

Collective Review : Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm

จัดทำโดย นพ.ณภัทร หัสมินทร์

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.นพ.วัชร พงษ์สงวนสุข

Introduction

Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) เป็นถุงน้ำบริเวณตับอ่อนชนิดหนึ่ง ได้มีการกล่าวถึงเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1982 โดย Ohhashi⁽¹⁾ ซึ่งได้รายงานเคสผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่เป็น Pancreatic carcinoma ที่มี clinical feature คือ มีการ dilate ของ main pancreatic duct มี patulous ampullary orifice และมี mucin secretion

ในปี ค.ศ.1996 ทาง WHO ได้มีการจำแนก cystic mucin-producing pancreatic neoplasm เป็น 2 กลุ่มคือ intraductal papillary mucinous tumor และ mucinous cystic tumor⁽²⁾ และต่อมาในปี ค.ศ.2000 ได้มีการเปลี่ยนชื่อเนื้องอกทั้งสองชนิดเป็น intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) และ mucinous cystic neoplasm (MCN)⁽³⁾ ซึ่ง MCN จะมี histological finding ที่จำเพาะคือมีลักษณะของ ovarian like stromal

IPMN เป็นโรคที่พบได้น้อยและจะพบได้ในผู้ที่มียีนผิดปกติ ช่วงอายุที่พบได้บ่อยคือช่วง 60 – 70 ปี จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ Peutz-Jegher Syndrome และ Familial adenomatous polyposis^(4,5)

Classification of IPMN

ในช่วงแรกของการค้นพบ IPMN นั้นพบว่า cyst จะอยู่บริเวณ main pancreatic duct (MD) ซึ่ง duct จะมีขนาดใหญ่และมีการผลิต mucin ต่อมาจึงพบว่า IPMN สามารถเกิดขึ้นได้ใน branch pancreatic duct (BD) โดยทั้งสองชนิดสามารถแยกกันได้ด้วย imaging และ histology⁽⁶⁾ จากข้อมูลใน Sendai guideline 2006 พบว่าหากทำการตรวจ imaging ไม่ว่าจะเป็น CT scan หรือ MRCP พบ main pancreatic duct dilate มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม ถือเป็นการ strongly suggest MD-IPMN ในขณะที่ถ้าตรวจพบ pancreatic cyst ที่เชื่อมต่อกับ pancreatic duct โดยที่ main duct ไม่มีการ dilate จะพิจารณาเป็น BD-IPMN ท้ายที่สุดแล้วการที่จะแยก IPMN ทั้งสองชนิดจากกันมักต้องอาศัยผลตรวจทาง histology โดยจะพบว่าผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น BD-IPMN จาก imaging แต่ตรวจพบ microscopic involvement มาที่ main pancreatic duct ที่ตรวจไม่พบก่อนการผ่าตัด⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามในการ management ของ IPMN ยังต้องอาศัย preoperative radiologic imaging ในการวินิจฉัยชนิดของ IPMN และเลือกวิธีการรักษาโดยที่ผลตรวจทางพยาธิวิทยาจะนำมาประกอบการรักษาในภายหลัง ปัจจุบัน IPMN สามารถจำแนกได้ตามลักษณะทาง morphology ออกเป็น 3 ชนิดดังนี้⁽⁸⁾

1. Main duct IPMN หมายถึง

การที่มี segmental หรือ diffuse dilatation ของ main pancreatic duct มากกว่า 5 มม โดยที่ไม่มีสาเหตุของการ obstruction อื่นๆ สำหรับที่มาของขนาด main duct 5 มม นี้ มาจากหลายๆการศึกษาพบว่าช่วยเพิ่ม sensitivity สำหรับ radiologic diagnosis โดยที่ specificity ไม่ลดลง สำหรับ main pancreatic duct ที่มีขนาด 5 – 9 มม จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม worrisome feature และถ้าขนาดมากกว่า 10 มม จะจัดอยู่ในกลุ่ม high risk stigmata ซึ่งมีความสำคัญในการ management โดยจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

2. Branch duct IPMN หมายถึง

pancreatic cyst ที่ขนาดมากกว่า 5 มม และเชื่อมต่อกับ main pancreatic duct โดยต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก pancreatic pseudocyst ในรายที่มีประวัติ pancreatitis มาก่อน

3. Mixed type IPMN หมายถึง

ผู้ป่วยที่มีลักษณะของ MD-IPMN และ BD-IPMN ร่วมกัน ซึ่งในกลุ่มนี้ยังแบ่งได้เป็น minimal main pancreatic duct involvement คือ BD-IPMN ที่ตรวจพบ main pancreatic duct involvement จากผลตรวจทางพยาธิวิทยา ในกลุ่มนี้มี risk ในการเกิด malignancy ไม่ต่างจากกลุ่ม BD-IPMN ขณะที่อีกกลุ่มคือ extensive main pancreatic duct involvement คือ ตรวจพบ BD-IPMN และมี main duct involvement จาก imaging study โดยในกลุ่มนี้มี risk ในการเกิด malignancy ใกล้เคียงกับกลุ่ม MD-IPMN⁽⁹⁾

สำหรับ risk การเกิด malignancy ของ IPMN ในแต่ละ type แสดงดังตารางที่ 1 ⁽⁸⁾

Table 1 Frequencies of malignancy in IPMNs according to the morphological type

Total IPMNs					Main duct type			Branch duct type			Mixed type		
First author	Year	Total number	Malignant n (%)	Invasive n (%)	Number n (%)	Malignant n (%)	Invasive n (%)	Number n (%)	Malignant n (%)	Invasive n (%)	Number n (%)	Malignant n (%)	Invasive n (%)
Sugiyama [11]	2003	62	34 (54.8%)	20 (32.3%)	30 (48.4%)	21 (70.0%)	17 (56.7%)	32 (51.6%)	13 (40.6%)	3 (9.4%)			
Sohn ^a [12]	2004	136	>52 (38.2%)	52 (38.2%)	36 (26.5%)	>18 (50.0%)	18 (50.0%)	60 (44.1%)	>18 (30.0%)	18 (30.0%)	33 (24.3%)	>16 (48.5%)	16 (48.5%)
Salvia [13]	2004	140	83 (59.3%)	58 (41.4%)	140 (100%)	83 (59.3%)	58 (41.4%)						
Suzuki ^a [14]	2004	1024	>446 (43.6%)	446 (43.6%)	201 (19.6%)	>120 (59.7%)	120 (59.7%)	509 (49.7%)	>150 (29.5%)	150 (29.5%)	228 (22.3%)	148 (64.9%)	148 (64.9%)
Lee [15]	2005	67	24 (35.8%)	9 (13.4%)	27 (40.3%)	12 (44.4%)	3 (11.1%)	35 (52.2%)	10 (28.6%)	4 (11.4%)	5 (7.5%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)
Serikawa [2]	2006	103	41 (39.8%)	28 (27.2%)	47 (45.6%)	30 (63.8%)	21 (44.7%)	56 (54.4%)	11 (19.6%)	7 (12.5%)			
Schmidt [3]	2007	156	50 (32.1%)	29 (18.6%)	53 (34.0%)	30 (56.6%)	15 (28.3%)	103 (66.0%)	20 (19.4%)	14 (13.6%)			
Rodriguez [20]	2007	145	32 (22.1%)	16 (11.0%)				145 (100%)	32 (22.1%)	16 (11.0%)			
Schnelldorfer [16]	2008	208	82 (39.4%)	63 (30.3%)	76 (36.5%)	49 (64.5%)		84 (40.4%)	15 (17.9%)		48 (23.1%)	18 (37.5%)	
Kim [17]	2008	118	36 (30.5%)	28 (23.7%)	70 (59.3%)	25 (35.7%)	23 (32.9%)	48 (40.7%)	>3 (6.3%)	3 (6.3%)			
Nagai [4]	2008	72	44 (61.1%)	30 (41.7%)	15 (20.8%)	15 (100%)	10 (66.7%)	49 (68.1%)	25 (51.0%)	18 (36.7%)	8 (11.1%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)
Jang [21]	2008	138	26 (18.8%)	17 (12.3%)				138 (100%)	26 (18.8%)	17 (12.3%)			
Ohno [18]	2009	87	45 (51.7%)	19 (21.8%)	14 (16.1%)	11 (78.6%)	4 (28.6%)	48 (55.2%)	20 (41.7%)	9 (18.8%)	25 (28.7%)	14 (56.0%)	6 (24.0%)
Nara [19]	2009	123	82 (66.7%)	61 (49.6%)	26 (21.1%)	26 (100%)	21 (80.8%)	59 (48.0%)	26 (44.1%)	14 (23.7%)	38 (30.9%)	30 (78.9%)	26 (68.4%)
Bournet [7]	2009	99	24 (24.2%)	14 (14.1%)				47 (47.5%)	6 (12.8%)	4 (8.5%)	52 (52.5%)	18 (34.6%)	10 (19.2%)
Hwang [5]	2010	187	58 (31.0%)	43 (23.0%)	28 (15.0%)	20 (71.4%)	17 (60.7%)	118 (63.1%)	19 (16.1%)	14 (11.9%)	41 (21.9%)	19 (46.3%)	12 (29.3%)
Mimura [6]	2010	82	54 (65.9%)	29 (35.4%)	39 (47.6%)	34 (87.2%)	19 (48.7%)	43 (52.4%)	20 (46.5%)	10 (23.3%)			
Sadakari [22]	2010	73	6 (8.2%)	1 (1.4%)				73 (100%)	6 (8.2%)	1 (1.4%)			
Kanno [23]	2010	159	40 (25.2%)	19 (11.9%)				159 (100%)	40 (25.2%)	19 (11.9%)			
Crippa [10]	2010	389	181 (46.5%)	118 (30.3%)	81 (20.8%)	55 (68%)	39 (48%)	159 (40.9%)	34 (22%)	17 (11%)	149 (38.3%)	92 (62%)	62 (42%)
Total		3568	>1440 (>40.4%)	1100 (30.8%)	883 (24.7%)	>549 (>62.2%)	385 (43.6%)	2027 (56.8%)	>494 (>24.4%)	337 (16.6%)	627 (17.6%)	>361 (>57.6%)	284 (45.3%)

Abbreviation: IPMN; Intraductal papillary mucinous neoplasm

^aSince these reports only included invasive IPMNs, the frequency of malignant IPMN is underestimated in this table owing to the absence of data for non-invasive IPMNs

Malignant IPMN

IPMN จะมีลักษณะของ neoplastic transformation ตั้งแต่ hyperplasia/adenoma (ปัจจุบันแบ่งอยู่ใน low grade dysplasia) ไปจนถึง invasive carcinoma ในหลายการศึกษาได้มีการรวม carcinoma in situ หรือ high grade dysplasia ไว้ในกลุ่ม malignancy แต่อีกหลายการศึกษาได้กำหนดเฉพาะกลุ่ม invasive neoplasm เท่านั้นตามลักษณะที่มี aggressive clinical behavior⁽¹⁰⁾ ปัจจุบันตาม WHO classification ได้แนะนำให้ใช้ high grade dysplasia แทน carcinoma in situ และหลีกเลี่ยงการใช้ term malignancy ในการแบ่งกลุ่ม IPMN^(11, 12) จากการประชุม Baltimore consensus ได้มีการเปลี่ยนการแบ่งกลุ่ม dysplasia เหลือแค่ low grade dysplasia และ high grade dysplasia โดยตัด intermediate grade ออกไป⁽¹³⁾ ปัจจุบันจากการศึกษาของ Del chairo M et al. พบว่า main pancreatic duct dilatation ถือเป็นปัจจัยสำคัญในการทำนายการเกิด high grade dysplasia และ invasive IPMN โดยสรุปว่าค่า cut off ของ main duct ที่ 5-7 มม เป็น predictor ที่ใช้แยกระหว่าง benign และ malignant lesion⁽⁵⁷⁾

Histological aspects

IPMN สามารถแบ่งได้ตามลักษณะทาง histology เป็น 4 subtype คือ gastric, intestinal, pancreatobiliary และ oncocytic subtype โดยในแต่ละ subtype จะมี carcinogenic pathway ที่แตกต่างกัน

1. Gastric subtype เป็นชนิดที่พบบ่อยใน BD-IPMN มีลักษณะเป็น papilla lining คล้ายกับ gastric foveolar epithelium มี MUC5AC positive และ MUC1, MUC2 negative ในกลุ่มนี้มักพบเป็น low grade dysplasia มีส่วนน้อยที่จะเป็น invasive carcinoma แต่ถ้าพบเป็น carcinoma แล้ว จะมีพฤติกรรมคล้าย pancreatic ductal adenocarcinoma
2. Intestinal subtype เป็นชนิดที่พบบ่อยใน MD-IPMN มีลักษณะคล้าย colonic villous adenoma พบเป็น invasive carcinoma ได้ประมาณ 1 ใน 3 และจะตรวจพบ MUC2 และ CDX2 positive
3. Pancreatobiliary subtype เป็นชนิดที่พบน้อย มีลักษณะของ cuboidal cell และจะมีลักษณะ high grade version ของ gastric subtype ร่วมด้วย
4. Oncocytic subtype เป็นกลุ่มที่มี prognosis ค่อนข้างดี จะมีลักษณะ complex multilocular cyst ขนาดใหญ่และมักจะพบ ductal dilatation หรือ mucin extrusion จาก ampulla ร่วมด้วย จะตรวจพบ MUC6 positive มีอุบัติการณ์การเกิด invasive carcinoma น้อยและมีการดำเนินโรคช้า

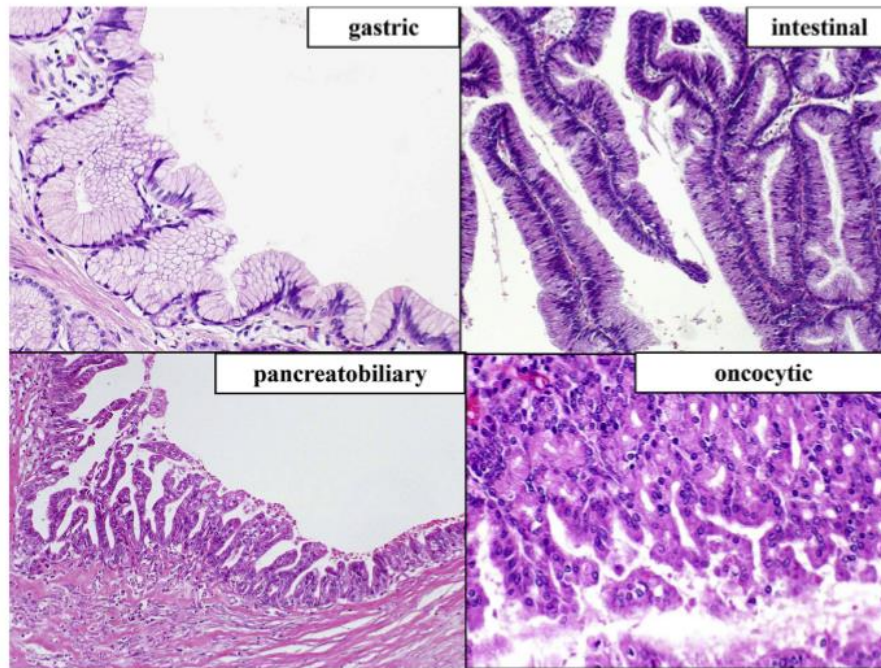


Fig. 1 ภาพแสดง Histology ของ IPMN จำแนกตาม subtype

Investigation

การ investigation สำหรับ IPMN นั้นแบ่งเป็นสองส่วนคือ การ work up เรื่อง pancreatic cystic lesion และการวินิจฉัยแยกโรค BD-IPMN ออกจาก cyst ชนิดอื่นๆ

ข้อมูลจาก imaging studies ต่างๆ พบว่า การทำ MRI มี prevalence ของการตรวจพบ pancreatic cyst มากกว่าการทำ CT โดยอยู่ที่ 19.9% และ 2.6% ตามลำดับ^(14, 15) จากข้อมูลใน Fukuoka guideline 2012 พบว่า pancreatic cyst ที่ไม่มีอาการโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีขนาดน้อยกว่า 10 มม. มักจะไม่พบลักษณะของ invasive carcinoma ในกลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องมีการ investigation เพิ่มเติม แต่ต้องมีการตรวจติดตามอาการเป็นระยะ ในขณะที่ cyst ที่มีขนาดมากกว่า 10 มม. ควรตรวจด้วย CT pancreatic protocol หรือ gadolinium-enhanced MRI ร่วมกับ MRCP จะช่วยบอกลักษณะของ lesion ได้ดีกว่า⁽⁸⁾ ต่อมาใน revise Fukuoka guideline 2016 ได้มีการปรับค่าที่เป็น cut off ของขนาด cyst เป็น 5 มม. โดยมีแนวทางในการปฏิบัติเหมือนเดิม⁽¹⁶⁾ จากข้อสรุปของกลุ่มรังสีแพทย์ระบุว่า การทำ MRCP ถือเป็น procedure of choice ในการประเมิน pancreatic cyst เนื่องจากสามารถเห็นลักษณะของ septate, nodules และ duct communication กับ cyst ได้ดีกว่า CT scan⁽¹⁷⁾

การตรวจ imaging อีกอย่างที่มีความสำคัญต่อการ management IPMN คือ endoscopic ultrasonography (EUS) การตรวจด้วย EUS สามารถแยกแยะระหว่าง mural nodule กับ mucin ได้ โดยที่ mucin จะมีการเคลื่อนไหวได้ตาม position ของผู้ป่วยและไม่พบ doppler flow ขณะที่ mural nodule จะไม่มีการขยับหรือเปลี่ยนตำแหน่งและสามารถตรวจพบ doppler flow ได้ นอกจากนี้ EUS ยังสามารถช่วยในการทำ FNA บริเวณ pancreatic lesion เพื่อส่งตรวจ cytology ได้ และยังใช้ในการตรวจติดตามผู้ป่วย IPMN ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

Investigation อื่นๆ เช่น intraductal ultrasonography และ per-oral pancreatoscopy ได้มีการนำมาใช้เพื่อ diagnosis และmanagement IPMN⁽¹⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามtechniqueดังกล่าวไม่ได้นำมาใช้แพร่หลายเท่าใดนัก

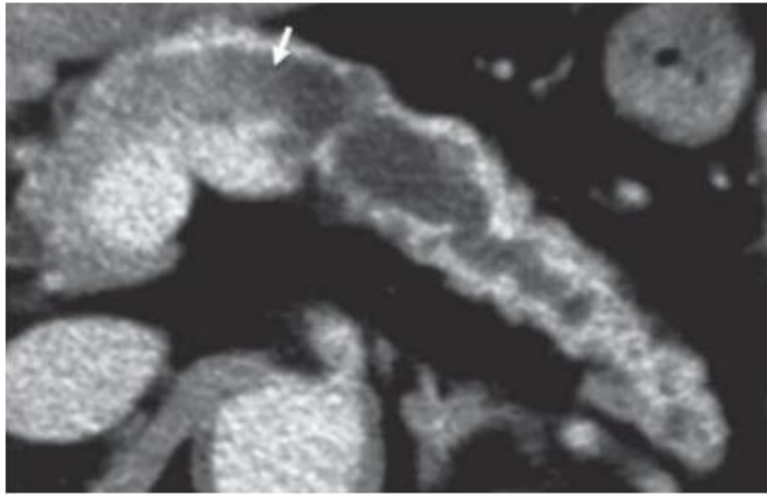


Fig. 2 CT scan แสดงถึงการ dilate ของ main pancreatic duct ร่วมกับ mural nodule (arrow) ในผู้ป่วย MD-IPMN



Fig. 3 CT scan แสดงลักษณะ multilocular cyst ที่บริเวณ head of pancreas (black arrow) และลักษณะของunilocular cyst ที่บริเวณ tail of pancreas (white arrow) ในผู้ป่วย multiple BD-IPMN

MRCP

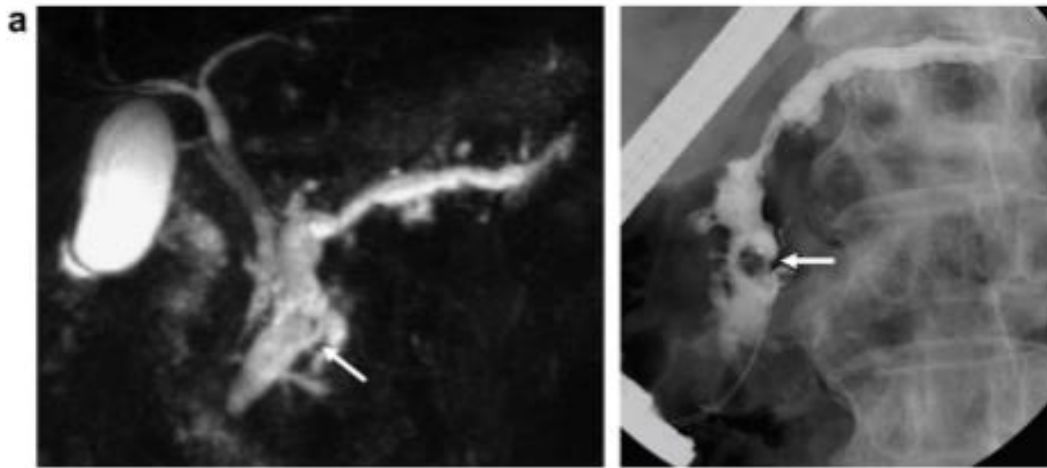


Fig. 4 ลักษณะของ MD-IPMN จาก MRCP (left) เทียบกับ ERCP (right) ร่วมกับ mural nodule (white arrow)

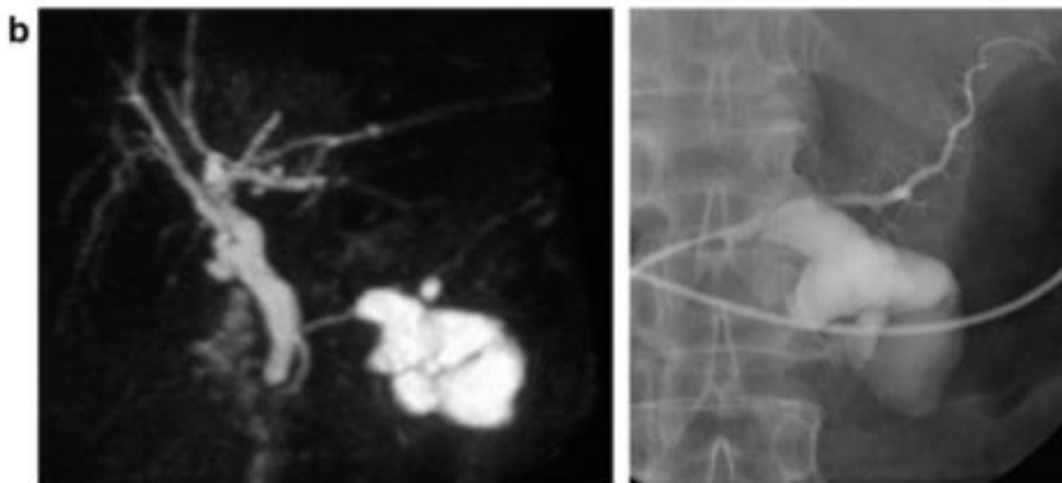


Fig. 5 แสดงลักษณะของ BD-IPMN จาก MRCP (left) เทียบกับ ERCP (right)

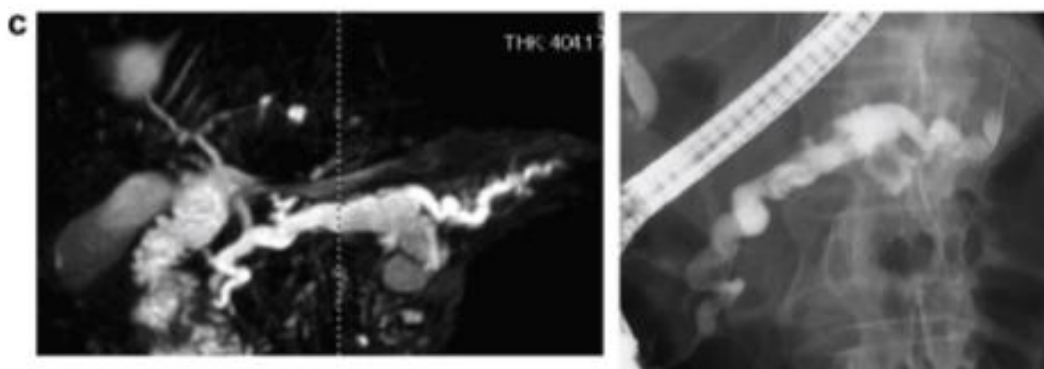


Fig. 6 แสดงลักษณะของ Mixed type IPMN จาก MRCP (left) เทียบกับ ERCP (right)

EUS

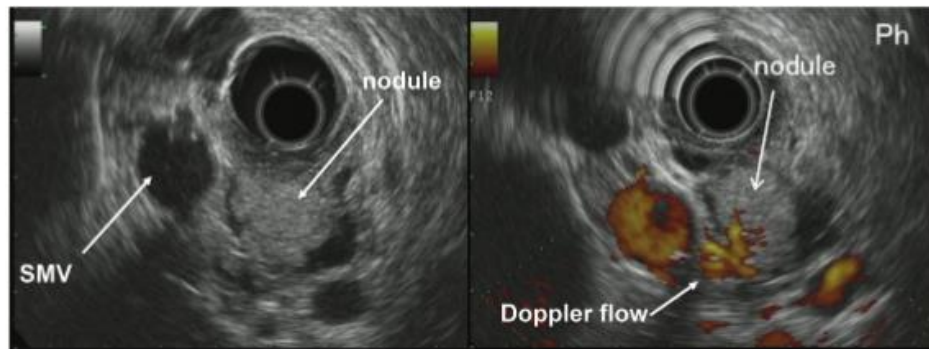


Fig. 7 แสดงลักษณะของ mural nodule ใน main pancreatic duct

Pancreatoscopy



Fig. 8 แสดงลักษณะ Fish egg-like appearance ของ MD-IPMN จากการตรวจ pancreatoscopy

Distinction of BD-IPMN from other pancreatic cyst

การวินิจฉัยแยก BD-IPMN ออกจาก pancreatic cyst อื่นๆ อาศัยจากประวัติ เพศ ลักษณะทาง imaging ผลตรวจ cytology และผล cyst fluid analysis (CEA, amylase, molecular marker) ซึ่งผลตรวจ pancreatic cyst นั้น ไม่เพียงแต่ช่วย จำแนก mucinous กับ non mucinous ออกจากกัน แต่ยังสามารถบอก specific histologic type ได้อย่างแม่นยำ (ตารางที่ 2)

Table 2 Typical clinical and imaging feature of common pancreatic cysts

Characteristic	MCN	BD-IPMN	SCN	Pseudocyst
Sex (% female)	>95%	~55%	~70%	<25%
Age (decade)	4th, 5th	6th, 7th	6th, 7th	4th, 5th
Asymptomatic	~50%	mostly when small	~50%	nearly zero
Location (% body/tail)	95%	30%	50%	65%
Common capsule	yes	no	yes	N/A
Calcification	rare, curvilinear in the cyst wall	no	30–40%, central	no
Gross appearance	orange-like	grape-like	spongy or honeycomb-like	variable
Multifocality	no	yes	no	rare
Internal structure	cysts in cyst	cyst by cyst	microcystic and/or macrocystic	unilocular
Main pancreatic duct communication	infrequent	yes (though not always demonstrable)	no	common
Main pancreatic duct	normal or deviated	normal, or dilated to >5 mm, suggesting mixed type	normal or deviated	normal or irregularly dilated, may contain stones
Cyst fluid analysis	mucin, high CEA, GNAS wild, RNF43 mutated	mucin, high CEA, GNAS frequently mutated, RNF43 mutated	serous, very low CEA, VHL gene mutated, RNF43 wild	nonmucinous, high amylase

Abbreviations: MCN, Mucinous cystic neoplasm; BD-IPMN, Branch duct IPMN; SCN, Serous cystic neoplasm;

N/A, Not applicable carcinoembryonic antigen

จากข้อมูลดังกล่าวพบว่า BD-IPMN มักพบที่ pancreatic body/tail ได้ประมาณ 30% ไม่พบ calcification แต่พบเป็น multifocal ได้ gross appearance ของ BD-IPMN มีลักษณะของ grape-like โครงสร้างภายในจะพบเป็น cyst by cyst ท้ายที่สุดคือจะมีการเชื่อมต่อกันระหว่างตัว cyst กับ main pancreatic duct

การตรวจ EUS-FNA เพื่อตรวจ cyst fluid เป็นอีกหนึ่งตัวช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค BD-IPMN จาก cystic lesion อื่นๆ โดยถ้าพบค่า CEA ที่สูงขึ้นจะช่วยแยกกลุ่ม mucinous cyst ออกจาก non-mucinous cyst ได้ แต่ไม่สามารถแยกว่าเป็น malignant หรือ benign cyst ได้ โดยค่า CEA ที่ >192 – 200 ng/ml มี accuracy ประมาณ 80% ในการวินิจฉัย mucinous cyst^(19, 20, 21) ค่า amylase ที่สูงขึ้น พบได้ในกลุ่ม BD-IPMN และ pseudocyst แต่ pseudocyst จะมี CEA ที่ปกติ ปัจจุบันการตรวจ EUS-FNA แนะนำให้ทำใน center ที่มีผู้เชี่ยวชาญด้าน endoscopist และ cytopathologist การตรวจนี้แม้จะมีประโยชน์ แต่ก็มีข้อพึงระวังคือสามารถทำให้เกิด peritoneal dissemination หรือ gastric seeding ได้^(22, 23)

การตรวจ MRCP และ multidetector CT ถือเป็น investigation ที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัย BD-IPMN โดยสามารถบอกถึง morphology, location, multiplication และ communication ระหว่าง cyst กับ main pancreatic duct ได้^(24, 25) ในผู้ป่วย MD-IPMN บางรายอาจจะวินิจฉัยแยกกับ mucinous cystic neoplasm (MCN) ได้ยากด้วย imaging จึงอาจต้องใช้ molecular analysis จาก cystic fluid โดยถ้าพบ GNAS mutation จะบ่งบอกว่าเป็น IPMN^(26, 27)

Management

การรักษา IPMN ว่า จะทำการผ่าตัดหรือไม่นั้น จะพิจารณาจากหลายปัจจัยได้แก่ โอกาสการเกิด malignancy (high grade dysplasia และ invasive carcinoma), surgical fit และ life expectancy ของผู้ป่วย ซึ่งจาก imaging study ต่างๆ เช่น CT, MRCP, EUS สามารถบ่งบอกลักษณะที่สัมพันธ์กับ malignancy ที่เรียกว่า high risk stigmata และ worrisome feature ดังนี้⁽⁸⁾

High risk stigmata (HRS)

- Obstructive jaundice with pancreatic head cyst
- Enhancing solid component within cyst
- MPD size > 10 มม

Worrisome feature (WF)

- Clinical pancreatitis
- Cyst size > 3 ซม
- Thickened/enhancing cyst wall
- MPD size 5 – 9 มม
- Non-enhancing mural nodule
- Abrupt change of MPD caliber with distal pancreatic atrophy
- Lymphadenopathy

และจาก revise Fukuoka guideline 2016 ได้มีการปรับเปลี่ยน HRS และ WF ดังนี้⁽¹⁶⁾

HRS จากเดิมที่มี enhancing solid component within cyst เปลี่ยนเป็น enhancing mural nodule > 5 มม

WF จากเดิม non-enhancing mural nodule เปลี่ยนเป็น enhancing mural nodule < 5 มม และเพิ่ม criteria อีกสองข้อ ข้อแรกคือ increase serum level of CA19-9 โดยพบว่าค่า CA19-9 ที่สูงกว่า 37 U/L จะสัมพันธ์กับการเกิด malignancy ที่เพิ่มขึ้นแต่มี specificity ที่ต่ำ และข้อที่สองคือมี cyst growth rate > 5 มม/2 years

Resection of MD-IPMN

จากหลายการศึกษาในอดีตทั้งจากญี่ปุ่น ยุโรป และสหรัฐอเมริกาพบว่า การเกิด malignant ในกลุ่ม MD-IPMN อยู่ที่ 60 – 92% โดยที่ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 70% ทั้งนี้กว่า 2/3 ของผู้ป่วย malignancy นี้เป็นกลุ่ม invasive cancer⁽⁷⁾ จึงแนะนำให้ทำการผ่าตัดรักษาผู้ป่วย MD-IPMN รวมถึง Mixed type IPMN ทุกรายที่สามารถทำการผ่าตัดได้

แต่ปัจจุบันจาก revise Fukuoka guideline 2016 ที่ได้รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวกับการเกิด invasive carcinoma และ high grade dysplasia ในผู้ป่วย MD-IPMN พบอุบัติการณ์รวมเฉลี่ยที่ 61.6% และอุบัติการณ์ของ invasive IPMN เฉลี่ยอยู่ที่ 43.1% โดยแนะนำให้ผ่าตัดในรายที่ main pancreatic duct > 10 มม, มีภาวะ jaundice หรือตรวจพบ mural nodule ซึ่งมี 5-year survival ที่ 31 – 54%⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วย MD-IPMN ที่มี main pancreatic duct 5 – 9 มม จะถูกจำแนกให้อยู่ในกลุ่ม worrisome feature ยังไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด และควรทำการ investigation เพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้ main duct dilate เช่น chronic pancreatitis สำหรับ mural nodule ที่ตรวจพบนั้น ยังไม่มี cut-off level ที่ใช้ทำนายการเกิด invasive carcinoma และ high grade dysplasia ในผู้ป่วย MD-IPMN

Resection of BD-IPMN

BD-IPMN สัมพันธ์กับการเกิด malignancy ได้น้อยกว่า MD-IPMN โดยข้อมูลจาก Sendai guideline 2006 ได้รวบรวมการศึกษาต่างๆ ระหว่างปีค.ศ. 1999 – 2004 พบอัตราการเกิด malignancy เฉลี่ยอยู่ที่ 25% โดยจัดเป็น invasive cancer เฉลี่ยที่ 15%⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยในประเทศญี่ปุ่นที่ทำการศึกษากับ morphology ของ BD-IPMN กับ risk ของ malignancy โดย Matsumoto et al. รายงานว่าไม่พบลักษณะของ malignancy ทั้ง carcinoma in situ และ invasive carcinoma ใน BD-IPMN ที่มีขนาด <30 มม และไม่มี mural nodule⁽²⁸⁾ ขณะที่ Sugiyama et al ได้ทำการศึกษาที่เป็น multivariate analysis พบว่าขนาดของ BD-IPMN ที่ >30 มม และการพบ mural nodule ถือเป็น strongest predictors สำหรับทำนายการเกิด malignancy ในผู้ป่วย BD-IPMN⁽²⁹⁾ จากข้อมูลในขณะนั้นจึงมีการแนะนำให้ทำการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ตรวจพบขนาดของ BD-IPMN ที่ >30 มม สำหรับข้อบ่งชี้อื่นๆ ในการผ่าตัด ได้แก่ กลุ่มที่มีอาการ, IPMN ที่มีขนาด 1 – 3 ซม ร่วมกับตรวจพบ main pancreatic duct dilate > 6 มม หรือตรวจพบ mural nodule หรือ cytology positive

ในเวลาต่อมาข้อมูลจาก Fukuoka guideline 2012 พบว่าขนาดของ BD-IPMN ที่ >30 มม เพียงอย่างเดียวไม่ได้เป็นตัวทำนายการเกิด malignancy ที่ดี และไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดรักษา โดยการผ่าตัดจะทำเมื่อมีการตรวจพบ positive cytology for malignancy หรือตรวจพบ mural nodule ร่วมด้วยเท่านั้น⁽⁸⁾

ปัจจุบันจาก revise Fukuoka guideline 2016 รายงานอุบัติการณ์เฉลี่ยของการเกิด malignancy ใน BD-IPMN ที่ 31.1% โดยพบอุบัติการณ์ของ invasive cancer ที่ 18.5% และมีอัตราของการเกิด malignancy ที่ 1.4 – 6.9% ต่อปี⁽¹⁶⁾ และสำหรับแนวทางในการรักษานั้นเริ่มต้นจากการดูลักษณะของ high risk stigmata(HRS) หากมี HRS ให้พิจารณาผ่าตัดทุกรายที่สามารถทำการผ่าตัดได้ แต่ถ้าหากมีเพียงลักษณะของ worrisome feature(WF) ให้ทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย endoscopic ultrasound หากพบลักษณะดังต่อไปนี้ ถือเป็นข้อพิจารณาในการผ่าตัด

1. Definite mural nodule > 5 มม

ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงจาก Fukuoka guideline 2012 ที่ไม่ได้กำหนดขนาดของ mural nodule โดยที่มาของ cut off level นี้ มาจาก expert consensus group ที่สรุปว่าขนาด mural nodule 5 มม สามารถ identify invasive carcinoma และ HGD ได้ดี โดยมี sensitivity และ specificity ที่เหมาะสม⁽³⁰⁾

2. Main duct features suspicious for involvement

หมายถึงการตรวจพบ thickened wall, intraductal mucin หรือ mural nodule

3. Cytology positive for malignancy

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เข้า criteriaในการผ่าตัด จะมีแนวทางในการตรวจติดตามอาการขึ้นอยู่กับขนาดของ cyst ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในภายหลัง

Method of resection

การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดที่เป็น standard treatment ยังคงเป็น pancreatectomy ร่วมกับ lymph node dissection^(38, 39) ซึ่งการทำ pancreatectomy จะพิจารณาจากตำแหน่งของ lesion เช่น ถ้าอยู่บริเวณ pancreatic head แนะนำให้ทำ pancreatoduodenectomy (Whipple operation) หากอยู่ที่ pancreatic body หรือ tail อาจทำเป็น distal pancreatectomy สำหรับ lesion ที่เป็น diffuse type และมี main pancreatic duct dilatation ตลอดทั้งตับอ่อนอาจพิจารณาทำเป็น total pancreatectomy ทั้งนี้ควรพิจารณาอย่างละเอียดเพื่อป้องกัน over treatment เช่น ถ้าพบ diffuse main pancreatic duct dilatation โดยที่ไม่มี focal lesion ควรทำ ERCP เพื่อแยกโรค chronic pancreatitis ก่อน⁽⁴⁰⁾ แต่หากเป็น MD-IPMN ที่เป็น diffuse type ร่วมกับ mural nodule, mixed type IPMN หรือตรวจพบ mural extrusion จะทำให้ตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาได้ง่ายขึ้น ในการผ่าตัด total pancreatectomy นั้นอาจพิจารณาทำในผู้ป่วยอายุน้อยที่สามารถทนต่อภาวะ exocrine และ endocrine insufficiency ได้ นอกจากนี้การนำ intraoperative ultrasound ร่วมกับ intraoperative pancreatoscopy จะช่วยเพิ่มข้อมูลที่จะนำไปใช้พิจารณารักษาผู้ป่วยต่อไป

ในการผ่าตัดรักษา MD-IPMN มีหลักการคือต้องผ่าตัด lesion เพื่อนำ IPMN ออกทั้งหมดร่วมกับได้ negative surgical margin การส่งตรวจ frozen section มีประโยชน์ในการช่วยบอกขอบเขตในการผ่าตัด⁽⁴¹⁾ โดยถ้าพบ high grade dysplasia หรือ invasive carcinoma ควรทำการผ่าตัดเพิ่มจนได้ negative margin สำหรับ frozen section ที่พบเป็น low grade dysplasia นั้น จากข้อมูลใน Fukuoka guideline 2012 การทำ resection เพิ่มเติมยังเป็น controversial⁽⁸⁾ แต่จาก revise Fukuoka guideline 2016 แนะนำว่าการทำ resection เพิ่มเติมใน low grade dysplasia ไม่มีความจำเป็น⁽¹⁶⁾ กรณีที่ผล final pathology พบ positive margin for high grade dysplasia หรือ invasive carcinoma โดยที่ตรวจไม่พบจาก frozen section ข้อมูลใน Fukuoka guideline 2012 แนะนำให้ทำการ reoperation ในผู้ป่วยที่ fit พอ⁽⁸⁾ แต่จากข้อมูลใน revise Fukuoka guideline 2016 แนะนำให้ follow up ในช่วงระยะเวลาสั้นๆ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของโรค⁽¹⁶⁾

ในปัจจุบันได้มีการผ่าตัดแบบ limited resection หรือ focal non-anatomic resection เช่น excision, enucleation, uncinectomy โดยจะพิจารณาทำในผู้ป่วย BD-IPMN ที่ไม่มี clinical หรือ radiologic finding ที่สงสัย invasive carcinoma อย่างไรก็ตามการผ่าตัดวิธีนี้อาจทำให้มีการรั่วของ mucin จนเกิดภาวะ pseudomyxoma peritonei^(42, 43) และพบอุบัติการณ์ของ postoperative pancreatic fistula ที่สูงขึ้น รวมทั้งมีความเสี่ยงของการเกิด recurrence ได้⁽⁴⁴⁾

Mucosal ablation

ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงการใช้ EUS guided ablation ในการรักษา pancreatic cyst ด้วย ethanol หรือ ethanol ร่วมกับ paclitaxel โดยมี criteria ในการเลือกผู้ป่วยดังนี้^(31, 32)

- ขนาดของ cystic lesion > 2 ซม. มีลักษณะของ unilocular หรือ oligolocular โดยที่ไม่มี main pancreatic duct communication
- ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัดหรือมีความเสี่ยงสูงจากการผ่าตัด

ดังนั้นกลุ่ม BD-IPMN ที่มี main pancreatic duct communication จึงไม่สามารถรักษาด้วยวิธี ablation ได้ รายงานจากการศึกษาพบ cyst resolution 33 – 79% จากการติดตามระยะสั้นด้วย CT scan และพบ complete หรือ partial resolution ได้ 75% ในการติดตามที่ 27 เดือน⁽³³⁾ ภาวะแทรกซ้อนที่พบ ได้แก่ acute pancreatitis, abdominal pain, peritonitis, splenic vein obliteration^(31, 33) และจากการศึกษาของ Gomez V et al. พบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย ethanol ablation มี complete resolution เพียง 9% จากการติดตามที่เวลา 40 เดือน และมีผู้เสียชีวิตจากการเกิด malignant transformation ของ BD-IPMN⁽³⁴⁾ โดยสรุปการใช้ EUS guide ablation ยังไม่เป็นที่แนะนำในการรักษา BD-IPMN

Approach multifocal BD-IPMN

Multifocal IPMN คือ IPMN ที่พบร่วมกันตั้งแต่ 2 lesion ขึ้นไป โดยแต่ละ lesion สามารถแยกออกจากกันได้อย่างชัดเจนจากลักษณะทางกายวิภาค ซึ่งใน BD-IPMN นั้นสามารถพบลักษณะที่เป็น multifocal ได้ 25 – 41%⁽¹⁶⁾ จากการศึกษาศึกษาของ Schmidt et al พบว่า symptomatic unifocal BD-IPMN มีความเสี่ยงในการเกิด invasive carcinoma มากกว่า symptomatic multifocal BD-IPMN ที่ 18% และ 7% ตามลำดับ⁽³⁵⁾ ขณะที่ Fritz et al. ได้รายงานการเกิด high grade dysplasia และ invasive carcinoma ที่สูงกว่าสำหรับกลุ่ม multifocal BD-IPMN โดยอยู่ที่ 60%⁽³⁶⁾

สำหรับการรักษา multifocal IPMN นั้น จากข้อมูลใน Sendai guideline 2006⁽⁷⁾ มีข้อบ่งชี้ให้ทำการผ่าตัดเช่นเดียวกับ BD-IPMN ทั่วไป ข้อพิจารณาในการผ่าตัดขึ้นอยู่กับอายุและ life expectancy ของผู้ป่วย โดยเฉพาะการผ่าตัดที่ invasive เช่น total pancreatectomy โดยในทางปฏิบัติอาจทำการผ่าตัด dominant lesion และสังเกตติดตาม lesion ที่เหลือจนกระทั่งมีอาการหรือมีขนาดที่ใหญ่ขึ้น ปัจจุบันจาก revise Fukuoka guideline 2016⁽¹⁶⁾ ก็แนะนำให้ทำการผ่าตัดด้วยข้อบ่งชี้เดียวกับ unifocal BD-IPMN เช่นกัน การผ่าตัดอาจทำเป็น segmental anatomical pancreatectomy หาก lesion อยู่แค่ที่ใดที่หนึ่งของ pancreas หรือพิจารณาทำ segmental resection เฉพาะ lesion ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด malignancy และ surveillance ติดตาม lesion ที่เหลืออยู่ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็น pancreatic ductal adenocarcinoma แนะนำให้ทำการผ่าตัด total pancreatectomy เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด high grade dysplasia และ invasive carcinoma ที่สูง⁽³⁷⁾

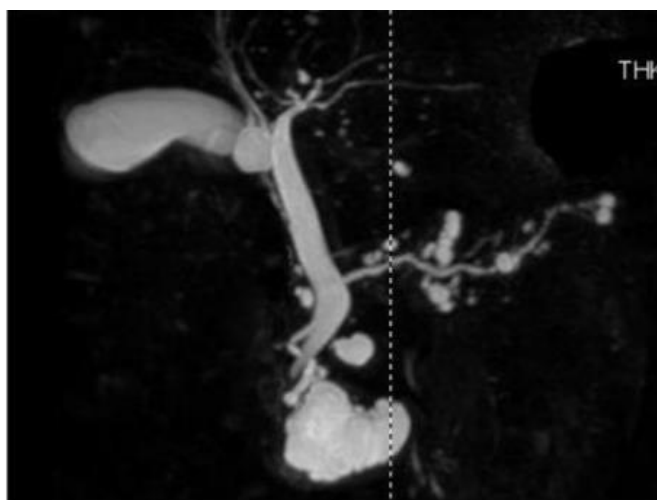


Fig. 9 MRCP demonstrating multifocal branch duct IPMN

Follow-up and surveillance

การตรวจติดตามการรักษาของ IPMN นั้นแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่ม Non-resect IPMN และกลุ่ม resect IPMN ซึ่งแนะนำให้ทำการตรวจด้วย MRI/MRCP/CT pancreatic protocol และในกรณีที่มี mural nodule อาจตรวจติดตามด้วย EUS สำหรับวัตถุประสงค์ของการตรวจติดตามอาการมีดังนี้

- เพื่อเฝ้าระวังอุบัติการณ์การเกิด malignancy ทั้งกลุ่มที่เกิดขึ้นใหม่และกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงจาก non invasive เป็น invasive IPMN
- เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของ cyst characteristic เช่น mural nodule, การเพิ่มจำนวนและ growth rate ของ cyst

Non-resect IPMN

ในอดีตจาก Sendai guideline 2006 ได้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ พบว่า BD-IPMN ที่ไม่มีอาการจะเกิด invasive cancer ได้น้อยกว่า 5% และในกลุ่มที่ไม่มีอาการร่วมกับขนาดของ cyst < 3 ซม ไม่พบ mural nodule และไม่มี main pancreatic duct dilatation จะพบอุบัติการณ์ของ invasive cancer ที่ต่ำหลังการ follow up ที่ 12 – 36 เดือน⁽⁷⁾ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด ให้ทำการติดตามด้วยอาการทาง clinical ร่วมกับ imaging study ข้อแนะนำคือถ้าขนาด cyst < 1 ซม ให้ทำการติดตามปีละครั้ง ถ้าขนาด cyst อยู่ระหว่าง 1 – 2 ซม ให้ติดตามเร็วขึ้นที่ 6 – 12 เดือน แต่ถ้าขนาดของ cyst > 2 ซม ให้ตรวจติดตามที่ 3 – 6 เดือน ในระหว่างการ follow up นี้ ถ้าพบ symptom เช่น pancreatitis ตรวจพบ mural nodule ขนาดของ cyst ใหญ่กว่า 3 ซม หรือมี main pancreatic duct dilatation ถือเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด

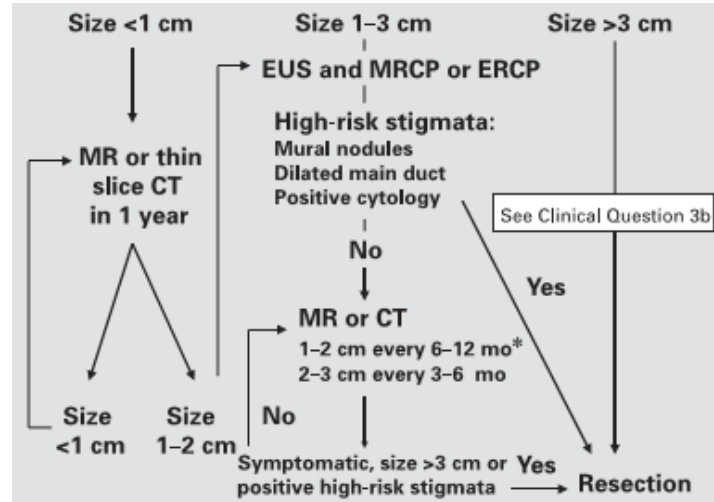
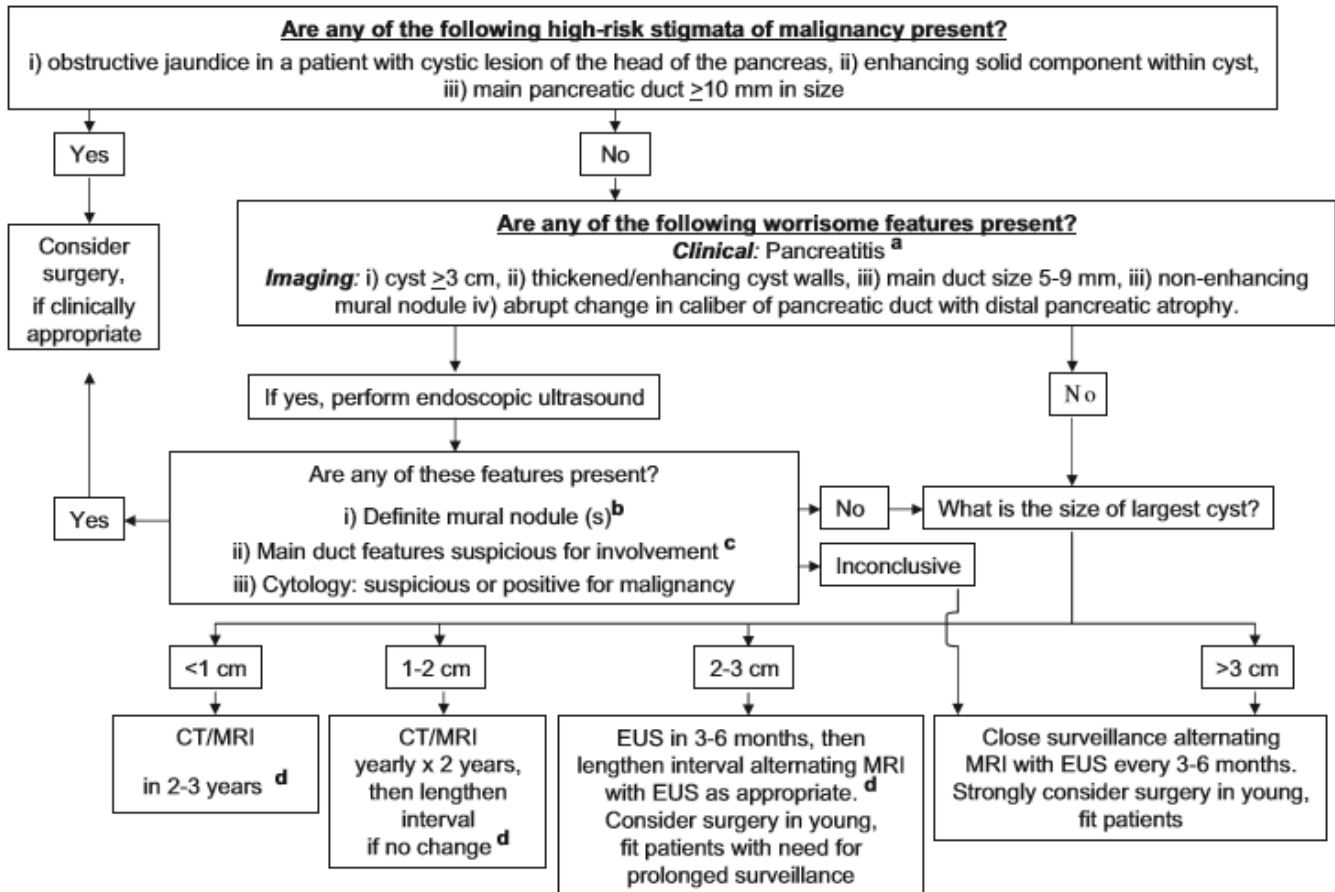


Fig. 10 Follow up BD-IPMN ตาม Sendai guideline 2006

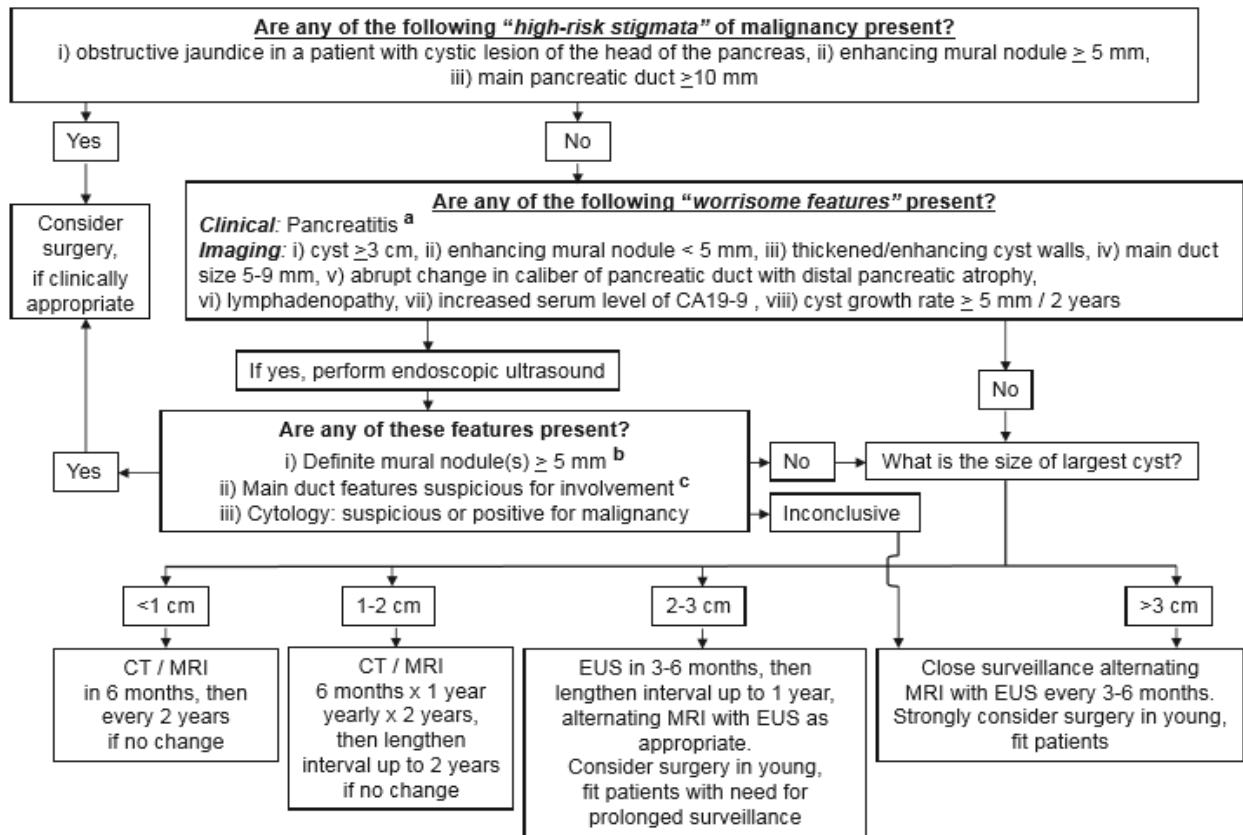
ปัจจุบันเมื่อกล่าวถึงกลุ่ม non-resect IPMN มักเป็น BD-IPMN ที่ไม่มี high risk stigmata หรือ worrisome feature ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่ช้า การตรวจติดตามจะพิจารณาตามขนาดของ cyst ดังนี้⁽¹⁶⁾

- Cyst ที่ขนาด < 1 ซม ให้ตรวจติดตามด้วย CT หรือ MRI ที่ 6 เดือน และตรวจทุก 2 ปี ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- Cyst ที่ขนาด 1 – 2 ซม ให้ตรวจติดตามด้วย CT หรือ MRI ทุก 6 เดือนในปีแรก และตรวจทุก 1 ปี เป็นระยะเวลา 2 ปี จากนั้นตรวจทุก 2 ปี ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- Cyst ที่ขนาด 2 – 3 ซม ให้ทำการตรวจด้วย EUS ทุก 3 – 6 เดือน จากนั้นตรวจทุก 1 ปี ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง สามารถใช้ MRI ร่วมกับ EUS ได้ตามความเหมาะสม และอาจพิจารณาผ่าตัดในผู้ป่วยอายุน้อยและ fit for surgery ที่มีระยะเวลาของการ surveillance ที่นาน
- Cyst ที่ขนาด > 3 ซม ให้ตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดด้วย MRI ร่วมกับ EUS ทุก 3 – 6 เดือน และแนะนำให้ผ่าตัดในผู้ป่วยอายุน้อยและ fit for surgery

ในระหว่างการ surveillance หากพบลักษณะของ high risk stigmata แนะนำให้ทำการผ่าตัดทุกรายในผู้ป่วยที่ surgical fit แต่ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ อาจพิจารณา surveillance ที่ระยะเวลา 3 – 6 เดือน ในรายที่ตรวจพบ cyst ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น > 5 มม ในระยะเวลา 2 ปี ด้วย imaging ใดๆ ก็ตาม ถือว่าอยู่ในกลุ่ม worrisome feature ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด invasive cancer หรือ high grade dysplasia จึงแนะนำให้ทำการตรวจติดตามในระยะเวลาที่สั้นลง สำหรับระยะเวลาในการ follow up นั้น ข้อมูลจาก AGA guideline 2015 พบว่าการเกิด malignant transformation ของ pancreatic cyst อยู่ที่ประมาณ 0.24% ต่อปี และอุบัติการณ์การเกิด cancer ใน pancreatic cyst ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ตลอดช่วง 5 ปีก่อนข้างต่ำ จึงมีคำแนะนำให้หยุด surveillance ในกรณีที่ cyst ไม่มีการเปลี่ยนแปลงภายใน 5 ปี⁽⁴⁵⁾ ขณะที่การศึกษาของ Tanno S et al. พบอุบัติการณ์การเกิด concomitant PDAC ระหว่างที่มีการ surveillance ที่ 5 ปีและ 10 ปีอยู่ที่ 3% และ 8.8% ตามลำดับ⁽⁴⁶⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Date K et al. ที่พบอุบัติการณ์อยู่ที่ 2.2% และ 8.7%⁽⁴⁷⁾ จึงสรุปได้ว่า long term surveillance ในระยะเวลานานกว่า 5 ปี ยังมีความจำเป็นในการตรวจหา concomitant PDAC



Flowchart 1 Management ของ BD-IPMN ตาม Fukuoka guideline 2012



Flowchart 2 Management ของ BD-IPMN ตาม Fukuoka guideline 2016

Surgical resect IPMN

ในผู้ป่วย resected IPMN ทุกราย ควรได้รับการ surveillance หลังการผ่าตัด เพื่อติดตามดู IPMN ที่เกิดขึ้นใหม่หรือการเกิด concomitant PDAC ซึ่งสามารถพบได้มากกว่า 5 – 10 ปี หลังการผ่าตัดและแนะนำให้ surveillance อย่างต่อเนื่องถ้าผู้ป่วยยัง fit for surgery^(53, 54) ในอดีตข้อมูลจาก Sendai guideline 2006 แนะนำให้ตรวจติดตามด้วย CT scan หรือ MRI ปีละครั้งในกลุ่มที่เป็น non-invasive IPMN ขณะที่กลุ่ม invasive IPMN ซึ่งมี risk ของการเกิด recurrence มากกว่าให้ทำการตรวจทุก 6 เดือน⁽⁷⁾ ปัจจุบันจาก revise Fukuoka guideline 2016 แนะนำว่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น มีประวัติครอบครัวเป็น PDAC, positive surgical margin, high grade dysplasia, non-intestinal subtype ให้ตรวจด้วย CT scan หรือ MRI ปีละ 2 ครั้ง ขณะที่กลุ่มที่มี clinical feature อื่นๆ ให้ตรวจทุก 6 – 12 เดือน⁽¹⁶⁾ สำหรับกลุ่ม invasive IPMN ให้ทำการ follow up เช่นเดียวกับ PDAC⁽⁵⁵⁾ จากการศึกษาของ Kang et al. รายงานการเกิด recurrence ของ non-invasive IPMN หลังจากผ่าตัดที่ 5.4%⁽⁵¹⁾ ขณะที่การศึกษาของ He et al. ในผู้ป่วย non-invasive IPMN ที่ได้รับการผ่าตัด พบความเสี่ยงของการเกิด IPMN ใหม่ใน 1, 5, 10 ปี อยู่ที่ 4%, 25%, 62% และมีความเสี่ยงของการเกิด invasive IPMN อยู่ที่ 0%, 7%, 38% ตามลำดับ⁽⁴⁸⁾ การศึกษาของ Miyasaki et al. พบความชุกสะสมที่ 5 และ 10 ปี ของการเกิด concomitant PDAC หลังการผ่าตัด IPMN ที่ 4.5% และ 5.9% ตามลำดับ⁽⁵⁶⁾ จึงสรุปได้ว่า long term surveillance ยังมีความจำเป็นในการ follow up ดู concomitant PDAC หรือ invasive IPMN หลังการผ่าตัด pancreatectomy

Predictors of recurrence

สำหรับปัจจัยที่ใช้ทำนายโอกาสในการเป็นซ้ำของ IPMN ได้แก่ การพบ high grade dysplasia ใน resected specimens, การพบ positive surgical margin และมีประวัติของ PDAC ในครอบครัว ในการศึกษาของ He et al. พบว่าผู้ป่วยที่มี high grade dysplasia ใน resected IPMN จะมี IPMN ที่เกิดใหม่หรือมี progression ของ IPMN ได้ 17%⁽⁴⁸⁾ เช่นเดียวกันกับ Miller et al. ที่พบ invasive IPMN ได้ 10% ใน resect IPMN ที่มี negative surgical margin และมี high grade dysplasia⁽⁴⁹⁾ ในขณะที่ Rezaee et al. พบว่าในกลุ่ม resected IPMN ที่มี high grade dysplasia มีโอกาสในการเกิด invasive cancer เพิ่มขึ้น 8 เท่าและควรได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด⁽⁵⁰⁾ ในด้านประวัติครอบครัว He et al. พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติ PDAC ในครอบครัวจะมีโอกาสเกิด recurrence หลังการผ่าตัด non-invasive IPMN สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัวที่ 23% และ 7% ตามลำดับ ($P < 0.05$) สำหรับประเด็นทางด้าน surgical resection margin ต่อการเกิด recurrence ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน โดยการศึกษาของ He et al. พบว่า ไม่มีความแตกต่างในการเกิด recurrence ในกลุ่มที่มี surgical margin positive และ negative (27% vs 22%) สอดคล้องกับการศึกษาของ Kang et al.⁽⁵¹⁾ ที่พบ recurrence ในกลุ่ม surgical margin positive และ negative ที่ 12.1% และ 10.4% ตามลำดับ ($P=0.704$) ในขณะการศึกษาของ Marchegiani et al.⁽⁵²⁾ พบว่าในกลุ่ม positive margin จะมีโอกาสในการเกิด recurrence ได้สูงกว่ากลุ่ม negative margin ที่ 25% และ 14% ตามลำดับ ($P=0.008$)

Reference

1. Ohhashi K, M.Y., Takekoshi T, Four cases of “mucin-producing” cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. In Japanese with English abstract *Prog Dig Endosc*, 1982(20): 348 – 351
2. Kloppel G, Solcia, E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH: World Health Organization International Histological Typing of Tumors of the Exocrine Pancreas. Berlin, Springer, 1996: 1 – 61
3. Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Kloppel G: Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas; in Hamilton SR, Aaltonen LA (eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC Press, 2000: 237–241
4. Sato, N., et al., Peutz-Jeghers Gene Inactivation in Intraductal Papillary-Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *The American journal of pathology*, 2001. 159(6): 2017-2022
5. Chetty, R., et al., Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Journal of clinical pathology*, 2005. 58(1): 97-101
6. Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S: The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. *Cancer* 1992; 70: 1505–1513
7. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernández-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17 – 32

8. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12: 183 – 97
9. Sahora K, Fernandez-Del Castillo C, Dong F, et al. Not all mixed-type IPMN behave like main duct lesion: implication of minimal involvement of main pancreatic duct. *Surgery* 2014; 156: 611 – 21
10. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. In: Silverberg SG, editor. *AFIP atlas of tumor pathology series 4 (6)*. Washington: ARP Press; 2007; 75 – 110.
11. Adsay NV, Fukushima N, Furukawa T, Hruban RH, Klimstra DS, Kloppel G, et al. Intraductal neoplasm of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of tumors of Digestive System*. Lyon: WHO Press; 2010; 304 – 13
12. Adsay V, Mino-Kenudson M, Furukawa T, Basturk O, Zamboni G, Marchegiani G, 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: 162 – 77
13. Basturk O, Hong SM, 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
14. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002; 223: 547 – 53
15. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 802 – 7
16. Masao Tanaka, Carlos Fernandez-del Castillo, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*; 17 (2017): 738 – 753
17. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Col Radiol* 2010; 7: 754 – 73.
18. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, Asano T, Saisho H: Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002; 122: 34 – 43.
19. Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, Smyrk TC, O'Kane D, Clain JE, et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas* 2011; 40: 42 – 5

20. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330 – 6
21. Cizginer S, Turner B, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas* 2011; 40: 1024 – 8
22. Hirooka Y, Goto H, Itoh A, Hashimoto S, Niwa K, Ishikawa H, et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1323 – 7
23. Ahmed K, Sussman JJ, Wang J, Schmulewitz N. A case of EUS-guided FNA-related pancreatic cancer metastasis to the stomach. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 231 – 3
24. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernandez-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: 722 – 31
25. Nakagawa A, Yamaguchi T, Ohtsuka M, Ishihara T, Sudo K, Nakamura K, et al. Usefulness of multidetector computed tomography for detecting protruding lesions in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in comparison with single-detector computed tomography and endoscopic ultrasonography. *Pancreas* 2009; 38: 131 – 6
26. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 2011; 3: 92ra66. Doi:10.1126/scitranslmed.3002543
27. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, McGrath KM, Pai RK, Ohori NP, et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4381 – 9
28. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K, Hirano S, Himeno Y, Shibata K, Kawano K, Kitano S: Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 261 – 265
29. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y: Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg* 2003; 90: 1244 – 1249
30. Kim TH, Song TJ, Hwang JH, Yoo KS, Lee WJ, Lee KH, et al. Predictors of malignancy in pure branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a nationwide multicenter study. *Pancreatol* 2015; 15: 405 – 10
31. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 746 – 52
32. Oh HC, Seo DW, Lee TY, Kim JY, Lee SS, Lee SK, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 636 – 42

33. DeWitt JM, Al-Haddad M, Sherman S, LeBlanc J, Schmidt CM, Sandrasegaran K, et al. Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel. *Endoscopy* 2014; 46: 457 – 64
34. Gomez V, Takahashi N, Levy MJ, McGee KP, Jones A, Huang Y, et al. EUS guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 914 – 20
35. Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007; 246: 644 – 51
36. Fritz S, Schirren M, Klaus M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, et al. Clinicopathologic characteristics of patients with resected multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery* 2012;152(3): Suppl 1: S74 – 80
37. Shi C, Klein AP, Goggins M, Maitra A, Canto M, Ali S, et al. Increased prevalence of precursor lesions in familial pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7737 – 43
38. Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001; 88: 376 – 81
39. Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg* 1998; 228: 685 – 91
40. Crippa S et al. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2016; 159: 1041 – 9
41. Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R, Hammel P, Colnot N, Levy P, et al. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation. *Ann Surg* 2005; 242: 778 – 80. discussion, 774-778.
42. Lee SE, Jang JY, Yang SH, Kim SW. Intraductal papillary mucinous carcinoma with atypical manifestations: report of two cases. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1622 – 5
43. Mizuta Y, Akazawa Y, Shiozawa K, Ohara H, Ohba K, Ohnita K, et al. Pseudomyxoma peritonei accompanied by intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2005; 5: 470 – 4
44. Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B, Couvelard A, Dokmak S, Vullierme MP, et al. Parenchyma-sparing pancreatectomy for presumed noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2014; 260: 364 – 71
45. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 819 – 22

46. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas*; 2010; 39: 36 – 40
47. Date K, Ohtsuka T, Nakamura Y, Gotoh Y, Nakashima Y, Fujimoto T, et al. Incidence and timing of the development of concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma during surveillance for resected and unresected intraductal papillary neoplasms. *Pancreas* 2016; 45: 1502
48. He J, Cameron JL, Ahuja N, Makary MA, Hirose K, Choti MA, et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg* 2013; 216: 657 – 65
49. Miller JR, Meyer JE, Waters JA, Al-Haddad M, Dewitt J, Sherman S, et al. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB*; 2011; 13: 759 – 66.
50. Rezaee N, Barbon C, Zaki A, He J, Salman B, Hruban RH, 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: 236 – 46
51. Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg* 2013; 260: 356 – 63
52. Marchegiani G1, Mino-Kenudson M, Sahara K, Morales-Oyarvide V, Thayer S, Ferrone C, et al. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Ann Surg* 2015; 261: 976 – 83
53. Ikeuchi N, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, et al. Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas. *World J Gastroenterol*; 2010; 16: 1890 – 5
54. Sahara K, Ferrone CR, Brugge WR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Effects of comorbidities on outcomes of patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2015; 13: 1816 – 23
55. Winter JM, Jiang W, Basturk O, Mino-Kenudson M, Fong ZV, Tan WP, et al. Recurrence and survival after resection of small intraductal papillary mucinous neoplasm-associated carcinomas (20-mm invasive component): a multi-institutional analysis. *Ann Surg*; 2016; 263: 793 – 801
56. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K, Mori Y, Shindo K, Yamada D, et al. Predictive factors for the metachronous development of high-risk lesions in the remnant pancreas after partial pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg*; 2016; 263: 1180 – 7

57. Del chiaro M et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg* 2019; 18(1). doi: 10.1097/SLA.0000000000003174