

КИСТИЧНИ НЕОПЛАЗМИ НА ПАНКРЕАСА – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ЗА ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕН ПОДХОД

Л. Танкова, М. Стоянова и Г. Танева

Клиника по гастроентерология, Клиничен център по гастроентерология,
УМБАЛ „Царица Йоанна“ – София

CYSTIC NEOPLASMS OF PANCREAS – A CHALLENGE FOR DISGNOSTICS AND THE CLINICAL APPROACH

L. Tankova, M. Stoyanova and G. Taneva

Clinic of Gastroenterology,
University Multyprofile Hospital of Active Treatment "Tsaritsa Yoanna" – Sofia

Резюме. *Диагностиката и поведението при кистичните лезии на панкреаса представляват най-противоречивата и бързоразвиваща се тематика в областта на панкреатологията. Кистичните неоплазми на панкреаса, някога смятани за изключително редки, днес се откриват все по-често, особено сред по-възрастни асимптомни пациенти. Нарастващата честота на панкреасните кистични неоплазми се дължи както на познанията ни, че те съществуват, така и на въвеждането и усъвършенстването на образните диагностични методи. Разгледани са диагностичните методи при тази патология и съвременните препоръки за клинично поведение при различните типове панкреасни кистични неоплазми. Основен момент при панкреасните кистични неоплазми е да се идентифицират случаите с ранен инвазивен рак или високостепенна дисплазия и да се предвидят тези лезии, които ще малигнизират в бъдеще. Адекватната своевременна диагностика и оптималното клинично поведение изискват мултидисциплинарен и мултимодален индивидуален подход с участие на гастроентеролог, хирург, специалист по образна диагностика.*

Ключови думи: *кистични неоплазми, панкреас, панкреатология*

Summary. *Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas are the most rapidly growing and controversial topics in pancreatology. Cystic neoplasms of the pancreas are discovered more often today, especially among older asymptomatic patients. The growing incidence of pancreatic cystic neoplasms is due to our growing knowledge, and the improvement of the imaging methods. Current recommendations for diagnosis and treatment in this pancreatic pathology are discussed. A major milestone in the clinical management of pancreatic cystic neoplasms is to identify cases of early invasive cancer or high-grade dysplasia. Adequate timely diagnosis and optimal clinical approach require a multidisciplinary and multi-modal individual approach involving gastroenterologist, surgeon, and radiologist.*

Key words: *cystic neoplasms, pancreas, pancreatology*

ВЪВЕДЕНИЕ

Диагнозата и поведението при кистичните лезии на панкреаса представляват най-противоречивата и бързоразвиваща се тематика в областта на панкреатологията [19]. Кистичните неоплазми на панкреаса, някога смятани за изключително редки, днес се откриват все повече, особено сред по-възрастни асимптоматични пациенти. Нарастващата честота на панкреасните кистични неоплазми се дължи както на познанията ни, че те съществуват, така и на въвеждането и усъвършенстването на образните диагностични методи. Понастоящем панкреасните кистични неоплазми представляват 10-15% от всички панкреасни кистични лезии и около 1% от панкреасните неоплазми [16, 10].

Проучвания, използващи компютърна томография (СТ) и магнитен резонанс (MRI), показват, че панкреасни кисти при индивиди, които нямат анамнеза за панкреасно заболяване, се срещат в около 2.5% [5]. Този процент нараства с възрастта, като 10% от хората на възраст 70 и повече години имат панкреасна киста [5]. По аутопсионни данни кистични панкреасни лезии се намират при 25% от случаите [11].

Поради съществуващия, макар и неголям, малигнен потенциал, откриването на панкреасните кистични неоплазми често създава безпокойство за пациента и лекаря и представлява здравен и социален проблем. Важно е те да се идентифицират и веднъж открити – да се проследяват или резецират.

Подразделянето на панкреасните кистични неоплазми на серозни и муцинозни съществува от около 40 г. Терминът интрадуктална папиларна муцинозна неоплазия е въведен преди около 20 г., като преди това много години е използвано понятието "муцинозна дуктална ектазия", за да се характеризира дилатация на главния панкреасен канал, дължаща се на свръхпродукция на мукус от пролиферирали епител с папиларен растеж.

Панкреасните кистични неоплазми в общи линии може да се разделят на **муцинозни лезии**, включващи интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма (IPMN) и муцинозна кистична неоплазма (MCN), и **немуцинозни лезии**, а именно серозни кистични неоплазми (SCN), солидна псевдопапиларна неоплазма (SPN), кистична панкреасна ендокринна неоплазма (CPEN).

На първо място, най-важното е кистичните неоплазми на панкреаса да се диференцират от панкреасните псевдокисти. Диагнозата се затруднява, ако панкреасната киста се появява и

нараства без предхождащ епизод на панкреатит. Не бива да се забравя и фактът, че панкреасните кистични неоплазми, особено IPMN, могат да се изявят с остър панкреатит. В помощ на диагностичния процес КТ, МР, ехоендоскопия (EUS), тънкоиглена аспирационна биопсия под ехоендоскопски контрол (EUS-FNA), цитологично, биохимично, генетично изследване на течността в кистата.

МУЦИНОЗНА КИСТИЧНА НЕОПЛАЗМА (MCN)

Тази лезия е относително рядка. Въз основа на данни от големи хирургични серии представлява 25% от всички резецирани кистични панкреасни неоплазми [18]. Среща се най-вече **при жени** (> 95%), в **дисталния панкреас** (> 95%) и е по-често **единична лезия** [3].

MCN се открива най-често в четвъртата и петата декада (ср. възраст – 45-48 г.), като повечето пациенти са асимптомни или с неспецифична клиника. Около 10% се представят с картината на остър панкреатит, а 12% – с палпируема маса [3].

Макроскопски MCN се представя като окръглена маса (до 35 cm) често с периферни калцификати (при около 15% от случаите с MCN), които се считат за патогномонични [20]. При образни изследвания лезията изглежда като единична киста с **плътна стена**, понякога с нодули, **често с тънки септи**. **Периферните калцификати**, наподобяващи „черупка на яйце“, се описват в 25% от случаите при СТ, което е полезно при диференциране на тези лезии от серозните кистични неоплазми, които често имат централни калцификати. Понякога е трудно да се диференцира MCN от IPMN. Липсата на комуникация между главния панкреасен канал и кистата насочва диагнозата към MCN (фиг. 1, табл. 1).

Присъствието на плътна овариалноподобна строма, ограждаща тумора, и вътрешен епителен слой, изграден от високи, муцин-продуциращи клетки, са патогномонични хистологични белези. Тази строма е позитивна за виментин, гладкомускулен актин, прогестеронови и естрогенови рецептори. Епителът има зони на псевдопилорна, тънкочревна или дебелочревна диференциация като допълнение към различната степен на дисплазия, варираща от неинвазивен до инвазивен карцином. Неинвазивните MCN се подразделят на такива с нискостепенна дисплазия, с умерена и високостепенна дисплазия (Ca in situ). До 1/3 от MCN се асоциират с инвазивен карцином. Съдържимото на кистата има висока концентрация на СЕА и ниски нива на амилаза.

Описани са K-ras мутации в кодон 12 при ранни MCN с нискостепенна дисплазия. Мутации в p53 и SMAD4 най-често се регистрират при случаи с високостепенна дисплазия или инвазивен карцином. GNAS мутациите се откриват в много IPMN, но ги няма при MCN.

Рискът от малигненост при MCN е 17.5% [3]. Наличието на вътрешни папиларни образувания и/или мурални нодули корелира значимо с по-висок риск за малигненост. Понастоящем лечението е хирургична резекция, като е установено, че усложненията, които следват, са леки и в малък процент. Тази препоръка се базира на факта, че

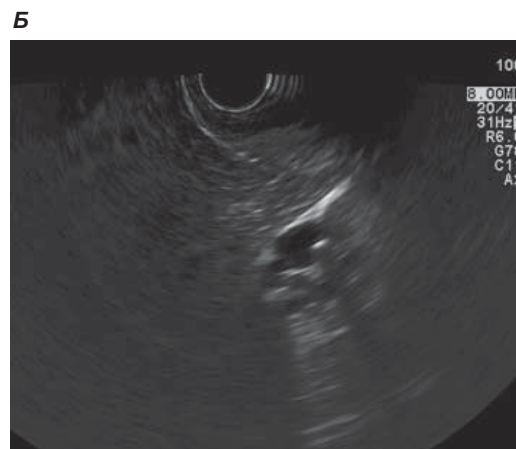
пациентите са предимно млади хора и в противен случай ще трябва да се провежда дългосрочно проследяване. При MCN не е необходимо проследяване след хирургичната интервенция, освен ако няма доказателство за инвазивен карцином. Пациенти с малки предполагаеми MCN, лишени от нодули, както и възрастни пациенти е уместно да се наблюдават и проследяват във времето. Прогнозата е отлична с изключение на случаите с инвазивен карцином. Петгодишната преживяемост при инвазивен муцинозен кистаденокарцином е 62%, като е по-лоша при пациенти над 50 г. и при тези с перитуморна инвазия [20].



Фиг. 1. Схематично представяне на някои кистични панкреасни лезии

Таблица 1. Характеристика на някои кистични панкреасни лезии

Характеристика	Муцинозен кистаденом	BD-IPMN	Серозен кистаденом	Псевдокиста
Пол (жени %)	Над 95%	55%	70%	25%
Възраст (декади)	4-та-5-та	6-та-7-ма	6-та-7-ма	4-та-5-та
Калцификати	периферни "яйчена черупка"	няма	централни	възможно
Образ наподобяващ	„портокал“	„грозд“	„пчелна пита“	различен
Комуникация с гл. панкреатичен канал	не	да	не	рядко
Мултифокалност	не	да	не	обичайно не
Малигнен потенциал	да	да	не	не



Фиг. 2. Асимптомна панкреасна кистична лезия: BD-IPMN. А – ехографски образ при абдоминална ехография; Б – ехографски образ при EUS (мултикистична лезия с общ размер 14-15 mm). (Собствен материал)

СЕРОЗНА КИСТИЧНА НЕОПЛАЗМА (SCN)

SCN е доброкачествен, бавнорастящ тумор, който засяга **предимно жени (75%)** в шестата и седмата декада (ср. възраст 62 г.) [7]. SCN представлява около 16% от резецираните кистични панкреасни тумори. Морфологично типичният SCN е формиран от много на брой малки кистички, облицовани с кубичен епител, богат на гликоген. Олиго- и макрокистични варианти са описани при 10% от случаите [17]. Има и описани малигнени SCN, но те се наблюдават със съпътстващи тумори на черния дроб и други органи и съставляват < 1% [7].

При образни изследвания, класическият вид на SCN е гъбеста мултилобуларна маса, съставена от микрокистични лезии с вид на „**пчелна пита**“, понякога с **централни калцификати** (при около 30% от случаите), като този белег е патогномоничен [20]. (фиг. 1, табл. 1). SCN може да бъде разположен навсякъде в панкреаса. Повечето лезии се откриват инцидентно, но в зависимост от разположението могат да предизвикат иктер, панкреатит, коремна болка, палпируема маса.

За подпомагане на диагнозата се използва тънкоиглена аспирационна биопсия под ехоендоскопски контрол (EUS-FNA). Аспиратът се характеризира с много ниски нива на CEA (< 5 ng/ml), но понякога е трудно да се вземе материал, особено при микрокистичния вариант на лезията.

Малигнената трансформация на SCN е изключително рядка, с около 30 съобщени случая в литературата. Съвременните гайдлайни препоръчват хирургична резекция само при размер > 4 cm (въпреки че при липса на симптоматика и суспекция за малигненост въпросът е дискуссионен) и при несигурна диагноза за вида на кистичната лезия [1, 12, 20].

Може да има затруднение при диференциране от MCN. Четири критерия са в полза на SCN: а) локализация в главата, б) полициклична форма, в) тънка периферна стена (< 2 mm, г) неусилена периферна стена.

Солидна псевдопапиларна неоплазма (SPN)

SPN е рядка лезия, съставляваща < 4% от резецираните панкреасни кистични тумори. **Засяга предимно млади жени (80%) в третата декада** (средна възраст 28 г.) [2]. В 20-25% от случаите се среща при деца [2]. SPN може да бъде разположена навсякъде в панкреаса, може да е случайна находка или да се изяви с коремна болка, панкреатит, иктер, палпируема маса. Характери-

зира се с бавен растеж. При образни изследвания се представя като добре отграничена хетерогенна маса със солиден и кистичен компонент, с капсула, рядко показваща калцификация. Диагнозата се потвърждава с EUS-FNA, установяваща еднакви клетки, формиращи микроаденоидни структури, папиларни гроздове с фина фиброваскуларна сърцевина. Имунохистохимично се установява позитивност за виментин, S-100 протеин, CD10, CD56, алфа-1-антитрипсин. Често има позитивизиране на прогестеронови рецептори и абнормен ядрен и цитоплазмен бета-катенин. Невроендокринните маркери като синаптофизин, неврон-специфична енолаза показват фокална реактивност. Присъствието на галектин-3 и CD10 се използва за диференциране на SPN от ендокринни неоплазми. Туморът се характеризира с нисък пролиферативен индекс (Ki-67 < 5%). Честата експресия на прогестеронови рецептори, както и засягането предимно на женския пол предполага хормонозависим тумор. Повечето SPN представляват бенигнени лезии. По-малко от 20% имат съдова или периневрална инвазия, лимфни и чернодробни метастази, но с бавно протичане [2]. Лечението е хирургична резекция. Туморната енуклеация и непълната туморна резекция трябва да се избягват поради риска от дисеминация. Химио- и лъчетерапията като адювантна и неoadювантна терапия нямат доказана роля. Петгодишната преживяемост при оперирани пациенти е близка до 97%.

Кистична панкреасна ендокринна неоплазма (CPEN)

CPEN представлява около 8% от резецираните кистични панкреасни тумори [18] и между 10 и 17% от резецираните невроендокринни панкреасни лезии [8]. Повечето случаи се откриват случайно и са неактивни. CPEN се среща по-често при пациенти с множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN 1). Описани са и при синдрома на von Hippel–Lindau. Типично са **унифокални, без полови превалиране**, като средната възраст при диагностициране е в шестата декада. При образни изследвания CPEN се представя като **кистична лезия понякога с хиперваскуларна рамка, септиране или солиден компонент във вътрешността**. Аспиратът при EUS-FNA се характеризира с много ниски нива на CEA. Малко вероятно е при CPEN да се наблюдава туморна некроза, периневрална и съдова инвазия, метастазирание. Трудно е да се определи малигненият

потенциал на лезията, основавайки се само на биопсия. Засега се препоръчва хирургична резекция за всички пациенти, като дългосрочната преживяемост е над 85% [8]. Проучванията показват, че няма разлика в преживяемостта при пациенти с малки неактивни PEN, които са само наблюдавани, и резецирани такива. Доколко това важи и за CPEN, все още не е ясно.

ИНТРАДУКТАЛНА ПАПИЛАРНА МУЦИНОЗНА НЕОПЛАЗМА (IPMN)

IPMN се характеризира с включване на панкреасния канал, което го различава от муцинозната кистична неоплазма (фиг. 1, табл. 1). Включването на главния панкреасен канал се дефинира от сегментно или дифузно разширение на канала до > 5 mm при липса на обструкция. Тази дефиниция отразява промените във Фукуока препоръките на Интернационалния консенсус от 2012 г. за муцинозните кистични неоплазми [15]. Разграничават се три типа IPMN: а) на главния панкреасен канал – **MD-IPMN**; б) при засягане на страничните клонове на панкреасната дуктална система самостоятелно – **BD-IPMN**, и в) при засягане на главния панкреасен канал и на странични клонове – **смесена IPMN**.

Микроскопски IPMN се разделят на неинвазивни и инвазивни. Неинвазивните се класифицират в три групи – с ниска, умерена и висока степен на дисплазия (Ca in situ). Инвазивните IPMN са колоидни и тубуларни, като последните имат по-лоша прогноза. Рискът от малигнена трансформация при смесената IPMN е сходен с този при MD-IPMN и при тях се процедира по сходен начин. Рискът от малигнена трансформация при BD-IPMN е 24% [6, 15].

Честотата на IPMN нараства, като съставлява около 50% от резецираните панкреасни кисти – в сравнение с 3% през 1990 г. [18]. Симптоми се наблюдават при 2 до 20% от пациентите и се изразяват в коремна болка, иктер, панкреатит [18]. Петгодишната преживяемост за резецирани неинвазивни IPMN е 90-100%, докато за инвазивните е 31-60%. IPMN-асоциираният рак е с по-добра прогноза в сравнение с типичния панкреасен дуктален аденокарцином (PDAC), докато не са засегнати лимфни възли, след което прогнозата е еднакво неблагоприятна.

Може да се направи и хистологично субтипизиране на епителната диференциация, базирано на клетъчен произход, морфология на папилите и имунофенотип, според което се оформят чети-

ри подтипа: интестинален, стомашен, панкреатобилиарен и онкоцитен. Това подразделяне е важно поради различния риск за малигнизация на отделните субтипове. MD-IPMN често показват различна степен на дисплазия в една лезия.

Повечето MD-IPMN са от интестинален тип, докато повечето BD-IPMN са със стомашен тип епител, който обикновено е с нискостепенна дисплазия и с по-добра прогноза. Панкреатобилиарният тип IPMN е по-рядък, типично засяга главния панкреасен канал и се асоциира с високостепенна дисплазия. Онкоцитният тип IPMN започва първоначално като MD-IPMN и може да се разпространи към разклоненията на канала. Онкоцитите са клетки с множество митохондрии, с ацидофилна гранулирана цитоплазма. Този вариант се свързва с изразен атипизъм и Ca in situ.

Генетичните изменения при IPMN са сходни с тези при PDAC и включват мутации в K-ras, p16/CDKN2A, SMAD4 и TP53, но с по-ниска честота. K-ras мутациите се появяват рано, докато TP53 се наблюдават при пациенти с напреднало заболяване. Тези мутации са по-редки при онкоцитният тип в сравнение с панкреатобилиарния, което най-вероятно показва по-нисък риск от инвазия и лимфни метастази и по-добра прогноза. Около 96% от всички IPMN имат или GNAS, или K-ras мутации, повече от половината притежават и двете. При фамилно обременени за PDAC пациенти, IPMN се среща в 10 до 18%. Нови данни предполагат, че в патологията на IPMN играе роля микро-РНК (miRNA) – малка некодираща РНК молекула, функционираща в посттранслационната регулация на генната експресия.

MD-IPMN и смесеният тип се срещат по-често в седмата декада при мъже, средната възраст на диагностициране е 66 г. [4, 6] (табл. 1). Най-честите симптоми са коремна болка (55%), загуба на тегло (45%), жълтеница (17%), остър панкреатит (15%) [4]. В 17% диагнозата е поставена случайно [4]. В 2/3 от случаите лезията е разположена в главата на панкреаса, в 20 до 30% може да бъде мултифокална и в 5 до 10% засяга цялата жлеза [13].

При образните изследвания се установява дилатация на главния панкреасен канал, често разпространяваща се и към разклоненията. Солидни компоненти, както и калцификати могат да бъдат открити в лумена или в стената на канала, а панкреасният паренхим може да бъде увеличен или атрофичен. Ендоскопски в 1/3 от случаите се вижда изпъкнала папила, през която се стича мукус, което се счита за патогномоничен белег. Този белег се открива в по-напредналите стадии

на болестта, в 73% при пациенти с Ca in situ или инвазивен рак.

ERCP позволява извършване на четкова биопсия и аспирация на кистична течност, а ако се направи и панкреатоскопия, става възможна визуализацията на папиларен или вилозен растеж.

Когато при MRI се подозира участие на главния панкреасен канал и вероятна смесена или MD-IPMN, диагнозата може да се постави чрез EUS по-добре, отколкото чрез диагностична ERCP, която не се препоръчва рутинно в оценката на кистичните панкреасни неоплазми.

MRI/MRCP е основният метод за проследяване на пациентите с кистични лезии поради липсата на радиационен риск и възможността за откриване на нодули в стената и дуктална комуникация.

EUS демонстрира разширения панкреасен канал и осигурява морфологични детайли за солидният компонент; също така позволява извършване на таргетни биопсии и вземане на проби от кистата за цитологичен биохимичен, имунохистохимичен и DNA анализ [1]. Специфичността на EUS-FNA цитологията е близка до 100%, но чувствителността е ниска (30-50% при установяване на муцинозна киста, 20% при малигнена муцинозна киста). Това се дължи на недостатъчен материал и контаминация с клетки от стомашната стена. Макроскопски силно вискозната течност насочва към IPMN или MCN. Високата концентрация на CEA отразява наличието на муцинозен епител и е повишена при IPMN и MCN. Това спомага да се разграничат муцинозните от серозните кисти, но не диференцира бенигнените от малигнените IPMN. Концентрация на CEA от 192 ng/mL има чувствителност 73%, специфичност 84% и точност 79% за различаване на муцинозните от немучинозните кистични лезии [1]. Поради връзката с панкреасната дуктална система нивата на амилазата може да бъдат повишени при IPMN.

Молекулният ДНК анализ на кистичната течност е широко достъпен. Няколко проучвания, в това число проспективното PANDA проучване, не можах да докажат убедително неговата роля. Наличието на K-ras мутации, алелен дисбаланс, в комбинация с измерване на CEA могат да бъдат използвани, но въпреки това молекулният анализ остава с ниска чувствителност и специфичност.

Все още има нужда от усъвършенстване на диагностичните и предсказващи биомаркери от кистичния аспират както за разграничаване на муцинозни от немучинозни лезии, така и за определяне степента на дисплазия. Оформят се две обещаващи направления за биомаркери, а имен-

но муцини и miRNA. Панкреасните муцини (MC) са силно гликозилирани високомолекулни глокопротеини, които играят важна роля като лубриканти и в предпазването на дукталната епителна тапицировка. Съществуват няколко човешки MC гена, чийто протеомен анализ може да различи хистологичните субтипове при IPMN. Например профил на MC от кистична течност, включващ ниски нива на MC2, MC4 и MC5, може да диагностицира стомашен субтип, сравнено с нестомашните типове, при които се наблюдават високи нива на MC2 и MC4 (Maker). MC7 генна експресия се асоциира с PDAC. Високи нива на miR-21, miR-155 и miR-221 се откриват в резекционни материали, асоциирани с високостепенна дисплазия при IPMN.

BD-IPMN (*интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма, свързана със страничен клон*) **представлява по-голямата част от все по-често случайно откриваните асимптомни панкреасни кисти** (фиг. 2). Те могат да бъдат и симптоматични, проявяващи се с панкреатит. При образни изследвания BD-IPMN варират от панкреасни кисти < 1 cm до големи солитарни колекции. Могат да бъдат дифузни (> 2), разпръснати в панкреаса при 21 до 40% от пациентите [6]. Всички BD-IPMN се считат за премалигнени. За пациенти с доказана или силно suspectна BD-IPMN следващото основно предизвикателство е оценка на риска за развитие на рак и определяне на оперативен или проследяващ подход.

Рискът варира в зависимост от: размера, придружаващите обезпокоителни белези (нодули), мултификалност и тапициращия епителен субтип, като средно е 25% [13]. Съпътстващ PDAC може да се развие независимо от BD-IPMN при около 17% от случаите. Тези факти подкрепят теорията за т.нар., "панкреасно дефектно поле", даващо началото както на IPMN, така и на PDAC [6].

През 2006 г. се създават мултидисциплинарни стандартизирани препоръки (известни като Sendai гайдлайни) за оптимално поведение при панкреасни кисти с акцент върху стратифициране на пациентите с IPMN или MCN, подлежащи на хирургична резекция. При MD-IPMN се препоръчва операция, когато диаметърът на канала е > 10 mm. Препоръчва се резекция при BD-IPMN при наличие на поне един от 5-те критерия за suspectна малигненост, а именно: положителна цитология на панкреасния сок; наличие на нодули в стената; размер на кистата над 3 cm, дилатация на главния панкреасен канал > 6 mm или симптоматика, свързана с кистата. Тези препоръки са ревизирани през 2012

г. (т.нар. Fukuoka гайдлайни), с определяне на „високорискови стигми“ и „безпокояващи признаци“ за улеснение на клиничния подход особено при BD-IPMN. „Високорисковите стигми“ включват дилатиран главен панкреасен канал > 10 mm; наличие на маса в главата на панкреаса, водеща до обструктивен иктер; усилен солиден компонент (нодул) в кистата. Тези лезии подлежат на хирургична резекция. „Обезпокояващите признаци“ включват размер на кистата > 3 cm, размер на канала 5-9 mm, задебелени/усилени стени на кистата, наличие на неусилени мурални нодули, симптоматичен панкреатит, рязка промяна в калибъра на канала. При размер на кистата > 3 cm без „безпокояващите признаци“ или киста < 3 cm с други „безпокояващи признаци“ е оправдано провеждане на EUS, за да се уточни наличие на мурални нодули или да се потвърди включването на главния панкреасен канал. Освен това под ехоендоскопски контрол за изключване на малигненост може да се осъществи FNA с цитология.

Според препоръките от Fukuoka, BD-IPMN < 3 cm без „безпокояващи признаци“ може да се проследяват.

Най-съществените разлики при ревизираните препоръки (препоръките от Fukuoka) са: по-ниският праг за размера на главния панкреасен канал (≥ 5 mm вместо над 6 mm) и въвеждането на двете нива на критерии за предоперативна оценка за суспекция за малигненост – „безпокояващи признаци“, оправдаващи изследване с ехоендоскопия, и високорискови признаци, индикиращи хирургична резекция. Промените засягат предимно индикацията за резекция при BD-IPMN. За да се избегне ненужна хирургична интервенция, критерият за размер на кистата над 3 cm не се счита за категорична индикация за операция.

Наскоро Американската гастроентерологична асоциация (2015 г.) предложи препоръки за клинично поведение при асимптомни панкреасни кисти [14]. Според тези препоръки на операция подлежат кистите, които имат поне 2 от трите признака: (1) размер на кистата ≥ 3 cm, (2) наличие на солиден компонент в кистата, (3) дилатация на главния панкреасен канал. При тези случаи, при които има само един от трите признака, се изисква EUS. Кистите с размер < 3 cm без солиден компонент или дилатиран панкреасен канал да се проследяват до общо 5 години, ако няма промяна в размерите или характеристиката им. На този етап, докато гайдлайните на AGA се валидират, може би трябва да се следват препоръките от Интернационалния консенсус 2012 г.

Като обобщение пациентите със случайно открити кисти с размери под 2.5-3.0 cm без солидни компоненти да се проследяват с образни методи. Проследяването се осъществява всеки 3-6 месеца предимно с MRCP за 2 години и след това годишно.

Хирургичното лечение е метод на избор при симптоматични пациенти и пациенти със случайно установени, но преценени като високорискови тумори (MCN, CPEN, SPN, MD-IPMN или смесена форма). Типът резекция се определя от разположението на лезията. Обемът на резекцията, особено при IPMN, трябва да бъде определен чрез интраоперативно изработени гефрири, докато не се постигнат чисти резекционни линии. Ако в резекционните линии се установи високостепенна дисплазия или инвазивен карцином, допълнителната резекция е оправдана. Периоперативната смъртност в специализираните центрове е < 1%, но следоперативни усложнения се наблюдават при около 40% от пациентите [8, 18]. Трябва добре да се преценят и дългосрочните последиствия от загубата на панкреасен паренхим (захарен диабет, екзокринна недостатъчност, качество на живот). При липсата на хистологични данни за инвазивен карцином, пациентите с резекция по повод на CPEN, SCA, MCN не се нуждаят от допълнително наблюдение и проследяване. Тези с доказан IPMN задължително се проследяват поради 15-25% риск за развитие на нова IPMN в резидуалния панкреас, но и поради повишения риск от развитие на съпътстващ PDAC.

EUS може да бъде използвана и с терапевтична цел. EUS – асистирана химична аблация на панкреасни кисти с етанол или етанол, последван от раclitaxel, се предлагат за големи унилокуларни кисти без налична дуктална комуникация или при високорискови кисти, когато пациентът отказва операция. Този подход засега се счита за експериментален.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основен момент в клиничното поведение при панкреасните кистични неоплазми е да се идентифицират случаите с ранен инвазивен рак или високостепенна дисплазия и да се предвидят тези лезии, които ще малигнизират в бъдеще. Предизвикателството се дължи на факта, че всички образни техники – CT, MRI, EUS с FNA, имат субоптимална чувствителност и специфичност, за да идентифицират високорисковите пациенти. Адекватната своєвременна диагностика и оптималният клиничен подход изискват мулти-

дисциплинарен и мултимодален индивидуален подход с участие на гастроентеролог, хирург и специалист по образна диагностика.

Библиография

1. Brugge, W R. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. – *Gastrointest Oncol* 6; 2015; 375-388.
2. Butte, JM, Brennan MF, Gonen M, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Clinical features, surgical outcomes, and long-term survival in 45 consecutive patients from a single center. – *J Gastrointest Surg* 1; 2011; 350-357.
3. Crippa, S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. – *Ann Surg.* 247; 2008; 571-579.
4. Crippa, S, Fernández-del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. – *Clin Gastroenterol Hepatol* 8; 2010; 213-219.
5. De Jong, K, Nio CY, Mearadji B, et al. Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. – *Pancreas.* 41; 2012 ; 278–282.
6. Farrell, JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 14; 2002; 55:701.
7. Farrell J.J., Carlos Fernández-del Castillo Pancreatic Cystic Neoplasms: Management and Unanswered Questions *Gastroenterology* 144; 2013; 1303-1315.
8. Galanis, C, Zamani A, Cameron JL, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. – *J Gastrointest Surg.* 11; 2007; 820-826.
9. Gaujoux, S, Tang L, Klimstra D, et al. The outcome of resected cystic pancreatic endocrine neoplasms: a case-matched analysis. – *Surgery* 151; 2012; 518-525.
10. Gavini, H, Lee JH. Endoscopic ultrasound-guided endotherapy. – *J Clin Gastroenterol* ;49; 2015; 185-93.
11. Jana, T, Shroff J, Bhutani MS. Pancreatic cystic neoplasms. Review of current knowledge, diagnostic challenges, and management options. – *J Carcinog* 14; 2015.
12. Kimura, W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. – *Int J Pancreatol.*;18; 1995 ;197-206.
13. Kimura, W, Moriya T, Hirai I, et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan Pancreas Society. – *Pancreas.* 41; 2012; 380-387
14. Malleo, G, Bassi C, Rossini R, Manfredi R, Butturini G, Massignani M, et al. Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: Observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment. – *Gut* 61; 2012; 746-51.
15. Sahani, DV, Lin DJ, Venkatesan AM, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. – *Clin Gastroenterol Hepatol* 7; 2009; 259-69.
16. Scheiman, JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. – *Gastroenterology*;148; 2015; 824-48.
17. Tanaka, M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. – *Pancreatology.* 12; 2012; 183-197
18. Thosani, N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. 55; 2010; 1197-1207.
19. Tseng, JF, Warshaw AL, Sahani DV, Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. – *Ann Surg.* 242; 2005; 413-419.
20. Valsangkar, NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. – *Surgery.* 152; 2012; S4-S12.
21. Vikas, D. and P. J. Allen. Premalignant Cystic Neoplasms of the Pancreas *Seminars in Oncology* 42, 2015; 70-85.
22. Yoon, WJ, Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: Diagnosis and management. – *Gastroenterol Clin North Am* 41; 2012; 103-182.

Адрес за кореспонденция
Д-р Л. Танкова
Клиника по гастроентерология
УМБАЛ "Царица Йоанна"
ул. "Бяло море" № 8
1527 София