1,22–28). Leikkauksen aikana tehdyllä haimatiehyen tähytyksellä voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa arvioida MD-IPMN-muutosten laajuutta ja määrittää tarvittavan haimaleikkauksen laajuutta (29,30).

BD-IPMN:n yhteydessä jokaisen kystan riskit arvioidaan erikseen leikkaushoitoa punnittaessa. Koska BD-IPMN-potilaiden leikkausaiheena on epäily vaikeasta dysplasiasta tai syövästä, haiman osapoisto ja imusolmukealueiden puhdistus tehdään tässäkin tautimuodossa yleensä syöpäkirurgisten periaatteiden mukaan. Katkaisupinnan jääleike tulee suositusten mukaan ottaa kaikilta potilailta, joille tehdään osapoistoleikkaus IPMN:n vuoksi. Parenkyyymiä säästävä leikkaus (enukleaatio) soveltuisi vain potilaille, joiden syöpäriski on minimaalinen eli joita suositusten mukaan ei pitäisi leikata lainkaan. Koska enukleaation komplikaattoriski on lisäksi suunnilleen sama kuin muissa haimaleikkauksissa, sitä ei suositella IPMN-potilaille (1,23,26,27).

IPMN-muutosten yhteydessä muu haimakudos on tyypillisesti normaalia. Näillä potilailla on kaikkein suurin leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden riski, joten leikkauksen riskit ja hyödyt on punnittava huolellisesti. Leikkaus tulee tehdä haimakirurgiaan perehtyneessä, ison leikkauksen määrän yksikössä, joissa on pienin mahdollinen haimaleikkauksen jälkeinen kuolemanriski (31–33).

Suurin osa päätyy seurantaan

Vain pieni osa haiman kystisistä kasvaimista täyttää leikkaushoidon kriteerit, ja suurin osa päätyy seurantaan. Tuore eurooppalainen asiantuntijasuositus määrittelee paitsi IPMN-muutosten, myös MCN-, SCN- ja SPN-muutosten seuranta- ja leikkauksen kriteerit (1). Pienen kystisen muutoksen tarkka diagnoosi ei toisinaan ole varma tutkimuksista huolimatta, joten



KUVA 2. Intraduktaalisen papillaarisen musinoosin kasvaimen (IPMN) leikkaus- ja seurantasuositus. Leikkausta suositellaan **TAULUKOSSA** esitetyt absoluuttiset leikkausaiheet täyttävälle potilaalle sekä suhteellisten leikkausaiheiden osalta sellaisille potilaille, joilla ei ole merkittäviä perussairauksia. Muita leikkaukelpoisia potilaita seurataan kaavion mukaisesti.

MK = magneettikuvaus, endo-UÄ = endoskooppinen kaikkukuvaus

seurantaohjelmassa on mukana myös määrittämättömiä kystisiä kasvaimia. Seurantasuositus on esitetty **KUVASSA 2**.

Seuranta toteutetaan yleensä magneettikuvausella ja toisinaan endoskooppisella kaikkukuvausella. Seurantaväli on ensimmäisen vuoden ajan kuusi kuukautta ja sen jälkeen 12 kuukautta, mikäli muutoksia ei kehity. IPMN:n etenemisriski lisääntyy ajan myötä, joten seuranta ei voida lopettaa, vaan sitä on jatkettava niin kauan kuin potilas on soveltuva leikkaukseen. Lisäksi potilaiden riski saada haimasyöpä muuallekin haimakudokseen on suurentunut (1,34,35).

Pienten haimakystien diagnoosit ovat usein hieman epävarmoja. Myös pieniä määrittämättömiä kystia, joissa ei ole huolestuttavia piirteitä, tulee seurata. Lämpimitaltaan alle 15 mm:n kokoisia kystia seurataan vuosittain kolmeen vuoteen asti, ja jos muutosta ei ole tapahtunut tässä ajassa, seuranta suositellaan jatkettavaksi tämän jälkeen kahden vuoden välein. Suurempia kystia seurataan yleisen IPMN-seuranta-protokollan mukaisesti. Seurannan

kustannuksia voidaan pienentää käyttämällä klinikon harkinnan mukaan alkuvaiheen tutkimuksen jälkeen niin kutsuttua suppean protokollan magneettikuvausta laajan tutkimuksen sijaan (36).

Mikäli potilas on leikattu IPMN:n vuoksi ja osa haimasta on säästetty, tulee haiman loppuosaa seurata niin kauan kuin potilas on yleisiltään haimaleikkaukseen soveltuva. IPMN voi uusia vielä 5–10 vuotta leikkauksen jälkeenkin. Sekä MD-IPMN:n että BD-IPMN:n uusiutumisriski on noin 7–8 %. Leikatun lievän dysplasian yhteydessä IPMN:n uusiutumisriski on kohtalaisen pieni (5,4–10 %) ja IPMN:n osalta taudittoman elossaoloajan mediaani 52 kuukautta. Jos leikatussa IPMN-muutoksessa sitä vastoin on todettu vaikeaa dysplasiaa, uusiutumisriski on suuri (yli 50 %) ja IPMN:n osalta taudittoman elossaoloajan mediaani 29 kuukautta (38,40,41). MD-IPMN:ää ja vaikeaa dysplasiaa suositellaan leikkauksen jälkeen seurattavaksi puolen vuoden välein kahteen vuoteen asti, ja sen jälkeen vuosittain. Lievää dysplasiaa seurataan samoin kuin leikkaama-

Ydinasiat

- ▶ Tuoreet eurooppalaiset suositukset ko-koavat yhteen nykytiedon haiman kystisten kasvainten seurannasta ja hoidosta.
- ▶ IPMN on yleisin haiman kystisistä kasvaimista.
- ▶ Haiman päätiehyen IPMN-muutos leikataan, koska pahanlaatuisuuden riski on suuri.
- ▶ Haiman sivutiehyen IPMN-muutoksen hoito ja seuranta määritellään yksilöllisesti.
- ▶ IPMN-muutoksen seuranta tulee jatkaa niin kauan kuin potilaan yleistila mahdollistaa haimaleikkauksen.

tonta IPMN:ää. Leikatun IPMN-karsinooman jälkeinen seuranta toteutetaan samoin kuin haiman duktaalisen adenokarsinooman leikkauksenjälkeinen seuranta (1,37–41).

Lopuksi

Haimasyövän ennuste on tunnetusti huono. Lisääntynyt tietämys haimasyövän esiasteiden – erityisesti IPMN-muutosten ja muiden kystisten kasvainten – etenemisestä on mahdollistanut sen, että seurannassa voidaan tunnistaa potilaat, joiden tauti on muuttumassa pahanlaatuiseksi. Tällöin heidät voidaan leika-

ta ennen syövän kehittymistä. Oikea-aikainen vaikean dysplasian leikkaus säästää potilaan haimasyövän kehittymiseltä. Jokaisen potilaan hoito tulee suunnitella yksilöllisesti hyödyt ja haitat punniten sekä ottamalla huomioon paitsi haimakirurgiaan yhdistyvä suuri komplikaatio-riski, myös haimasyöpään liittyvä suuri kuolleisuus.

Haiman kystisistä kasvaimista riittää tulevaisuudessa vielä paljon selvitettävää. Kuvantamismenetelmiä tulisi kehittää siten, että voitaisiin entistä paremmin erottaa neoplastiset kystat nonneoplastisista ja vaikea dysplasia syövästä. Kirurgian osalta tarvitaan edelleen lisää tietoa siitä, mikä on suositeltava lähestymistapa 30–40 mm:n kokoisten kystien osalta, tuleeko MD-IPMN-potilaan haima poistaa osittain vai kokonaan ja mikä on pankreatoskopian rooli poistoleikkauksen laajuuden määrittämisessä. Seurannan osalta tarvitaan tutkimusta siitä, keillä taudin etenemisriski on suurin, miten leikatun IPMN-muutoksen jälkeinen seuranta voidaan optimoida sekä miten seuranta voidaan toteuttaa kustannusvaikuttavimmin (1). ■

JOHANNA LAUKKARINEN, gastroenterogisen kirurgian apulaisprofessori, ylilääkäri, vastuualuejohtaja
Tampereen yliopisto ja Tays, gastroenterologian vastuualue

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Sigrid Juséliuksen tutkimusapuraha), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Cook, Boston Scientific, Medronic, Mylan, Olympus)

VASTUUTOIMITTAJA

Ville Sallinen

SUMMARY

Diagnostics and follow-up of pancreatic IPMN

The incidence of pancreatic cystic neoplasms (PCN) is increasing. IPMN is the most common PCN. IPMN involving the main pancreatic duct should always be resected. For IPMN involving the branch duct, surgical indications should be personalized according to the characteristics of the cyst and the patient, taking into account that pancreatic surgery is associated with high morbidity, but also that pancreatic cancer is associated with almost 100% mortality. The aim is to remove IPMN before transformation to malignancy. IPMN needs to be followed, even after partial resection, as the risk of malignant transformation increases over time. European guidelines for PCN have recently been updated and state the current recommendations for follow-up and treatment.

KIRJALLISUUTTA

1. The European Study Group on cystic tumours of the pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789–804.
2. Hruban RH, Kloppel G, Bofetta P, ym. Tumours of the pancreas. Kirjassa: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, toim. WHO classification of tumours of the digestive system. 4. painos. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010, s. 280–330.
3. Laukkarinen J, Puolakkainen P, Kylänpää L, Haima. Kirjassa: Leppäniemi, Kuokkanen, Salminen, toim. Kirurgia. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2018.
4. Laukkarinen J, Haima. Kirjassa: Färkkilä, Heikkinen, Isoniemi, Puolakkainen, toim. Gastroenterologia ja hepatologia. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2018.
5. Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, ym. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1539–44.
6. Hwang J, Kim YK, Min JH, ym. Comparison between MRI with MR cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography for differentiating malignant from benign mucinous neoplasms of the pancreas. *Eur Radiol* 2018;28:179–87.
7. Jang DK, Song BJ, Ryu JK, ym. Preoperative diagnosis of pancreatic cystic lesions: the accuracy of endoscopic ultrasound and cross-sectional imaging. *Pancreas* 2015;44:1329–33.
8. Kim JH, Eun HW, Park HJ, ym. Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct. *Eur J Radiol* 2012;81:2927–35.
9. Kamata K, Kitano M, Omoto S, ym. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2016;48:35–41.
10. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, ym. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterol* 2015;149:1501–10.
11. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, ym. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc* 2017;29:111–7.
12. Al-Rashdan A, Schmidt CM, Al-Haddad M, ym. Fluid analysis prior to surgical resection of suspected mucinous pancreatic cysts. A single centre experience. *J Gastrointest Oncol* 2011;2:208–14.
13. Wang W, Zhang L, Chen L, ym. 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;3:43–50.
14. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, ym. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018;67:138–45.
15. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303–15.
16. Hackert T, Fritz S, Klaus M, ym. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg* 2015;262:875–80.
17. Crippa S, Bassi C, Salvia R, ym. 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.
18. Han Y, Lee H, Kang JS, ym. Progression of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm associates with cyst size. *Gastroenterol* 2018;154:576–84.
19. Roch AM, Ceppa EP, Al-Haddad MA, ym. The natural history of main duct-involved, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: parameters predictive of progression. *Ann Surg* 2014;260:680–8.
20. Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, ym. 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;24:1120–6.
21. Kawakubo K, Tada M, Isayama H, ym. Disease-specific mortality among patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:486–91.
22. Scholten L, van Huijgevoort NC, Bruno M, ym. Surgical management of main duct IPMN and mixed type IPMN: an international survey and case-vignette study among experts. *Pancreatol* 2017;17:587.
23. Bhardwaj N, Dennison AR, Maddern GJ, ym. Management implications of resection margin histology in patients undergoing resection for IPMN: a meta-analysis. *Pancreatol* 2016;16:309–17.
24. Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N, ym. Treatment strategy for main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on the assessment of recurrence in the remnant pancreas after resection: a retrospective review. *Ann Surg* 2014;259:360–8.
25. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, ym. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339–47.
26. Paini M, Crippa S, Scopelliti F, ym. Extent of surgery and implications of transection margin status after resection of IPMNs. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:1–10.
27. Yamaguchi J, Kaneoka Y, Maeda A, ym. Positive surgical margins in surgically treated unifocal and multifocal IPMN. *Int J Surg* 2016;28:51–5.
28. Fujii T, Kato K, Kodera Y, ym. Prognostic impact of pancreatic margin status in the intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surgery* 2010;148:285–90.
29. Navez J, Hubert C, Gigot JF, ym. Impact of intraoperative pancreatoscopy with intraductal biopsies on surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2015;221:982–7.
30. Pucci MJ, Johnson CM, Punja VP, ym. Intraoperative pancreatoscopy: a valuable tool for pancreatic surgeons? *J Gastrointest Surg* 2014;18:1100–7.
31. Ahola R, Sand J, Laukkarinen M. Pancreatic resections are not only safest but also most cost-effective when performed in a high-volume centre: a Finnish register study. Submitted 2018.
32. Antila A, Ahola R, Sand J, Laukkarinen J. Management of postoperative complications may favour the centralization of distal pancreatectomies. Nationwide data on pancreatic distal resections in Finland 2012–2014. *Pancreatol* 2018. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.012.
33. Ansari D, Williamsson C, Tingstedt B, Andersson B, ym. Pancreaticoduodenectomy—the transition from a low- to a high-volume center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:481–4.
34. Crippa S, Pezilli R, Bissolati M, ym. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1153–61.
35. Lawrence SA, Attiyyeh MA, Seier K, ym. 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;266:536–44.
36. Pozzi-Mucelli RM, Rinta-Kiikka I, Wünsche K, ym. Pancreatic MRI for the surveillance of cystic neoplasms: comparison of a short with a comprehensive imaging protocol. *Eur Radiol* 2017;27:41–50.
37. He J, Cameron JL, Ahuja N, ym. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg* 2013;216:657–65.
38. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, ym. Patterns of recurrence after resection of IPMN. *Ann Surg* 2015;262:1108–14.
39. Pea A, Yu J, Rezaee N, ym. Targeted DNA sequencing reveals patterns of local progression in the pancreatic remnant following resection of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg* 2017;266:133–41.
40. Park J, Lee KT, Jang TH, ym. Risk factors associated with the postoperative recurrence of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 2011;40:46–51.
41. Kang MJ, Jang JY, Lee KB, ym. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg* 2014;260:356–63.