

PANCRÉAS

Conduite à tenir devant une tumeur kystique du pancréas

Management of a cystic pancreatic lesion

Marc Barthet

Service de Gastroentérologie, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, F-13915 Marseille cedex 20
marc.barthet@ap-hm.fr

■ Résumé

Grâce à l'amélioration des performances de l'imagerie pancréatique, la découverte fortuite de lésions pancréatiques kystiques est de plus en plus fréquente. Une fois le diagnostic de tumeur kystique posé, il est essentiel d'évaluer le caractère malin ou potentiellement malin de la lésion en étudiant ses caractéristiques morphologiques ainsi que l'état du parenchyme avoisinant. Le

contexte clinique doit également être considéré : alcool, antécédents de pancréatite ou de traumatisme.

Tous les types de tumeurs kystiques sont analysés en fonction d'un risque décroissant de malignité. Seront enfin abordés les éléments de la prise en charge après diagnostic.

Mots-clés

Pancréas ; Tumeur kystique

■ Abstract

Due to the considerable progress of pancreatic imaging, the fortuitous discovery of cystic pancreatic lesions is more and more frequent. Once the diagnosis of cystic tumor has been made, it is of utmost importance to assess the malignant or potentially malignant status of the lesion by studying its morphological character as well as the neighboring parenchyma. The clinical setting should

also be considered: alcohol, past history of pancreatitis or traumatism.

All types of cystic tumors are analyzed according to a decreasing risk of malignancy. Finally, we will consider the management factors after diagnosis.

Keywords

Pancreas ; Cystic lesion

■ Introduction

Les lésions pancréatiques kystiques sont découvertes de plus en plus fréquemment sur un mode fortuit en raison d'une part de l'amélioration des performances de l'imagerie pancréatique (échographie, scanner multibarrette, IRM) et de l'amélioration des connaissances sur les caractéristiques de ces lésions. Globalement, la prévalence dans la population générale a été estimée à 1 % [1,2]. Une série japonaise a identifié une tumeur

kystique potentiellement maligne toutes les 5 000 échographies [1]. D'autres séries récentes ont montré une prévalence en IRM de 2,4 % et au scanner de 14 % [3,4]. Les tumeurs kystiques pancréatiques sont découvertes de façon fortuite dans plus de 10 % des cas de même que les TIPMP (tumeurs intrapancréatiques mucineuses et papillaires) [5]. La fréquence des TIPMP au sein des tumeurs kystiques pancréatiques est désormais proche de la moitié des cas [2,6]. Les tumeurs kystiques malignes sont plus souvent symptomatiques et donc la probabilité de bénignité

pour une tumeur kystique de découverte fortuite est importante [5,7]. La fréquence de découverte fortuite de ces tumeurs kystiques augmente en France et aux USA avec un taux de 8,8 % dans les années 80 et de 11,9 % dans les années 90 [7].

■ Diagnostic positif et de malignité potentielle

L'approche diagnostique doit d'abord confirmer le diagnostic positif de tumeur kystique, évaluer le caractère malin ou potentiellement malin de ces lésions, et enfin définir le diagnostic histologique probable quand cela est possible. Le clinicien dispose de trois examens complémentaires clefs, en plus de l'échographie : le scanner multidétecteur, la pancréato-IRM et l'échoendoscopie avec ou sans ponction (cytologie, marqueurs). La combinaison de ces trois techniques, avec l'évaluation clinique du patient est indispensable pour toute approche diagnostique de tumeur kystique pancréatique [2,6-9]. Le risque de dégénérescence immédiate ou potentielle des lésions kystiques pancréatiques justifie l'importance de ce bilan complet et systématique même s'il n'y a généralement aucune urgence à le réaliser [2].

Les paramètres à évaluer systématiquement sont : la taille de la lésion, sa localisation, son caractère unique ou multiple, l'existence de cloisons, la taille des kystes quand ils sont multiples (plus petit et plus gros kyste), l'existence de calcification centrale ou périphérique, l'existence de végétations endokystiques, l'état du parenchyme pancréatique avoisinant et dans le reste de la glande, l'état du canal pancréatique (dilaté ou non, communiquant ou non avec le kyste) [2,6,8]. Tous ces éléments concourent au diagnostic positif de tumeur kystique, au diagnostic différentiel et au diagnostic de malignité. *L'échographie* permet le plus souvent d'apprécier la taille et la localisation précise de la lésion, son caractère unique ou non, l'état du parenchyme avoisinant et la taille du Wirsung. Elle apprécie également au mieux sa nature liquidienne par la nature hypoéchogène et le renforcement postérieur de la transmission des ultrasons. *Le scanner multidétecteur* permet de bien définir la localisation anatomique de la lésion, ses rapports anatomiques, l'existence d'un rehaussement vasculaire. Ainsi, une étude française récente a montré une spécificité de 100 % quand trois critères radiologiques (lobulation, localisation céphalique, absence de rehaussement vasculaire) étaient présents pour le diagnostic de cystadénome séreux [10]. *La pancréato-IRM* permet le plus souvent de définir les rapports canaux (communication ou non) et la diffusion des lésions kystiques dans la glande pancréatique et revêt donc un intérêt tout particulier dans le diagnostic des TIPMP [2,3,6]. La récente technique de diffusion permet d'améliorer la précision des images et la résolution spatiale [4]. *L'échoendoscopie* permet de définir au mieux l'état du parenchyme avoisinant, la présence de microkystes, l'état des parois du kyste ainsi que la présence de végétations endokystiques [2,6,11]. Elle permet de plus, la réalisation de ponction pour obtenir une cytologie et le dosage de marqueurs (ACE, CA19-9, amylase ou lipase, voire de marqueurs génétiques).

Le diagnostic positif de tumeur kystique n'est pas toujours aisé. Le premier diagnostic différentiel est celui de pseudokyste pancréatique [12]. Il est donc essentiel de connaître le contexte clinique (alcool, antécédent de pancréatite, traumatisme abdominal) et de vérifier la normalité du parenchyme pancréatique péri-lésionnel. Ce paramètre est obtenu au mieux par l'échoendoscopie. De nombreux faux positifs de cystadénocarcinome pancréatique ou de TIPMP dégénérée ont été portés sur des pseudokystes nécrotiques mais ce diagnostic erroné semble diminuer au cours de ces dernières années [7,12]. Le diagnostic différentiel entre kyste par rétention sur pancréatite chronique et cystadénome mucineux uniloculaire ne va souvent reposer que sur l'existence ou non de modifications diffuses du parenchyme pancréatique adjacent. L'autre diagnostic différentiel est celui de tumeur endocrine kystique pancréatique qui représente environ 2 % des tumeurs kystiques pancréatiques [2,9,12]. Il s'agit souvent de lésions de plus petite taille avec une paroi plus ou moins épaisse ou un contingent solide. Plus d'une fois sur deux ces tumeurs ne sont pas sécrétantes, et le diagnostic peut être délicat. Le rehaussement périphérique intense au temps artériel est un élément évocateur.

La malignité d'une lésion kystique du pancréas est d'abord recherchée par le caractère invasif de la lésion kystique dans le parenchyme pancréatique avoisinant, particulièrement en cas de contingent solide associé. L'existence de parois épaisses et irrégulières, de végétations intrakystiques, de calcifications arciformes périphériques sont des paramètres prédictifs de malignité [2,8,9,12-14]. L'examen qui permet la meilleure évaluation de la malignité est sans conteste l'échoendoscopie avec essentiellement des critères morphologiques que sont l'épaississement de parois ou l'existence de nodules muraux [2,6,13-16]. La ponction sous échoendoscopie permet le dosage de marqueurs tumoraux par un prélèvement cytologique en « gratant » la paroi avec le bout de l'aiguille ou en prélevant une végétation [2,8,11]. Cet examen cytologique est souvent difficile à interpréter et requiert un anatomopathologiste expérimenté. Le prélèvement obtenu doit être conditionné en technique conventionnelle sur lames et en milieu liquide selon la technique d'étalement monocouche. Dans une analyse de 12 séries de dosage de marqueurs tumoraux intrakystiques, le seuil de 250 UI/L semblait séparer les cystadénomes séreux et cystadénomes mucineux des cystadénocarcinomes et TIPMP dégénérées avec une bonne fiabilité diagnostique [17].

■ Types de tumeur kystique en fonction d'un risque de malignité décroissant

Les données d'imagerie recueillies permettent de classer les lésions en fonction de leur caractère communiquant (TIPMP), de leur caractère micro et/ou macrokystique (des kystes ≤ 2 mm sont évocateurs de cystadénome séreux), cloisonné (cystadénome mucineux). Les lésions sont aussi classées selon le risque de malignité [2] :

TIPMP atteignant le canal principal

Le risque rapporté de malignité est élevé fluctuant entre 57 à 92 % [2,6]. Il justifie donc une résection chirurgicale systématique. Il existe plusieurs types histologiques avec un risque de dysplasie différent, par ordre croissant : gastrique, intestinal, pancréato-biliaire, oncocytique [2,6]. La séquence adénome – carcinome est bien établie avec tous les stades possibles depuis la dysplasie au carcinome invasif en passant par le carcinome *in situ*. Le mode de métaplasie prévalent est la métaplasie intestinale, ceci expliquant le risque élevé de dégénérescence mais les trois autres types sont possibles [6]. Le cancer invasif peut être de type tubulaire ou colloïde muqueux [2,6]. Les facteurs de risque de dégénérescence établis sont l'existence d'un amaigrissement, d'un ictère, de nodules intramuraux ou d'une dilatation progressive du canal pancréatique [2,6]. Toutefois, l'ictère et l'amaigrissement ne sont pas toujours synonymes de cancer, l'un pouvant être secondaire à la viscosité du mucus sécrété, l'autre à une insuffisance pancréatique exocrine.

Le diagnostic de TIPMP du canal pancréatique est établi devant un tableau de pancréatite aiguë récurrente ou par découverte fortuite dans plus de la moitié des cas. Les lésions dégénérées sont plus souvent symptomatiques [18]. Le sex ratio est pratiquement identique. Il existe trois types de lésions : atteinte isolée du canal pancréatique principal, atteinte isolée de canal secondaire et le type mixte. Le type mixte et l'atteinte isolée du canal principal partagent le même risque de dégénérescence. Sur le plan de l'imagerie, la combinaison des trois techniques est essentielle à la phase du diagnostic initial : le scanner multibarrette injecté (très précis pour l'imagerie du parenchyme), l'IRM (en particulier l'IRM de diffusion), l'échoendoscopie. L'IRM apporte un élément fondamental avec la mise en évidence d'une communication canalaire pour l'atteinte des branches secondaires ou l'établissement d'une cartographie canalaire précise. La communication canalaire ou l'atteinte du canal principal sont en effet caractéristiques d'une TIPMP [2,4,6]. L'échoendoscopie est l'examen le plus sensible pour rechercher un épaississement de paroi ou l'existence de nodules muraux de plus de 4 mm qui doivent faire envisager un carcinome invasif et guider vers une résection chirurgicale rapide [2,6,8,14]. En cas de ponction, la cellularité est faible mais l'analyse biochimique montre une amylase élevée (> 5000 UI/l) et un ACE > 192 ng/L, évocateur d'une lésion mucineuse [2,8].

Le problème en cas de diagnostic d'une TIPMP du canal principal est d'évaluer son extension le long des canaux pancréatiques afin de déterminer l'étendue de la résection pancréatique. L'endoscopie intracanalair avec biopsies ou l'échographie par minisonde intracanalair pourraient préciser au mieux cette étendue mais leur évaluation est encore incomplète et elles supposent un geste endoscopique intrapancréatique qui n'est pas sans risque [2]. L'examen *extemporané* de la tranche de section reste indispensable.

TIPMP atteignant exclusivement des canaux secondaires

Elle est associée à un risque moyen proche de 10 à 15 %, en tout cas inférieur à 20 % justifiant une discussion médico-chirurgicale [2,6]. Le caractère communiquant d'une lésion kystique pancréatique signe son appartenance à une TIPMP, soulignant le rôle essentiel de l'IRM [4]. Le problème sera alors de vérifier l'absence de signes prédictifs de malignité (taille > 3 cm, végétations, irrégularités de paroi de plus de 5 mm) et d'atteinte du canal pancréatique principal [2,13]. Le rôle de la taille de la formation kystique a été récemment discuté, certains estimant que celle-ci n'intervient que dans l'indication d'un programme de surveillance plus étroit [2]. Pour le diagnostic de malignité, un ACE supérieur à 200 UI/l a une sensibilité de 90 % mais une valeur prédictive positive de 50 % seulement [19].

L'existence d'un de ces signes doit conduire à une chirurgie de résection selon la conférence internationale de consensus de Sendai mais l'étendue est parfois difficile à définir en cas de TIPMP diffuse [20]. Le rôle et l'efficacité du suivi est discuté plus loin.

Cystadénome mucineux

Le risque est élevé, supérieur à 20 % justifiant une résection chirurgicale de principe, en fonction du contexte clinique [2,21]. Néanmoins, une série récente a retrouvé un risque plus faible, évalué à 17,5 % (dont 5,5 % de carcinome *in situ*) [22]. Cette constatation pourrait remettre en question le dogme de la résection chirurgicale et proposer à l'avenir une surveillance pour les petites lésions de moins de 2 cm ; cette attitude n'est cependant pas validée. Le cystadénome mucineux est plus souvent retrouvé chez la femme (sex ratio : 20/1), avec un âge moyen entre 40 et 50 ans et dans la région corporeocaudale (> 75 %) [21]. Il peut être unique ou multicloisonné, macrokystique dans 80 % ou multiloculaire dans 20 % des cas mais comporte de façon très évocatrice un rehaussement vasculaire des parois que n'a pas le cystadénome séreux [2,8-10]. Lorsqu'il est uniloculaire, il est très difficile de le différencier d'un cystadénome séreux et le recours à la ponction est justifié [2,8,11]. L'échoendoscopie est performante pour le diagnostic en mettant en évidence des septas ou cloisons périphériques caractéristiques [2,11]. La combinaison de la cytologie et d'un ACE > 192 ng/ml est en faveur d'une origine mucineuse de la lésion. La présence d'une calcification pariétale sur le scanner ou d'épaississement de paroi ou de végétation au cours de l'échoendoscopie sont associés à un risque de dégénérescence [8,9,21].

Tumeur pseudo-papillaire et solide

La malignité est limitée mais le risque local plus ou moins métastatique justifie une résection chirurgicale. La tumeur pseudo-papillaire et solide est une tumeur rare (< 5 %) pouvant prendre les caractéristiques d'une tumeur endocrine quand elle est de petite taille ou un aspect mixte de tumeur solide et kystique avec au maximum un aspect un rayon de miel [2]. Elle peut être

affectée par des remaniements nécrotiques et hémorragiques quand elle est volumineuse. Elle affecte la jeune femme essentiellement dans 90 % des cas et présente une malignité « limite » [2,13]. Le diagnostic différentiel est la tumeur endocrine pancréatique qui prend une forme pseudokystique dans 10 % des cas [2].

Cystadénome séreux

Il ne présente pas de risque de dégénérescence (association exceptionnelle à un cystadénocarcinome) et donc ne justifie pas une résection [2,12]. Le seul risque évolutif est l'apparition d'une compression d'un organe de voisinage quand il est volumineux. Le cystadénome séreux est typique quand il comprend de nombreux microkystes inférieurs ou égaux à 2 mm réalisant parfois un aspect dit « feuilleté » en échoendoscopie [10,11]. Ces petits kystes s'associent souvent à des macrokystes de taille variable. Leur paroi est fine sans rehaussement vasculaire au scanner. Il existe dans moins de 30 % des cas une calcification centrale qui est pathognomonique [9]. Le diagnostic différentiel avec le cystadénome mucineux est difficile en cas de macrokyste unique qui représente environ 10 % des cystadénomes séreux. La ponction peut alors être utile. La cellularité des cystadénomes séreux est souvent faible (25 %), meilleure dans les cystadénomes mucineux (30-75 %) [7]. Une amylase normale, un ACE et un CA 19-9 bas sont caractéristiques d'un cystadénome séreux [2,11]. L'élévation du CA 19-9 peut se rencontrer dans un cystadénome séreux ou dans un pseudokyste pancréatique. Toutefois, une élévation à un seuil > 50 000 UI/ml est évocatrice de cystadénome mucineux [7,11]. Finalement, le meilleur marqueur est le taux d'ACE < 5 UI/L [17]. Le clinicien ne doit pas perdre de vue que la morbidité de la ponction de lésion kystique du pancréas n'est pas nulle (1-4 %), principalement infectieuse, justifiant une antibioprophylaxie systématique [7,11]. Le CA 72-4 n'a pas d'intérêt réel en raison de zones de chevauchement trop importantes.

■ Éléments de la prise en charge après diagnostic

Le cystadénome séreux ne nécessite pas de surveillance particulière si le diagnostic initial est certain. Une échographie de surveillance ou un scanner sont conseillés à un an car ces lésions peuvent augmenter de taille et devenir compressives sur un organe de voisinage [2,13], en particulier, les cystadénomes séreux de plus de 4 cm [2].

Le cystadénome mucineux comme la tumeur pseudo-papillaire et solide constituent une indication de résection pancréatique de principe [2,7,12].

L'attitude devant une TIPMP reste controversée. Une atteinte du canal pancréatique principal se traduisant par une tumeur endocanalaire ou une dilatation supérieure à 7 mm doit conduire à proposer une résection pancréatique [2,13,14]. L'étendue de la

résection est alors évaluée par le bilan pré-opératoire impliquant une éventuelle pancréatoscopie ou une minisonde intracanalalaire et par l'étude de la tranche de section en per-opératoire [2,7,14]. L'atteinte isolée d'une ou plusieurs branches secondaires peut être surveillée par imagerie chez un patient asymptomatique à condition que la lésion principale mesure moins de 30 mm et qu'il n'y ait pas de végétations internes [14,15,20]. Dans tous les cas, le risque de la résection pancréatique, compte tenu de l'âge et de son étendue doivent être comparés au risque d'évolution spontanée de la TIPMP. Une résection segmentaire ou une énucléation peuvent être envisagées en cas d'atteinte localisée. En cas de surveillance, les modalités et la fréquence commencent à être mieux établies dans la littérature [23-25]. La surveillance d'une TIPMP de branche secondaire sans critère suspect est possible avec un taux de modification conduisant à une chirurgie d'exérèse de 5,6 % à 8 % avec une surveillance moyenne de 30 mois [24,25]. Parmi les patients ayant présenté des modifications canalaire et opérés, aucun stade avancé de carcinome ou d'histologie de mauvais pronostic n'a été mis en évidence. L'examen le plus précis étant l'échoendoscopie, celle-ci peut être proposée tous les ans chez un sujet jeune et chez un sujet plus âgé, une échographie ou un scanner peuvent suffire. On peut aussi proposer d'alterner à 6 mois d'intervalle une échoendoscopie annuelle et un scanner la première année, puis d'élargir l'intervalle de surveillance à tous les deux ans en l'absence d'évolution significative. La solution la plus simple serait sans doute de réaliser une écho-endoscopie et une IRM en alternance chaque année. Une étude japonaise a remis récemment en question ces schémas de surveillance [25]. Ces auteurs ont surveillé 197 patients pendant 3,8 ans en moyenne (80 TIPMP et 117 non TIPMP). Sept patients ont présenté un cancer survenu dans cette période : 5 adénocarcinomes infiltrants (dont 3 au contact de lésions dites PanIn, c'est-à-dire de métaplasie canalaire à des stades variés de dysplasie) et 2 TIPMP micro invasives. La proposition des auteurs étaient radicale : la résection de toute lésion kystique pancréatique... Cette étude est bien sûr contestable mais elle prouve qu'il est nécessaire de bien identifier le type de tumeur kystique au stade initial et d'avoir une politique de surveillance rigoureuse.

■ Conclusion

La découverte fortuite de tumeurs kystiques est de plus en plus fréquente compte tenu des progrès de l'imagerie. La seule préoccupation du clinicien doit être de classer ces lésions en lésion à potentiel malin et lésion sans potentiel malin. Parmi les lésions à potentiel malin, un risque de dégénérescence supérieur à 20 % justifie une résection chirurgicale d'emblée (TIPMP du canal principal, cystadénome mucineux, tumeur pseudo-papillaire et solide). Dans les autres cas (TIPMP de canal secondaire), la décision est prise en fonction des critères internationaux établis en 2006, même si la surveillance en cas d'abstention n'est pas parfaitement définie.

■ Références

1. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239:651-7.
2. Al-Haddad M, Schmidt MC, Sandrasegaran K, Dewitt J. Diagnosis and treatment of cystic pancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:635-48.
3. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-84.
4. De Jong K, Nio CY, Hermans JJ et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:806-11.
5. Ikeda M, Sato T, Morozumi A et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation and calcification. *Pancreas* 1994;9:508-12.
6. Fernandez del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010;139:708-13.
7. Hammel P. Tumeurs pancréatiques de découverte fortuite : diagnostic et prise en charge. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26:700-8.
8. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
9. Warsaw AL, Compton CC, Lewandrowski K et al. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiological and pathological observations in 67 patients. *Ann Surg* 1990;212:432-43.
10. Cohen-Scali F, Vilgrain V, Brancatelli G et al. Discrimination of unilocular macrocystic serous cystadenoma from pancreatic pseudocyst and mucinous cystadenoma with CT : initial observations. *Radiology* 2003;228:727-33.
11. O'Toole D, Palazzo L, Hammel P et al. Macrocystic pancreatic cystadenoma. The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. *Gastrointest Endosc* 2004;59:823-9.
12. Le Borgne J, De Calan L, Partensky C et al. Cystadenoma and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. A French surgical association. *Ann Surg* 1999;230:152-61.
13. Scheiman JM. Cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 2005;128:463-9.
14. Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I et al. Clinicopathological features and medical management of intrapancreatic mucinous neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:462-7.
15. Matsumoto T, Aramaki M, Yada K et al. Optimal management of the branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:261-5.
16. Barthet M, Napoléon B, Palazzo L et al. Management of cystic pancreatic lesions found incidentally. *Endoscopy* 2007;39:926-8.
17. Van der Waij LA, Van Dullemen HM, Porte RL et al. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62: 383-9.
18. Hardacre JM, McGee MF, Stellato TA et al. An aggressive surgical approach is warranted in the management of cystic pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 2007;193:374-8.
19. Maire F, Voitot H, Aubert A et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2871-7.
20. 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. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
21. Testini M, Gurrado A, Lissidini G, et al. Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010;16:5682-92.
22. Crippa S, Salvia R, Warsaw AL et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008;247:571-9.
23. 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;56:1086-92.
24. Rautou PE, Levy Ph, Vullierme MP et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:807-14.
25. Tada M, Arizumi M, Togawa O et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions. A prospective study in 197 patients. *Clin Gastro Hepatol* 2006;4:1265-70.