〔委員会報告〕

分枝型 IPMN の自然史

—日本における多施設共同研究—

真口 宏介¹⁾ 丹野 誠志²⁾ 水野 伸匡³⁾ 花田 敬士⁴⁾
 小林 剛⁵⁾ 羽鳥 隆⁶⁾ 貞莉 良彦⁷⁾ 山口 武人⁸⁾
 飛田 浩輔⁹⁾ 土井隆一郎¹⁰⁾ 柳澤 昭夫¹¹⁾ 田中 雅夫⁷⁾

要 旨：目的：結節を認めない分枝型 IPMN 症例の長期経過について検討する。方法：初回診断時に EUS で結節を認めない分枝型 IPMN 349 例を解析した。結果：観察期間は 1～16.3 年（中央値 3.7 年）であり，62 例（17.8%）に病変の進展がみられた。うち 22 例に外科切除術を行い，病理学的には腺癌 9 例，腺腫 13 例であった。残りの 287 例（82.2%）には進展を認めず，症状等の理由で 7 例に切除術を行ったが，全例腺腫であった。また，分枝型 IPMN と別病変として通常型膵癌の発生を 7 例（2.0%），新たな分枝型 IPMN の出現が 13 例（3.7%）にみられた。全体では 320 例（91.7%）は経過観察継続中である。結論：EUS で結節を認めない分枝型 IPMN の多くは経過観察可能である。しかしながら，経過観察に際し，病変の進展と通常型膵癌の発生に留意する必要がある。

索引用語：分枝型 IPMN IPMN 自然史 経過観察 通常型膵癌

はじめに

近年，膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN）は通常型膵癌とは異なる緩徐な進展と予後良好という特徴を有する膵嚢胞性疾患として認識され，増加傾向にある^{1～3)}。IPMN は，病理組織学的には腺腫，borderline，腺癌に分類され，さらに腺癌は非浸潤癌と浸潤癌に分けられる。また，病変の占拠部位により主膵管型と分枝型に分類される^{4～7)}。

IPMN の国際診療ガイドラインは，第 11 回 International Association of Pancreatology (IAP) が仙台で開催された後にワーキンググループによってまとめられ 2006 年に報告された⁸⁾。本ガイドラ

インによる外科切除術の適応は，主膵管型に加えて，分枝型では症状，結節，主膵管拡張，拡張分枝径 30mm 以上のいずれかを有する例としている。しかしながら，これらの分枝型を診断後，直ちに手術を施行すべきか否かについては依然として議論が続いている。何故なら，分枝型 IPMN の頻度は高く，経過観察でも変化を認めない例があり，自然経過について明らかにされていないからである。

そこで，結節を認めない分枝型 IPMN の長期経過について retrospective に多施設共同研究を行った。

¹⁾ 手稲溪仁会病院消化器病センター，²⁾ 旭川医科大学総合診療部，³⁾ 愛知県がんセンター中央病院消化器内科，⁴⁾ 尾道総合病院内視鏡センター，⁵⁾ 仙台市医療センター消化器内科，⁶⁾ 東京女子医科大学消化器外科，⁷⁾ 九州大学臨床・腫瘍外科，⁸⁾ 千葉県がんセンター消化器内科，⁹⁾ 東海大学消化器外科，¹⁰⁾ 京都大学肝胆膵・移植外科，¹¹⁾ 京都府立医科大学病理

なお，本稿は *Pancreas* 2011; 40: 364-70. に掲載された原著論文の日本語訳である。引用する場合は，そちらを参照されたい。

対象と方法

委員会メンバーの10施設における分枝型 IPMN のうち初回診断時に超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography : EUS) を施行し、拡張分枝内に結節を認めず、かつ1年以上の経過観察を行い得た症例を対象として、共通のデータシートを用いて集積し、解析を行った。

1. 定 義

IPMN の定義は、画像診断で内視鏡的に乳頭開口部の開大を認める、ERCP で膵管内に粘液透亮像を認める、あるいは EUS, MRCP, CT で嚢胞と主膵管の交通を認める例とした。分枝型の定義は、ぶどうの房状の嚢胞性病変を呈し、かつ主膵管径 10mm 未満とした。また、経過観察後の外科切除例については病理組織学的に IPMN を確認した例とした。

2. 患者集計と経過観察法

10 施設からの登録により、初回診断時に EUS を施行していた分枝型 IPMN は 417 例であった。この中で 14 例は以下の理由により基準外として除外した。経過観察期間 1 年未満 4 例、主膵管径 10mm 以上 5 例、切除例で病理組織学的に IPMN が確認されていない 3 例、記載不十分 2 例である。さらに、初回 EUS で拡張分枝内に結節を認めた 54 例を除外し、最終的に EUS で結節を認めない分枝型 IPMN 349 例を解析対象とした。

349 例中、初回診断時に ERCP を施行していたのは 252 例 (72.2%) であった。

拡張分枝径および主膵管径の測定は、US, CT, MRCP で最大の径とした。初回診断時に EUS で結節がないことを確認したが、その後の経過観察での結節の評価は、EUS, US または CT で行った。経過観察中に少なくとも 2 回以上 EUS を施行していたのは 176 例 (50.4%) であり、同様に CT が 151 例、US 119 例、MRCP 128 例、ERCP 39 例であった。

病変の進展については、拡張分枝径 10mm 以上の増大、主膵管径 2mm 以上の増大、結節の出現と定義した。

共通データシートには、年齢、性、初回診断時の画像情報、経過観察時画像情報、切除術施行の

場合は病理組織診断、さらに新病変の出現の有無を記載することとした。

3. 統計解析

統計解析は、Windows SPSS を用い、Mann-Whitney U 検定と Fisher χ^2 検定で行った。有意差は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 分枝型 IPMN の経過

分枝型 IPMN 349 例の観察期間内における経過を Fig. 1 に示す。経過中に進展を認めたのは 349 例中 62 例 (17.8%) であった。進展群のうち 20 例に外科切除術を施行し、病理組織学的には腺腫 11 例、非浸潤癌 8 例、浸潤癌 1 例であった。残りの 42 例中、4 例に新病変を認め、内訳は新たな分枝型 IPMN 出現 3 例、通常型膵癌 1 例であった。うち 2 例に切除術を行ったが、主病変の病理診断は 2 例とも腺腫であった。従って、進展 62 例では 22 例に切除術を行い、残りの 40 例は経過観察継続中であった。

一方、349 例中 287 例 (82.2%) には病変の進展を認めなかった。しかしながら、症状を有した 2 例、手術希望 2 例、新病変として通常型膵癌出現 3 例の計 7 例に切除術を施行した。病理組織学的には、分枝型 IPMN 病変は全て腺腫であった。

全体では 320 例 (91.7%) が経過観察継続中であり、観察期間中央値は 3.7 年であった。

2. 分枝型 IPMN の臨床的特徴

分枝型 IPMN 349 例の初回診断時の臨床的特徴について進展の有無別での比較を Table 1 に示す。男性 179 例、女性 170 例、年齢中央値 66 歳 (37~85 歳) である。進展の有無別で有意差を認めたのは、性別と症状であり、男性と有症状が進展群で多かった。これに対し、初回診断時の拡張分枝径中央値、主膵管径中央値には有意な差はみられなかった。観察期間中央値は、進展群が非進展群に比べ長かったが、有意差はみられなかった (4.4 年 vs 3.5 年, $p = 0.053$)。

3. 初診時の画像所見と進展との関連

Table 2 に初診時の画像所見と進展との関連について示す。初回診断時の拡張分枝径 30mm 以上は、進展群で 13 例 (21.0%)、非進展群 49 例

Fig. 1 Management and clinical outcomes of BD-IPMNs during follow-up periods
 IPMA indicates intraductal papillary mucinous adenoma ; IPMC, intraductal papillary mucinous carcinoma ; PDA, pancreatic ductal adenocarcinoma

Table 1 Clinical Characteristics of the 349 Patients With BD-IPMNs

	Total (n = 349)	Progression of BD-IPMNs		P-value (progression vs no change)
		Progression (n = 62)	No change (n = 287)	
Male (%)	179 (51.3)	41 (66.1)	138 (48.1)	0.010
Median age (years) (range)	66 (37–85)	65 (37–83)	67 (38–85)	0.453
Unifocal (%)	238 (68.2)	40 (64.5)	198 (69.0)	0.493
Location (head) (%)	193 (55.3)	41 (66.1)	152 (53.0)	0.062
Symptomatic (%)	6 (1.7)	4 (6.5)	2 (0.7)	0.011
Median cyst size (cm)	19 (3–60)	19 (3–55)	19 (4–60)	0.908
Median MPD diameter (mm) (range)	3 (1–9)	3 (1–9)	3 (1–9)	0.068
Median follow-up period (years) (range)	3.7 (1.0–16.3)	4.4 (1.0–16.3)	3.5 (1.0–14.4)	0.053

Table 2 Relationship Between Initial Imaging Findings and Progression of BD-IPMNs

Initial imaging findings	Total (n = 349)	Progression of BD-IPMNs		P-value (progression vs no change)
		Progression (n = 62)	No change (n = 287)	
Cyst size, n (%)				
<30mm	287 (82.2)	49 (79.0)	238 (82.9)	0.467
≥30mm	62 (17.8)	13 (21.0)	49 (17.1)	
MPD diameter, n (%)				
<6mm	329 (94.3)	56 (90.3)	273 (95.1)	0.123
≥6mm	20 (5.7)	6 (9.7)	14 (4.9)	

Table 3 Development of Additional Pancreatic Neoplasms and Progression of BD-IPMNs During the Follow-up Period

New neoplasms	Total (n = 349)	Progression of BD-IPMNs		P-value (progression vs no change)
		Progression (n = 62)	No change (n = 287)	
Additional BD-IPMN, n (%)	13 (3.7)	3 (4.8)	10 (3.5)	0.415
Pancreatic ductal adenocarcinoma, n (%)	7 (2.0)	1 (1.6)	6 (2.1)	0.639

Table 4 Comparison of BD-IPMN in Patients With Progression Between Patients With and Without Surgical Resection

Imaging findings at the time of resection	BD-IPMN with progression (n = 64)		P-value (Resection vs No resection)
	Resection (n = 22)	Follow-up without surgery (n = 40)	
Median cyst size, mm (range)	32.5 (6-65)	28.5 (6.0-50.0)	0.190
Median MPD diameter, mm (range)	5.5 (2-13.0)	3.0 (1.0-10.0)	0.003
Mural nodules			
Absent	7	29	0.002
Present	15	11	
Median follow-up period, years (range)	2.7 (1.0-15.3)	4.6 (1.1-16.3)	0.043

Table 5 Histological Findings of Resected BD-IPMNs With or Without Progression

Histology	Total (n = 29)	Resected BD-IPMN		P-value (progression vs no change)
		Progression (n = 22)	No change* (n = 7)	
Benign, n (%) (adenoma)	20 (69.0)	13 (59.1)	7 (100.0)	0.050
Malignant, n (%) (non-invasive cancer + invasive cancer)	9 (31.0)	9 (40.9)	0 (0.0)	

*7 patients underwent resection; 2 became symptomatic, 2 desired to undergo surgery and 3 developed additional pancreatic cancer.

(17.1%)であり、両群間に差を認めなかった ($p = 0.467$)。初回診断時の主膵管径 6mm 以上は、進展群 6 例 (9.7%)、非進展群 14 例 (4.9%) であり、差はなかった ($p = 0.123$)。以上から、進展群と非進展群において初回診断時拡張分枝径と主膵管径には有意な差は認めなかった。

4. 経過観察期間中の新病変の出現

経過観察期間中に分枝型 IPMN と離れた場所に新たな病変の出現がみられたのが 349 例中 20 例 (5.7%) であった (Table 3)。内訳は、新たに分枝型 IPMN が出現したのが 13 例、通常型膵癌の発生が 7 例であった。これらを進展の有無別で検討したが、有意な差はみられなかった。

5. 進展群における手術の有無別の比較

進展を示した 62 例中 22 例は外科切除術、40 例は経過観察継続中である (Fig. 1)。Table 4 に、切除群 ($n = 22$)、非切除群 ($n = 40$) の最終画像診断所見の比較を示す。拡張分枝径には両群間に有意な差は認めなかったが、主膵管径は非切除群が切除群に比べ有意に細かった ($p = 0.003$)。さらに、結節の出現が有意に切除群で多かった ($p = 0.002$)。経過観察期間は、非切除群が切除群に比べ長かった ($p = 0.043$)。

6. 切除例の病理組織診断と進展の有無

Table 5 に外科切除術を施行した 29 例の病理組織診断について示す。29 例中 20 例 (69.0%) が腺腫、9 例 (31.0%) が腺癌 (Intraductal papillary

Table 6 Relationship Between Imaging Findings at the Time of Resection and Malignancy in 29 Pathologically-Confirmed BD-IPMNs

Imaging findings at the time of resection	Total (n = 29)	Resected BD-IPMN		P-value (Malignant vs Benign)
		Malignant (n = 9)	Benign (n = 20)	
Cyst size, n (%)				
<30mm	13 (44.8)	4 (44.4)	9 (45.0)	0.647
≥30mm	16 (55.2)	5 (55.6)	11 (55.0)	
MPD diameter, n (%)				
<6mm	18 (62.1)	4 (44.4)	14 (70.0)	0.184
≥6mm	11 (37.9)	5 (55.6)	6 (30.0)	
Mural nodules, n (%)				
Absent	14 (48.3)	2 (22.2)	12 (60.0)	0.068
Present	15 (51.7)	7 (77.8)	8 (40.0)	

Table 7 Changes in Imaging Findings During the Follow-up Period in 29 Pathologically-Confirmed BD-IPMNs

Changes in imaging findings	Total (n = 29)	Resected BD-IPMN		P-value (Malignant vs Benign)
		Malignant (n = 9)	Benign (n = 20)	
1) Increased cyst size, n (%)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (10.0)	0.468
2) Increased MPD diameter, n (%)	4 (13.8)	2 (22.2)	2 (10.0)	0.407
3) Appearance of MNs, n (%)	6 (20.7)	2 (22.2)	4 (20.0)	0.629
4) Increased cyst size and MPD diameter, n (%)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (5.0)	0.690
5) Increased cyst size and appearance of MNs, n (%)	3 (10.3)	1 (11.1)	2 (10.0)	0.688
6) Increased MPD diameter and appearance of MNs	3 (10.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0.023
7) Increased cyst size, MPD diameter, and appearance of MNs, n (%)	3 (10.3)	1 (11.1)	2 (10.0)	0.690
8) No changes, n (%)	7 (24.1)	0 (0.0)	7 (35.0)	0.050

mucinous carcinoma : IPMC ; 非浸潤癌 8, 浸潤癌 1) であった。悪性は進展群にしかみられなかったが, 統計学的な有意差には届かなかった ($p = 0.050$)。一方, 非進展群で切除した 7 例は全て良性の腺腫であった。

7. 切除 29 例における切除時の画像所見と悪性との関連

Table 6 に切除 29 例の切除時の画像所見と悪性との関連について示す。16 例が拡張分枝径 30 mm 以上であり, 病理学的には 11 例が腺腫, 5 例が腺癌であった ($p = 0.647$)。主膵管径 6mm 以上の 11 例では悪性が 5 例, 結節出現を認めた 17 例中 7 例が悪性であった ($p = 0.184$, $p = 0.068$)。悪性 9 例中 2 例では結節の出現はみられなかったが, 主膵管径および拡張分枝径の増大がみられた。また, 349 例全例の初回診断時の主膵管径は 10 mm 未満であったが, 4 例 (1.1%) が経過観察中に

10mm 以上となっていた。

Table 7 に切除 29 例の画像所見の変化について悪性 9 例と良性 20 例の比較検討結果を示す。進展有りの変化については以下の 8 種類に分けて検討した : ①分枝径増大のみ, ②主膵管径増大のみ, ③結節出現のみ, ④分枝径と主膵管径の増大, ⑤分枝径増大と結節出現, ⑥主膵管径増大と結節出現, ⑦分枝径・主膵管径増大と結節出現, ⑧変化なし。その結果, 良性と悪性との間に有意差を認めたのは, ⑥主膵管径増大と結節出現であった。

8. IPMC と併存通常型膵癌例の予後

浸潤癌 1 例と非浸潤癌 8 例の IPMC 計 9 例の術後経過は良好であり, 再発を認めず, 観察期間中央値 4.2 年 (0.7~9.8 年) で非浸潤癌の他病死 1 例を除き全例生存中である。一方, 通常型膵癌が出現した 7 例では, 4 例に切除術を施行したが, 観察期間中央値 1.2 年 (0.6~2.1 年) で 3 例が原病死,

1 例のみ 3.3 年生存中であった。切除不能 3 例の通常型膵癌診断後の生存期間中央値は 0.8 年 (0.5~1.4 年) であった。

考 察

結節を認めない分枝型 IPMN の経過について多数例での retrospective な解析を行った。本研究の長所は、結節を認めない分枝型 IPMN の進展の定義を統一して多施設で過去の報告に比べ多数例での検討を行い得たことである^{9~11)}。一方、retrospective な多施設研究であることから、手術適応が統一出来ていない、経過観察時の画像診断法が統一出来ていないことが限界としてあがる。

本研究結果での最も重要な点は、初回診断時に結節を認めない分枝型 IPMN の 349 例中 287 例 (82.2%) が観察期間中央値 3.5 年 (1~14.4 年) で進展所見を示さなかったことである。分枝型 IPMN の経過観察についての報告は増えてきている^{9~18)}。Rautou ら¹⁸⁾は、結節を有さない 121 例において観察期間中央値 33 ヶ月で 88 例 (72.7%) は形態学的な変化を示さなかったとしている。Tanno ら¹⁷⁾は、結節を有さない分枝型 IPMN 82 例中 69 例 (84.1%) が観察期間中央値 61 ヶ月で進展を示さず、同様に Kobayashi ら¹⁵⁾は、結節を有さない分枝型 IPMN 37 例中 36 例 (97.3%) が 41.8 ヶ月で進展を示さなかったと報告している。これらを含めて、結節を有さない分枝型 IPMN の 70~90% の症例が長期間 (33~61 ヶ月) 変化を示さなかったと結論される。さらに、本研究において進展を示さなかった 7 例に外科切除術を行ったが、病理組織学的には全例が腺腫であった。以上から、結節を有さない分枝型 IPMN の悪性化にはかなりの長期間を要すると考えられる。

一方、62 例 (17.8%) は、結節の出現、拡張分枝径および主膵管径の増大の組み合わせによる進展を認めた。このうち 22 例に手術を行ったが、40 例は経過観察継続とした。経過観察継続とした例が多い理由としては、10 施設での手術適応を統一していないことが影響している可能性がある。しかしながら、手術群と経過観察継続群での比較では、有意に手術群で主膵管径が太く、結節出現例が多いという結果であり、手術群が経過観察継続

群に比べより進展した所見を呈していたと言える。切除 22 例の病理組織学的診断は 13 例 (59.1%) が腺腫、9 例 (40.9%) が IPMC であった。この結果から、経過観察継続中の 40 例も将来の癌化の可能性は残る。しかし、経過観察継続 40 例の観察期間は手術 22 例より有意に長く、これらを悪性と診断することは出来ず、引き続き慎重な経過観察を行い、さらに進展がみられた場合には手術を考慮すべきと考える。

IPMN の悪性を示唆する指標の中で最も重要と考えられているのが結節の存在である^{5,8,12,15,17)}。さらに、経過観察による主膵管径・分枝径の増大も悪性を示唆する所見との報告もある^{3,7,13,14)}。今回の検討では、切除群の中に 9 例の IPMC がみられたが、これらの有意な進展所見としては結節の出現と主膵管径の増大であった。

これに対し、進展を認めなかったが手術を施行した 7 例全例が良性の腺腫であった。これらの結果から、悪性を示唆する進展所見としては結節の出現あるいは主膵管径の増大であり、特に結節の出現とともに主膵管径の増大を示す進展所見は分枝型 IPMN の悪性を示唆する有意な指標と言える。

また本検討では、男性で進展する頻度が有意に高かった ($p=0.01$)。その理由は明らかではないが、大腸癌や粘液性嚢胞腫瘍 (Mucinous cystic neoplasm : MCN) のように性差が関連する腫瘍もあり^{19,20)}、分枝型 IPMN の進展にホルモンが何らかの役割を果たしている可能性はある。

一方、本研究での限界として retrospective な多施設共同研究であるため計測法の問題が残る。初回診断時には EUS を 349 例全例に施行しているが、経過観察時に EUS を施行していたのは 176 例であった。これに対し、CT, US, MRCP, ERCP が、それぞれ 151 例, 119 例, 128 例, 39 例に施行されていた。従って、画像診断法の差によって計測に差が生じている可能性がある。

分枝型 IPMN の経過観察中に発生する通常型膵癌の報告が出てきている^{15,21~24)}。最近の報告では、分枝型 IPMN と離れて通常型膵癌が発生する頻度は 5.4~9.3% とある。本研究では、349 例中 IPMN と離れて通常型膵癌が発生したのが 7 例

(2.0%)であった。これらのデータから、分枝型 IPMN から発生する通常型膵癌の頻度は少なく、分枝型 IPMN は通常型膵癌の発生母地と考えられる^{15,21~24)}。本研究でも、浸潤癌を含む IPMC の切除術後の予後は良好であったのに対し、通常型膵癌発生例の予後は極めて悪かった。このように、分枝型 IPMN の経過観察に際しては、主病変の観察よりもむしろ通常型膵癌の発生に留意した膵全体の観察が重要であることを忘れてはならない。

経過観察中の通常型膵癌以外の新病変の出現としては新たな分枝型 IPMN があり、3.7% にみられた。分枝型 IPMN の多発については、Rodriguez ら⁹⁾は 145 例中 21 例 (14.5%)、Tanno ら²³⁾は 89 例中 17 例 (19.1%) と報告している。これらのことから、分枝型 IPMN の膵には新たな腫瘍性病変が発生しやすいとの仮説が成り立つ可能性もある²⁵⁾。

今回、多施設共同研究による分枝型 IPMN の多数例の検討が行い得た。

結論として、結節を認めない分枝型 IPMN の多くは経過観察可能である。しかしながら、経過観察には病変の進展とともに新病変の出現、特に通常型膵癌の発生に注意する必要がある。

謝辞 本研究・論文の評価委員としてご尽力いただいた藤田直孝先生 (仙台市医療センター消化器内科)、杉山政則先生 (杏林大学外科) に深謝します。

文 献

- 1) Zamora C, Sahel J, Cantu DG, et al. Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1441-7.
- 2) Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, et al. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 12-8, discussion 18-9.
- 3) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788-97, discussion 797-89.
- 4) Kobari M, Egawa S, Shibuya K, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Arch Surg* 1999; 134: 1131-6.
- 5) Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2003; 90: 1244-9.
- 6) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 977-87.
- 7) 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: 678-85, discussion 685-7.
- 8) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6: 17-32.
- 9) Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007; 133: 72-9, quiz 309-10.
- 10) Salvia R, Crippa S, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut* 2007; 56: 1086-90.
- 11) Woo SM, Ryu JK, Lee SH, et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms in a retrospective series of 190 patients. *Br J Surg* 2009; 96: 405-11.
- 12) Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: natural history and serial pancreatogram changes. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 564-9.
- 13) Irie H, Yoshimitsu K, Aibe H, et al. Natural history of pancreatic intraductal papillary mucinous tumor of branch duct type: follow-up study by magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 117-22.
- 14) Yamaguchi T, Baba T, Ishihara T, et al. Long-term follow-up of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with ultrasonography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1136-43.
- 15) Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol* 2005; 40: 744-51.
- 16) Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD, Reber HA. Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 645-50.
- 17) Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57: 339-43.
- 18) Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous

- nous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 807-14.
- 19) Hendifar A, Yang D, Lenz F, et al. Gender disparities in metastatic colorectal cancer survival. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6391-7.
- 20) Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 410-22.
- 21) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatol* 2002; 2: 484-90.
- 22) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561-5.
- 23) Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 2010; 39: 36-40.
- 24) Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2009; 25: 70-5.
- 25) Izawa T, Obara T, Tanno S, et al. Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2001; 92: 1807-17.