

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Goran B. Aleksandrić

**ODREĐIVANJE OPTIMALNOG
DIJAGNOSTIČKOG I OPERATIVNOG
PRISTUPA U LEČENJU
MUCINOZNIH CISTIČNIH NEOPLAZMI
PANKREASA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Goran B. Aleksandrić

**DETERMINING THE OPTIMAL
DIAGNOSTIC AND OPERATIVE
APPROACH IN THE TREATMENT OF
MUCINOUS CYSTIC NEOPLASMS
OF THE PANCREAS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR

Doc. dr Nebojša Mitrović

Specijalista opšte hirurgije, Klinika za hirurgiju, KBC „Zemun“
Docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMISIJA ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

Prof. dr Dragoš Stojanović

Specijalista opšte hirurgije, Klinika za hirurgiju, KBC „Zemun“
Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Đorđe Knežević

Specijalista opšte hirurgije, Klinika za digestivnu hirurgiju, UKCS
Docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Mlađan Protić

Specijalista opšte hirurgije, Institut za onkologiju Vojvodine
Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane: _____

SAŽETAK

Uvod: Cistični tumori pankreasa (CTP) su relativno retke bolesti. Glavna odlika je odsustvo specifične simptomatologije. Najčešći tumori ove grupe su serozna (SCN) i mucinozna (MCN) cistična neoplazma, dok su ostali podtipovi retki.

Cilj: U ovom istraživanju cilj je bio da se procene uloge i mogućnosti savremenih dijagnostičkih procedura u preoperativnoj dijagnostici MCN i njihovom razlikovanju od drugih vrsta, zatim da se proceni korelacija preoperativne simptomatologije sa veličinom i lokalizacijom, kao i da se utvrdi pravilan izbor operativne procedure u lečenju MCN.

Metode: Retrospektivnom analizom je ispitano 132 pacijenata lečenih na Klinici za digestivnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije i u Kliničko bolničkom centru „Bežanijska Kosa“ u periodu od 1983. do 2015. godine. Preoperativni i postoperativni parametri su statistički analizirani uz poređenje razlika ispitivanih parametara po grupama.

Rezultati: Najveći broj ispitivanih pacijenata bilo je ženskog pola (58,3%). Prosečna starost bila je $53,77 \pm 12,92$ godina. Najčešći preoperativni simptom bio je bol, prisutan kod 79,5% pacijenata, dok su kod trećine bili zastupljeni gubitak u telesnoj masi, mučnina i povraćanje. Najčešća lokalizacija bila je u telu/repu (67,1%), a ređe u glavi i repu. Kod 27,4% pacijenata je postavljena dijagnoza MCN, a kod 20,5% SCN.

Zaključak: CTP su retke neoplazme koje mogu imati maligni potencijal. Obzirom na zanemarljiv maligni potencijal SCN, kod asimptomatskih pacijenata sa tumorom do 4cm indikovano je praćenje, u suprotnom indikovana je poštena operacija. MCN ima značajan maligni potencijal, te je kod svakog pacijenta indikovana radikalna operacija. Rezultati hirurškog lečenja su kod većine pacijenata dobri, dok je procenat recidiva zanemarljiv.

Ključne reči: Cistični tumori pankreasa, mucinozna cistična neoplazma, serozna cistična neoplazma

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Hirurgija

UDK broj:

ABSTRACT

Introduction: Cystic tumors of the pancreas (CTP) are relatively rare diseases. The main feature is the absence of specific symptoms. The most common tumors of this group are serous (SCN) and mucinous (MCN) cystic neoplasms, while other subtypes are rare.

Objective: The aim of this study was to assess the roles and possibilities of modern diagnostic procedures in preoperative diagnosis of MCN and their differentiation from other types, to assess the correlation of preoperative symptoms with size and location, as well as to determine the correct choice of surgical procedure in MCN treatment.

Methods: A retrospective analysis examined 132 patients treated at the Clinic for Digestive Surgery of the University Clinical Center of Serbia and at the Clinical Hospital Center "Bežanijska Kosa" in the period from 1983 to 2015. Preoperative and postoperative parameters were statistically analyzed by comparing the differences of the examined parameters by groups.

Results: The largest number of examined patients was female (58.3%). The mean age was 53.77 ± 12.92 years. The most common preoperative symptom was pain, present in 79.5% of patients, while in a third there were weight loss, nausea and vomiting. The most common localization was in the body / tail (67.1%), and less often in the head and tail. 27.4% of patients were diagnosed with MCN, and 20.5% with SCN.

Conclusion: CTPs are rare neoplasms that may have malignant potential. Due to the negligible malignant potential of SCN, follow-up is indicated in asymptomatic patients with tumors up to 4 cm, otherwise sparing surgery is indicated. MCN has a significant malignant potential, and radical surgery is indicated in each patient. The results of surgical treatment are good in most patients, while the recurrence rate is negligible.

Key words: Cystic tumors of the pancreas, mucinous cystic neoplasm, serous cystic neoplasm

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Surgery

UDK number:

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Embriologija pankreasa i urođene anomalije pankreasa	2
1.2.	Anatomija pankreasa	3
1.3.	Pankreasni kanali	4
1.4.	Vaskularizacija, limfna drenaža i inervacija pankreasa	5
1.5.	Patologija tumora pankreasa	7
1.5.1.	Klinička razmatranja i definicije	7
1.5.2.	Postavljanje dijagnoze	10
1.5.3.	Klinička slika	10
1.5.4.	Klasifikacija cističnih tumora pankreasa	11
1.5.5.	Lečenje cističnih tumora pankreasa	12
1.6.	Podela cističnih tumora pankreasa	12
1.6.1.	Serozna cistična neoplazma (SCN)	12
1.6.2.	Mucinozna cistična neoplazma (MCN)	15
1.6.3.	Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN)	18
1.6.4.	Solidna pseudopapilarna neoplazma (SPN)	20
1.6.5.	Cistična pankreasna endokrina neoplazma (PEN)	20
2.	CILJEVI	21
3.	METODE	22
3.1.	Izvori podataka	22
3.2.	Odobrenje Etičkog komiteta	22
3.3.	Statistička analiza	22
4.	REZULTATI	24
4.1.	Socijalno - demografske karakteristike pacijenata	24
4.2.	Kliničke karakteristike bolesti	25
4.3.	Razlike između pacijenata sa tačnom i bez tačne preoperativne dijagnoze	33
5.	DISKUSIJA	43
6.	ZAKLJUČCI	52
7.	LITERATURA	53

1. UVOD

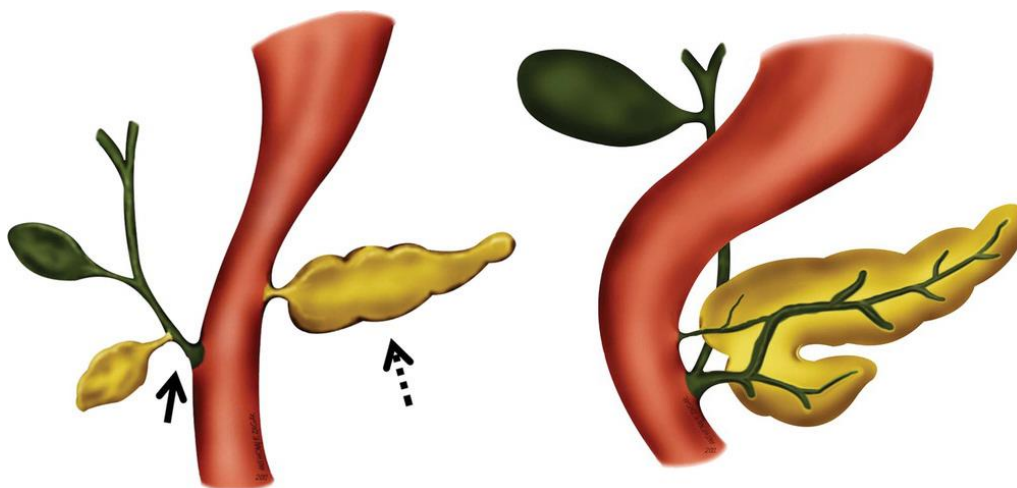
Cistični tumori pankreasa su relativno retke bolesti pankreasa koje se prezentuju širokim spektrom različitih patoloških entiteta. SZO klasifikuje cistične lezije pankreasa u tri glavne kategorije: benigne, potencijalno maligne i maligne (1). Predstavljaju manje od 1% svih tumora pankreasa i mogu se javiti u različitoj životnoj dobi. Glavna odlika je odsustvo specifične simptomatologije, ali sa napretkom tehnologije u poslednje dve decenije, ovi tumori se sve više detektuju i kod asimptomatskih bolesnika. Prema skorašnjim istraživanjima, prevalenca cističnih tumora pankreasa utvrđena kompjuterizovanom tomografijom (CT) je iznosila približno 3%, dok su vrednosti dobijene korišćenjem magnetne rezonance (NMR) i magnetnom rezonantnom holangiopankreatografijom (MRCP) bile više, i iznosile 20% tj. 45% (2-4). Imajući ove podatke u vidu, cistične lezije pankreasa predstavljaju značajan klinički entitet. Neophodno je sprovesti veoma detaljnu diferencijalnu dijagnostiku svih cista i cističnih tumora pankreasa kako bi se blagovremeno moglo pristupiti adekvatnom lečenju.

Najveći broj pacijenata sa cističnim tumorima pankreasa je dugo bez prateće simptomatologije, te se lezije dijagnostikuju najčešće prilikom rutinskog pregleda. Tegobe nastaju zbog progresivnog rasta cističnog tumora, te efekata kompresije na okolne strukture, zbog čega su od značaja lokalizacija same lezije (glava pankreasa, odnosno telo ili rep) i njena veličina.

Cističnu leziju pankreasa je 1824. godine prvi opisao *Becourt* (5). Skoro 150 godina kasnije *Compagno* i saradnici (6), su napravili prvu klasifikaciju cističnih tumora, podelivši ih na serozne cistične neoplazme (SCN) i mucinozne cistične neoplazme (MCN), te identifikovali MCN kao poseban entitet koji se javlja skoro isključivo u telu i repu pankreasa, najčešće kod žena u srednjim godinama (6,7). Ali MCN i intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN), koje predstavljaju dve neoplazme sa različitim biološkim ponašanjem, patološkim karakteristikama i prognozom, nisu smatrane različitim entitetima sve do 1997. godine, kada je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) konačno potvrdila postojanje značajnih razlika (7-11).

1.1. Embriologija pankreasa i urođene anomalije pankreasa

U četvrtoj i petoj gestacionoj nedelji započinje rani razvoj pankreasa. Inicijalno se ventralni i dorzalni pupoljak samostalno razvijaju, da bi se krajem šeste gestacione nedelje usled periduodenalne rotacije spojili i formirali pankreas (Slika 1). Čelije ventralnog pupoljka formiraće Wirsung-ov kanal, deo glave i uncinatnog nastavka, dok od dorzalnog pankreasnog pupoljka nastaju ostatak glave i uncinatnog nastavka, telo i rep pankreasa. Spajanjem proksimalnog dela Wirsung-ovog kanala zajedno sa glavnim žučnim vodom nastaje Vater-ova papilla (12–14).



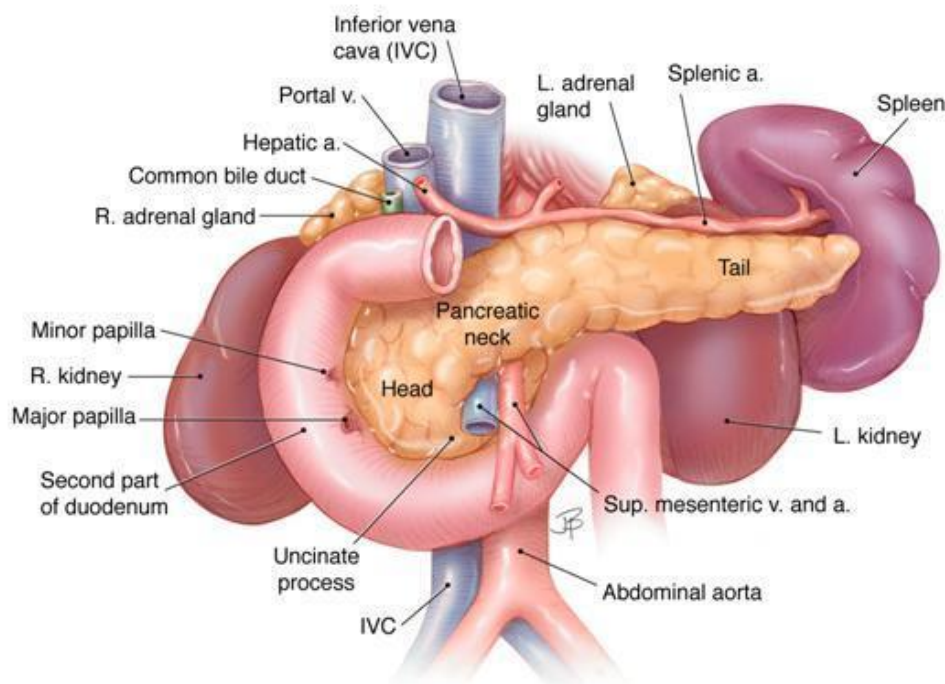
Slika 1. Spajanje dorzalnog i ventralnog pankreasa tokom embriogeneze (13).

Za vreme embriogeneze mogu se javiti anomalije u samom razvoju pankreasa. Najčešće od ovih anomalija su: *Pancreas divisum*, *Pancreas annulare*, pankreasna žučna kesa, ektopični i intraperitonealni pankreas (13,14).

U petoj gestacionoj nedelji za vreme pankreasnog razvoja može doći do malrotacije ventralnog pankreasnog pupoljka što za posledicu ima nastanak tzv. *pancreas annulare*. Anularni pankreas predstavlja nastanak tanke trake pankreasnog tkiva koja okružuje nishodni duodenum, a polazi od prednje i završava se na zadnjoj strani glave pankreasa. U sebi sadrži veliki kanal koji se uliva u glavni pankreasni kanal, a ponekad i direktno u duodenum. Često se manifestuje simptomima stenozе duodenuma. *Pancreas divisum* nastaje zbog izostanka spajanja ventralnog i dorzalnog pankreasnog pupoljka. Ova pojava za posledicu ima odvojenu drenažu Wirsung-ovog i Santorini-evog kanala, kao i učestaliju pojavu akutnog pankreatitisa. Takođe, potrebno je pomenuti i pojavu ektopičnog pankreasa, tj. prisustvo pankreasnog tkiva u želucu, duodenumu, ileumu ili Mekelovom divertikulumu (13,14).

1.2. Anatomija pankreasa

Pankreas je žlezdani organ sa egzokrinom i endokrinom funkcijom. Pljosnatog je oblika, težine oko 100 g i dužine 10-15 cm. Lokalizovan je sekundarno retroperitonealno, najvećim delom u nadmezokoličnom spratu između konkavитета duodenuma i hilusa slezine, a iza donjeg dela želuca uz zadnji trbušni zid ispred kičmenog stuba, zbog čega je prilikom abdominalnih trauma izložen povredi. Njegova prednja strana je obložena peritoneumom i čini deo zadnjeg zida omentalne burze (lat. *bursa omentalis*). Deli na glavu, vrat, telo i rep (15,16) (Slika 2).



Slika 2. Anatomija pankreasa i odnosi sa okolnim strukturama (15).

Glava pankreasa je smeštena u konkavitetu duodenuma, čime je u odnosu sa pankreatikoduodenalnom arkadom sa prednje strane, odnosno portnom venom pozadi, te hilusom jetre i desnim bubregom sa pripadajućim krvnim sudovima. Uncinatni nastavak je upravljen od glave pankreasa naniže i ulevo, čime je pozicioniran podmezokolično, iza gornjih mezenteričnih krvnih sudova, a ispred aorte i donje šuplje vene (15-17).

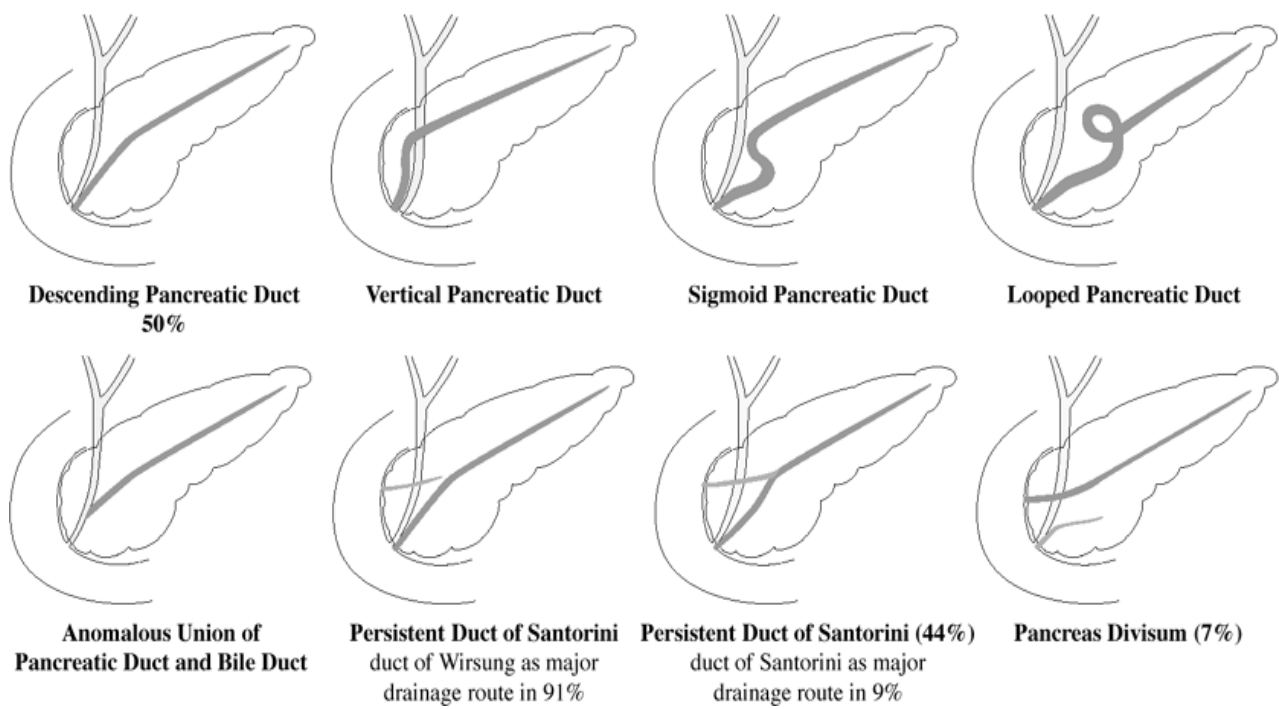
Vrat pankreasa nalazi se u projekciji portne vene, širine je do 2 cm. Sa prednje strane je pokriven pilorusom, dok je pozadi u odnosu sa gornjim mezenteričnim krvnim sudovima i splenomezenteričnim konfluensom. Desno od vrata lokalizovana je gastroduodenalna arterija, koja u ovom nivou daje gornju pankreatikoduodenalnu arteriju, a uz njegovu donju ivicu se nalaze završeci donje pankreatikoduodenalne vene, kao i desne gastroepiploične vene (15-17).

Telo pankreasa je u neposrednom odnosu sa mezoom poprečnog kolona, koji ga obuhvata gornjim i donjim listom, unutar kojih je smeštena leva količna arterija. Svojom zadnjom stranom je u odnosu sa aortom, gornjom mezenteričnom arterijom, levim bubregom i nadbubregom sa pripadajućim krvnim sudovima, kao i lijenalnom venom (15-17).

Rep pankreasa je upravljen ka hilusu slezine, i u oko polovine slučajeva doseže isti. Zajedno sa lijenalnim krvnim sudovima se nalazi smešten unutar listova splenorenalnog ligament (15-17).

1.3. Pankreasni kanali

Pankreas poseduje dva izvodna kanala – glavni Wirsung-ov kanal i pomoćni Santorini-ev kanal. Glavni izvodni kanal se prostire uzdužnom osovinom pankreasa, podjednako udaljen od njegove gornje i donje strane, od repa pa sve do vrata pankreasa gde se usmerava ka na dole i udesno, te uliva u Vater-ovu hepatikopankreatičnu ampulu zajedno sa glavnim žučnim vodom. Pomoćni izvodni kanal drenira prednji gornji deo pankreasa i uliva se u duodenum putem male papile ili direktno u glavni kanal (Slika 3) (15-17).

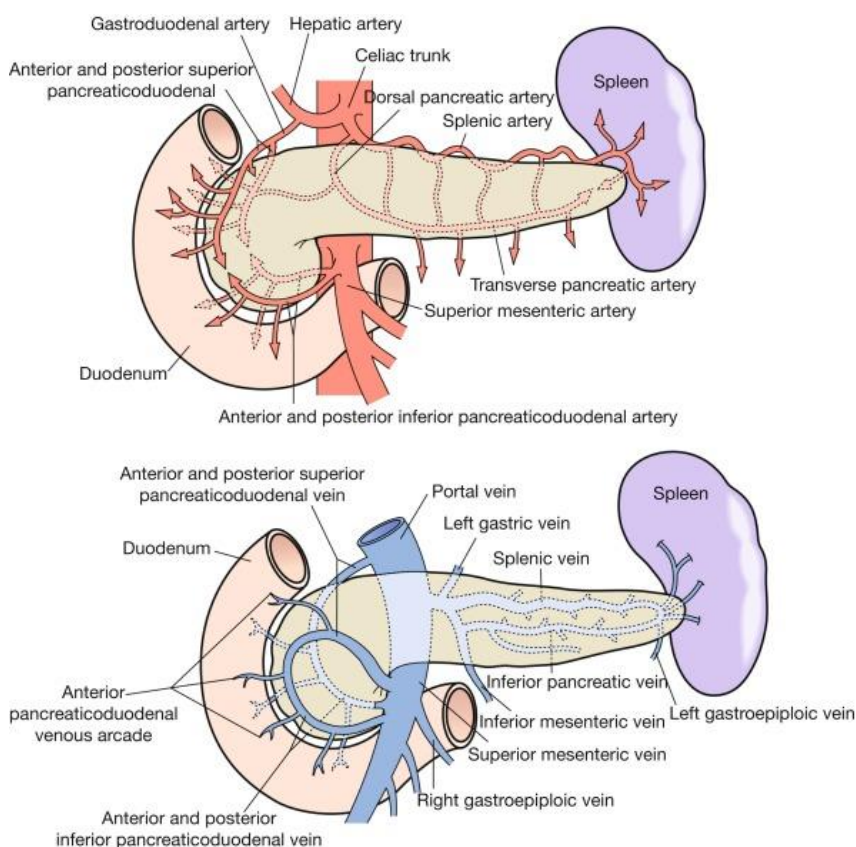


Slika 3. Varijacije pankreasnih kanala (18).

1.4. Vaskularizacija, limfna drenaža i inervacija pankreasa

Osnovni izvor arterijske vaskularizacije pankreasa predstavljaju celijačno stablo i gornja mezenterična arterija. Lijenalna, gastroduodenalna i gornja mezenterična arterija daju brojne grane za različite delove pankreasa, kao i za susedne organe, čime su njihove vaskularne mreže povezane. Anastomoze postoje na svim nivoima pankreasa, tj. na prelazu glave i tela, tela i repa, uključujući i intrakorporalne anastomoze. Ovim je omogućeno da arterijska vaskularizacija ostane adekvatna, čak i u slučaju kompromitovanosti jednog od izvora.

Glava pankreasa i zid duodenuma su vaskularizovani od strane međusobno anastomozirajućih arterija koje formiraju prednju i zadnju pankreatikoduodenalnu arkadu. Prednju arkadu čine prednja gornja pankreatikoduodenalna arterija, porekla gastroduodenalne arterije tj. celijačnog stabla, i prednja grana donje pankreatikoduodenalne arterije porekla gornje mezenterijalne arterije. Zadnju arkadu čine zadnja gornja pankreatikoduodenalna arterija i zadnja grana donje pankreatikoduodenalne arterije. U korpokaudalni segment krv se doprema granama lijenalne arterije tj. dorzalnom pankreatičnom arterijom, transverzalnom, donjom i velikom pankreatičnom arterijom (Slika 4).



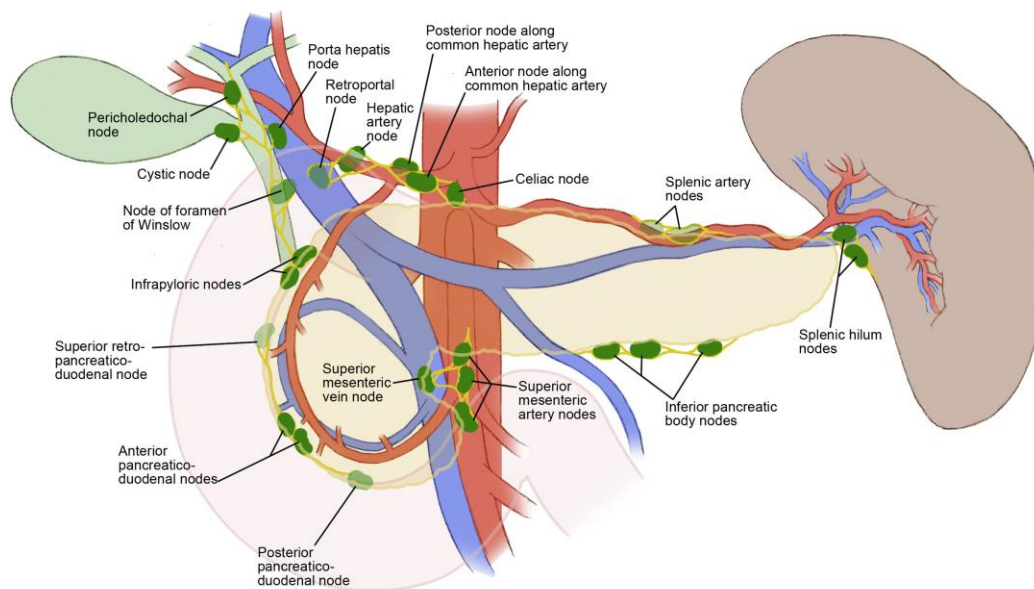
Slika 4. Vaskularizacija pankreasa (19).

Venski sudovi prate arterijske i pripadaju tri sliva tj. portnoj veni, gornjoj mezenteričkoj veni i lijenalnoj veni. Glava pankreasa se drenira u prva dva prethodno navedena sliva. Prednja gornja pankreatikoduodenalna vena se preko desne gastroepiploične vene i Henle-ovog gastrokoličnog trunkusa uliva u gornju mezenteričnu venu, kao i prednja i zadnja grana donje pankreatikoduodenalne vene, dok zadnja gornja pankreatikoduodenalna

vena pripada slivu portne vene. Vene koje dreniraju telo i rep pankreasa pripadaju slivu lijenalne vene (Slika 4).

Limfna drenaža pankreasa

Zahvaljujući arterijskoj vaskularizaciji koju prate, limfni sudovi pankreasa čine visoko kompleksnu mrežu. Sistem je sačinjen od pet glavnih sabirnih stabala i grupa limfnih čvorova koji dreniraju glavu, vrat, telo i rep pankreasa u više grupa limfnih čvorova lokalizovanih oko ovog organa (15,17,20) (Slika 5).



Slika 5. Limfna drenaža pankreasa (21).

Prednja grupa limfnih čvorova drenira celokupnu prednju stranu pankreasa u infrapiloričnu i prednju pankreatikoduodenalnu grupu limfnih čvorova, kao i mezenteričnu grupu lokalizovanu u korenu transverznog mezokolona. Celokupna zadnja strana pankreasa se drenira u limfne čvorove zadnje pankreatikoduodenalne grupe, u koju se vrši drenaža i regije oko glavnog žučnog voda i Vater-ove hepatikopankreatične papile. Zadnja strana se drenira i u grupu limfnih čvorova unutar hepatoduodenalnog ligamenta i paraaortokavalne limfne čvorove. Drenaža gornje strane pankreasa je orijentisana ka suprapankreatičnoj limfnoj grupi koju čine limfni čvorovi nad glavom i telom pankreasa, kao i gastrični limfni čvorovi, dok se drenaža donje strane odvija ka limfnim čvorovima lokalizovanim ispod pomenutih regija. Sabirni kanali repa pankreasa dreniraju se u limfne čvorove hilusa slezine i splenorenalnog ligamenta, kao i u one lokalizovane uz njegovu gornju i donju stranu. Neretko, drenaža postoji i ka limfnim čvorovima gornje i donje grupe tela pankreasa (15,17,20).

U slučaju da se posmatraju osnovne regije pankreasa, glava i vrat pokazuju ekstenzivnu drenažu upravljenu ka limfnim čvorovima prednje i zadnje pankreatikoduodenalne grupe, zatim hepatoduodenalne grupe, infrapilorične i gornje mezenteričke grupe. Telo i rep pankreasa se dreniraju u suprapankreatične i infrapankreatične grupe limfnih čvorova, te u mezokoličnu grupu i u paraaortokavalne limfne čvorove (15,17,20) (Slika 5).

Inervacija pankreasa

U inervaciji pankreasa učestvuje XI kranijalni nerv (*n. vagus*) koji ga snabdeva parasimpatičkim vlaknima, dok se simpatička inervacija odvija posredstvom splanhičkih nerava, putem vlakana koja polaze iz V – XII grudnog simpatičkog ganglionu (17).

1.5. Patologija tumora pankreasa

Cista se definiše kao zatvorena šupljina koja može da sadrži tečnost i semisolidan materijal, i obložene su epitelnim omotačem. U zavisnosti od prisustva epitelnog omotača razlikujemo prave ciste (oivičene epitelom) i pseudociste (bez epitelnog omotača). Cistični tumori, kao što su serozni i mucinozni cistadenomi ili cistadenokarcinomi pankreasa, kao i periferni tip intraduktalnih mucin-produkujućih tumora (IPMN) mogu se smatrati pravim cistama. Sekundarne ciste sa centralnom nekrozom, kao što su solidni i cistični tumori ili endokrini tumori pankreasa, obično se ne klasifikuju kao cistični tumori pankreasa. SZO klasifikuje cistične lezije pankreasa u 3 glavne kategorije: benigne, potencijalno maligne i maligne (1).

1.5.1. Klinička razmatranja i definicije

Postoji više klasifikacija cističnih tumora pankreasa. Starije klasifikacije po Howard-u i Jordan-u (22) (Tabela 1), ne daju precizan uvid u neoplastične ciste pankreasa dok nešto precizniju definiciju ovih promena daje klasifikacija Kimura-e. (23) (Tabela 2).

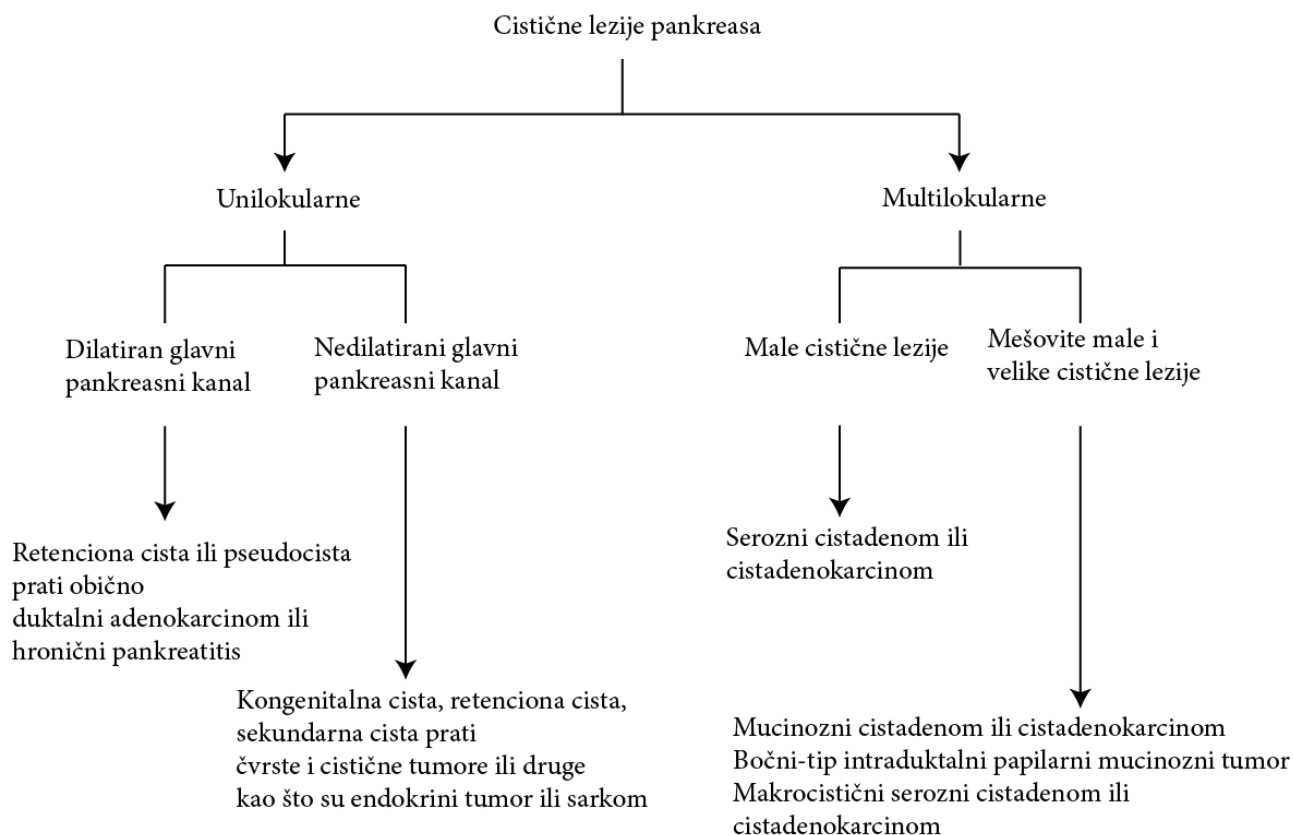
Tabela 1. Klasifikacija cističnih lezija pankreasa po Howard-u i Jordan-u (22).

PSEUDOCISTE (FIBROZNI ZID)	PRAVE CISTE (EPITELNI ZID)
Postinflamatorne	Kongenitalne
Akutni pankreatitis	Simpleks ciste
Hronični pankreatitis	Policistična bolest
Posttraumatske	Fibrocistična bolest
Tupa trauma	Dermoidne ciste
Penetrantne povrede	Stečene
Operativna trauma	Retencione ciste
Neoplastične	Inflamatorne
Parazitarne	Traumatske
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Sekundarno posledica parazita
Idiopatske	Sekundarno posledica neoplazme
	Parazitarne
	<i>Echinococcus granulosus</i>
	<i>Taenia solium</i>
	Neoplastične
	Cistadenom, Angiocista
	Cistadenokarcinom, Teratom

Tabela 2. Klasifikacija cističnih lezija pankreasa po Kimura-I (23).

PSEUDOCISTE (FIBROZNI ZID)	PRAVE CISTE (EPITELNI ZID)
Inflamatorne	Neneoplastične
Traumatske	Kongenitalne
Sekudarno metastatske	Cistična fibroza
Idiopatske	Policistična bolešt
	Simpleks ciste, retencione ciste
	Druge
	Dermoidne ciste
	Parazitarne ciste
	Neoplastične
	Mucinozni cistadenom ili cistadenokarcinom
	Serozni cistadenom ili cistadenokarcinom
	Mucinozni cistadenom ili cistadenokarcinom
	Periferni tip intraduktalne papilarne neoplazije
	Druge
	Hemangiom
	Limfangiom
	Teratom
DEGENERATIVNE CISTE ILI SOLIDNI TUMOR	
Solidni ili cistični tumor	
Drugo	
Endokrini tumor	
Sarkom	

Podela cističnih lezija pankreasa od strane Kimure i Makučija u današnje vreme ima najširu kliničku primenu (24) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Shema za dijagnostiku cističnih lezija pankreasa

Prema Evropskom konsenzusu cistični tumori pankreasa se definišu kao unilokularne ili multilokularne neoplazme, ili ne-neoplastične tumoru slične promene pankreasa sastavljene od epitelnog i/ili mezenhimnog tkiva. Prema ovoj definiciji, cistični tumori pankreasa se dele prema svom neoplastičnom karakteru odnosno prema sastavu tkiva(25).

Cistični tumori pankreasa su relativno retke bolesti pankreasa i prezentuju se širokim spektrom različitih patoloških entiteta. Predstavljaju manje od 1% svih tumora pankreasa i mogu se javiti u različitoj životnoj dobi. Glavna odlika je odsustvo specifične simptomatologije, ali sa napretkom tehnologije u poslednje dve decenije, ovi tumori se sve više detektuju i kod asimptomatskih bolesnika.

Prema skorašnjim istraživanjima, prevalenca cističnih tumora pankreasa utvrđena CT-om je približno 3%, dok je korišćenjem NMR čak do 20%. (2-4). Rezultati najnovijih studija su pokazali da je prevalenca ovih tumora MRCP-om čak 45%. Imajući ove podatke u vidu, cistične lezije pankreasa predstavljaju značajan klinički entitet.

1.5.2. Postavljanje dijagnoze

Neophodno je sprovesti veoma detaljnu diferencijalnu dijagnostiku svih cista i cističnih tumora pankreasa kako bi se blagovremeno moglo pristupiti adekvatnom lečenju.

Laboratorijski nalazi povišenih koncentracija pankreasnih enzima (serumska amilaza, lipaza, tripsin, Elastaza 1 - EL-1 ili Fosfolipaza A2 - PLA2) mogu ukazivati na pseudocistu, nastalu kao posledica akutne ili hronične upale pankreasa. Striktura bilijarnog kanala usled benignog zapaljenja, cističnih tumora ili perforacije mucin-produkujućeg tumora pankreasa u bilijarni trakt su mogući uzroci veoma visoke koncentracije jetrinih i bilijarnih enzima, ALP, Leucin aminopeptidaza (LAP), Gama-glutamil transferaza (γ GT), ukupnog i direktnog bilirubina, transferaza glutamin oksigenaze i transferaza glutamin fosfata. Visoka koncentracija karcinoembrionalnog antigena (CEA) i karbohidratnog antigena (CA 19-9) ukazuje na mogući malignitet.

Savremene vizuelizacione metode, poput kompjuterizovane tomografije (CT), magnetne rezonance (NMR), pozitronske emisije tomografije (PET-CT), endoskopski ultrazvuk (EUZ) i dijagnostičke procedure poput aspiracione biopsije finom iglom (FNAB) doprinele su većoj detekciji ovih tumora, adekvatnoj klasifikaciji lezije, te primeni adekvatnog modaliteta lečenja i boljih rezultata, kao i manjoj pojavi recidiva bolesti.

Nakon inicijalne UZ detekcije cistične lezije pankreasa, potrebno je sprovesti dalje ispitivanje pomenutim vizuelizacionim metodama radi preciznije dijagnostike (24). CT i NMR predstavljaju zlatni standard u dijagnostici cističnih lezija, kao i za utvrđivanje resektabilnosti lezije, dok NMR/MRCP omogućavaju procenu zadebljanja zidova ciste, što predstavlja najpouzdaniji znak malignog karaktera lezije. Kako je neophodno pregledati celokupni pankreatobilijarni kanalni sistem i parenhim pankreasa, savetuje se simultani CT/NMR pregled zajedno sa MRCP (26,27).

FNAB i pregled sadržaja cistične promene ne predstavlja pouzdanu metodu u utvrđivanju malignog karaktera lezije, te se može koristiti samo u kombinaciji sa navedenim vizuelizacionim metodama (28,29). EUZ ima malu senzitivnost i specifičnost u preciznoj klasifikaciji, ali njegova uloga je značajna u detaljnoj evaluaciji nakon CT/MR pregleda, u cilju identifikacije resektabilnosti lezija. Metaanaliza je pokazala da EUZ sa analizom tečnosti ciste može da utvrdi razliku između MCN i SCN sa senzitivnošću od 63% i specifičnošću od 88% (30). Međutim, rezultati se ne mogu tumačiti izolovano, već uvek u sklopu nalaza vizuelizacije. Uloga holangiopankreatoskopije u postavljanju dijagnoze cističnih tumora pankreasa za sada nije dovoljno ispitana (31).

1.5.3. Klinička slika

Najveći broj pacijenata sa cističnim tumorima pankreasa je dugo bez prateće simptomatologije, te se lezije dijagnostikuju najčešće prilikom rutinskog pregleda. Tegobe nastaju zbog progresivnog rasta cističnog tumora, te efekata kompresije na okolne strukture, zbog čega su od značaja lokalizacija same lezije (glava pankreasa, odnosno telo ili rep) i njena veličina. Mogu se javiti bol u epigastrijumu i pod levim rebarnim lukom, kao i nespecifični simptomi kao što su mučnina, gađenje, povraćanje. U slučaju da je lezija lokalizovana u glavi pankreasa, kompresija na bilijarno stablo može dovesti do sindromaolestaze sa opstruktivnim ikterusom, dok pritisak na želudac ili duodenum može dovesti do remećenja pasaže u tim partijama i sindroma visokog ileusa. Gubitak u telesnoj težini i palpabilna masa su retki i povezani su sa porastom tumorske mase ili pojavom maligniteta. Navedeni simptomi su nespecifični i ne mogu se koristiti u diferencijalnoj dijagnozi.

1.5.4. Klasifikacija cističnih tumora pankreasa

Prema SZO, postoje više od 20 vrsta cističnih lezija pankreasa. Preko 90% svih cističnih tumora pankreasa spada u pet grupa koju čine: Serozna cistična neoplazma (SCN), mucinozna cistična neoplazma (MCN), intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN), solidna pseudopapilarna neoplazma (SPN) i cistična pankreasna endokrina neoplazma (PEN) (32–34). Podela cističnih tumora pankreasa prikazana je na (Tabela 3).

Tabela 3. Klasifikacija cističnih tumora pankreasa

EPITELNI NEOPLASTIČNI	EPITELNI NE-NEOPLASTIČNI
Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme	Limfoepitelijalna cista
Mucinozne cistične neoplazme	Mucinozna ne-neoplastična cista
Serozni cistični adenom	Enterogena cista
Serozni cistadenokarcinom	Paraampularna cista duodenalnog zida ili granična cista
Cistični neuroendokrini tumor G1-2	Retenciona cista
Acinar ćelijski cistadenom	Endometrijalna cista
Cistični acinar ćelijski karcinom	Kongenitalna cista (u malformacionom sindromu)
Solidna pseudopapilarna neoplazma	
Aksesorna splenična epidermoidna cista	
Hamartoma cista	
Dermoidna cista ili teratoma cista	
Cistični duktalni adenokarcinom	
Pankreatikoblastoma cista	
Cistična metastatska epitelialna neoplazma	
Druge	
NE-EPITELNI NEOPLASTIČNI	NE-EPITELIALNI NE-NEOPLASTIČNI
Benigne neepitelialne neoplazme	Pseudocista u vezi sa pankreatitisom
Maligne neepitelialne neoplazme	Parazitarne ciste

1.5.5. Lečenje cističnih tumora pankreasa

Smatra se da najveći broj pacijenata sa cističnim tumorima pankreasa treba da bude podvrgnut operativnog zahvatu. Prema Makuuchi-ju zahvat treba primeniti kod pacijenata koji imaju cistične lezije u telu i repu pankreasa, posebno ako su ženskog pola, karakteristični SCN veći od 4 cm, MCN bilo koje veličine ili periferni (*branch duct*) tip IPMN veći od 3 cm (24). SCN veći od 4 cm predstavlja indicaciju za operativni pristup, jer prilikom rasta dovodi do destrukcije acinusa. Sa daljim rastom SCN može dovesti do invazije intersticijuma i može maligno alterisati. MCN su potencijalno maligni, jer se čak i kod adenoma neretko sreće „borderline“epitel (34). Za periferni (*branch duct*) tip IPMN-a manji od 3 cm ili one bez intratumorskih protuberancija, kao i za SCN koji su manji od 4 cm, dovoljno je kliničko praćenje.

Operativni pristup zavisi od lokalizacije tumora i svodi se na resekciju dela pankreasa sa cističnom lezijom. Izbor procedure obuhvata ne samo standardne operacije pankreasa kao što su pankreatikoduodenektomija, distalna pankreatektomija ili enukleacija cističnih lezija, već i tehnike kao što su segmentna pankreatektomija, resekcija glave pankreasa uz prezervaciju duodenuma, pankreatikoduodenektomija sa prezervacijom pilorusa ili distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine i lijenalnih sudova (35). Ali, svaki slučaj je jedinstven i zahteva zasebno razmatranje u pogledu operativne tehnike. U svakom slučaju cilj svake resekcije je dobijanje negativnih margina, a izbor postupka zavisi od lokacije lezije.

1.6. Podela cističnih tumora pankreasa

Cistični tumori pankreasa se dele na serozne cistične neoplazme (SCN), mucinozne cistične neoplazme (MCN), intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN), solidne pseudopapilarne neoplazme (SPN) i cistične pankreasne endokrine neoplazme (PEN).

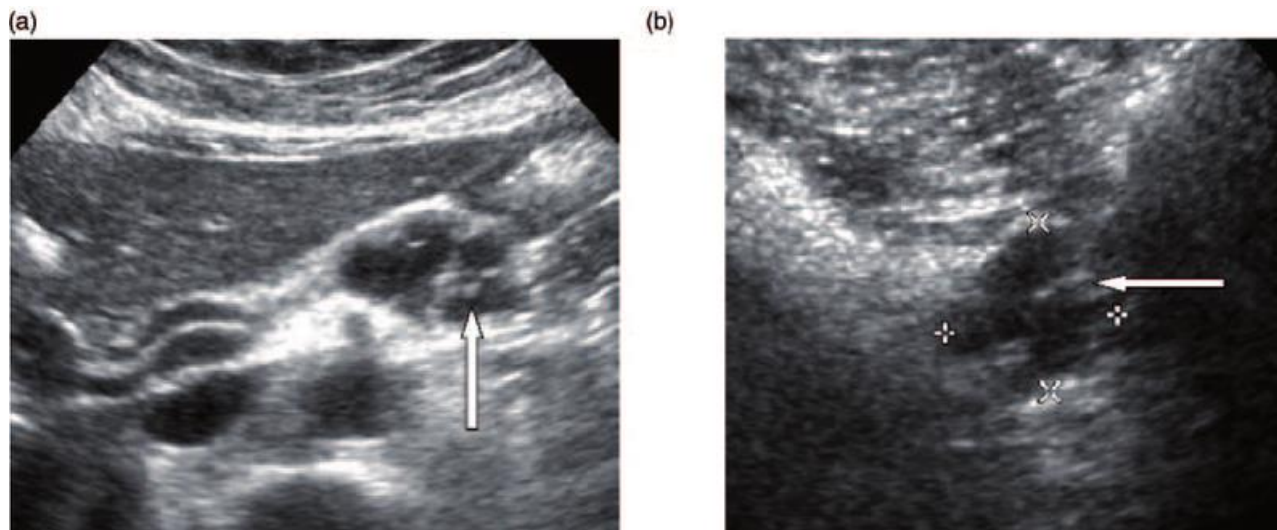
1.6.1. Serozna cistična neoplazma (SCN)

SCN su u većini slučajeva benigne, sa malim stepenom maligne alteracije. U najvećem broju slučajeva se javljaju kod žena i to u srednjoj životnoj dobi, predominantno u regiji glave pankreasa. Predstavljaju tumore sastavljene od ćelija jednoslojnog kockastog epitela koji je bogat glikogenom (36). Postoje pet podtipova SCN, a to su mikrocistični, makrocistični, mešani mikro-makrocistični, udruženi sa von Hippel-Landau bolešću i solidni.

SCN su asimptomatski i obično se akcidentalno otkrivaju. U slučaju postojanja tegoba, one su najčešće u vidu abdominalne nelagodnosti, mučnine, povraćanjaili epigastričnih bolova slabog intenziteta. Rast same lezije može uzrokovati kompresiju na susedne strukture i retko dovesti do opstruktivnog ikterusa i sindroma visokog ileusa. Ovi nespecifični simptomi ne moraju biti od pomoći u dijagnostičke svrhe, ali umnogome mogu ukazati da li je reč o benignoj ili malignoj neoplazmi. Takođe treba uzeti i von Hippel-Lindau sindromu kome se u 15–30% slučajeva nailazi na postojanje SCN (37,38).

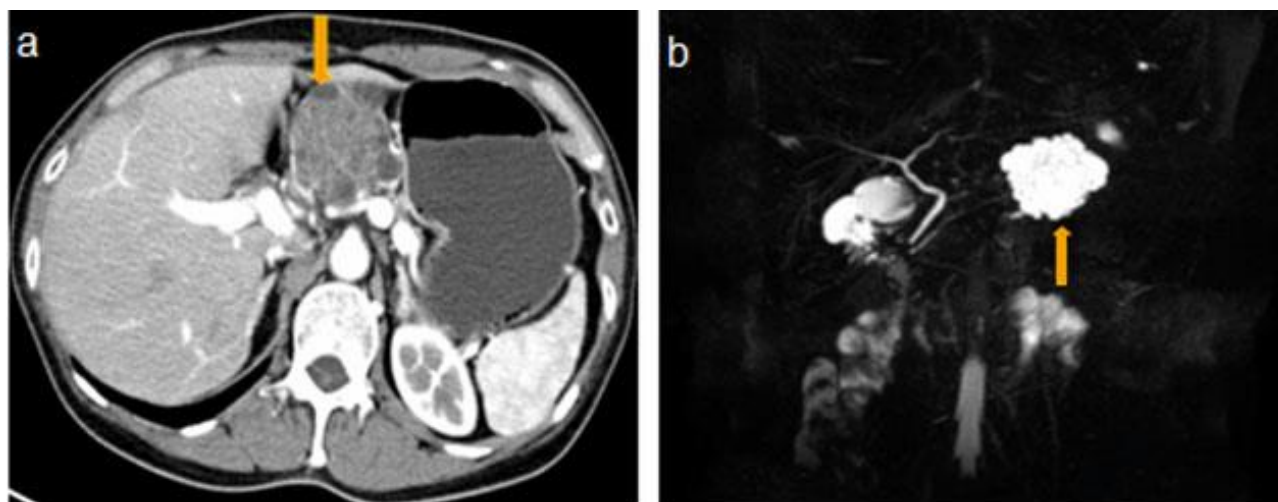
Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja UZ ili CT pregledom. UZ pregled je obično prva dijagnostička metoda koja se upotrebljava kod ovih lezija. Nalaz je u vidu mase, bez posteriornih akustičnih pojačanja, sa lobuliranim marginama koja liči na pčelinje saće. Radiološki tipičan znak jesu kalcifikacije u vidu sunčevih zraka, dok rasvetljenost predstavlja zone pojačane vaskularizacije (Slika 6).



Slika 6. Serozna cistična neoplazma. **(a)** „Sunderasta“ masa, dobro ograničena multilokularna cista sa centralno postavljenim fibroznim ožiljkom **(b)** Masa bez posteriornih akustičnih pojačanja sa lobuliranim marginama koja liči na pčelinje saće (39).

Prikaz na CT-u zavisi od lokalizacije tumora i njegovih makroskopskih karakteristika. Kalcifikacije su prisutne u oko 30% slučajeva dok pojava centralnog fibroznog ožiljka se javlja u 40% slučajeva posebno kod većih tumora (Slika 7).



Slika 7. Serozna cistična neoplazma u vratu pankreasa. **(a)** Karakteristični saćasti izgled na CT pregledu **(b)** Promena sastavljena od brojnih mikrocisti koja nije u komunikacija sa glavnim pankreasnim vodom – ERCP (40).

NMR predstavlja zlatni standard u dijagnostici cističnih lezija pankreasa, usled sposobnosti da istovremeno proceni pankreasni parenhim i sistem vodova pankreasa. Na MR pregledu kod seroznih cistadenoma može se videti tečnost unutar „sunderaste“ mase. Glavni nedostatak ove tehnike jeste njena neosetljivost na prisutne kalcifikate unutar samih cističnih lezija (41) (Slika 8).



Slika 8.MR: Tečnost unutar „sunderaste“ mase (42).

Patohistologija

SCN se definišu kao jasne kružne, cistične formacije promera od 1 do 25 cm, koje ne pokazuju komunikaciju s pankreasnim vodovima. Sastoje se od više manjih cističnih komponenti koje su oivičene kockastim epitelnim ćelijama bogatim glikogenom. Ovaj tumor ima minimalnu sposobnost invazije i vrlo retko daje udaljene metastaze. Makroskopski, SCN se dele na pet podtipova:

1. **Mikrocistični (klasični) tip** – Dobro ograničena neoplazma karakteristična po graničnim masama, koje nalikuju sunđeru i formirane su od velikog broja cisti prečnika od 1 do 5 mm, sa samo nekoliko većih (do 1–2 cm) cisti, lociranih periferno. Ciste su ispunjene bistrim sadržajem uz prisustvo centralne zvezdaste kalcifikacije.
2. **Makrocistični (oligocistični) tip** – Karakteriše se malim brojem lokula usled proširenja cisti na okolni pankreasni parenhim. Tečnost može varirati od klasične bistre do krvave. Površinski isečak pokazuje prisutvo приметnog broja cisti (oligocisti) ili ponekad samo jednu cistu (unilokularno) >2 cm u prečniku, pa čak i do 10–15 cm. Centralni ožiljak karakteristično nedostaje te su obično predstavljeni kao nejasno definisana masa.
3. **Mešani mikro-makrocistični tip** – Najčešće sadrži mešavinu mikrolokula i makrolokula, ponekad s centralnim ožiljkom.
4. **Solidan tip** – Obično su to male lezije, 2–4 cm u prečniku, koje se sastoje od malih grozdova oivičenih tipično seroznim ćelijama.

5. **Serozne cistične neoplazme udružene sa VHL sindromom** pripadaju mešovitom tipu seroznih adenoma, koji mogu delimično ili difuzno zahvatiti ceo pankreas. Epitelne serozne ćelije se praktično ne mogu razlikovati od onih koje se pojavljuju sporadično.

Nalaz mase u glavi pankreasa kod ženskih pacijenta bez dilatacije Wirsungovog kanala, normalnog parenhima, kao i prisustvo kalcifikacija ukazuju na prisustvo SCN. Kada lezija pokazuje mešane aspekte, sa makrocistama na periferiji mikrocističnog jezgra dijagnoza se može smatrati definitivnom. MRCP je metod izbora dijagnostike ali ukoliko je lezija blizu glavnog voda neophodan je ERCP.

Makrocistični SCN nemaju merodavnu radiološku karakterizaciju na UZ, CT i NMR. EUZ je jedina tehnika koja može pružiti detaljne informacije. Analiza tečnosti ciste na CEA pomaže kod razlikovanja MCN od SCN, jer su kod MCN vrednosti obično >192 ng/ml (osetljivost 75% i specifičnost 84%, preciznost 79%). CEA vrednosti <5 ng/ml ukazuju na benignu cistu (osetljivost 54%, pozitivna vrednost predikcije 94%) (43).

Hirurško lečenje

Većina autora preporučuje resekciju svih SCN kod simptomatskih pacijenata ili kada tumor ne može da se razlikuje od drugih cističnih tumora pankreasa (MCN, IPMN). Neki autori preporučuju resekciju kod svih SCN, ali se smatra da treba uzeti u obzir selektivniji pristup (44–47).

1.6.2. Mucinozna cistična neoplazma (MCN)

MCN su lezije nastale od visokih cilindričnih epitelnih ćelija koje proizvode mucin, te je sadržaj cisti daleko viskozniji od onog u SCN. Predstavljaju makrocistične lezije što pomaže u razlikovanju od ostalih tipova cističnih neoplazmi. U zavisnosti od stepena ćelijske displazije delimo ih na MCN sa niskim, srednjim i visokim stepenom displazije.

MCN obuhvata oko 1% egzokrinih tumora pankreasa, koji su u najvećem broju slučajeva lokalizovani u telu i repu (48) Obično se javljaju kod žena srednjih godina, prosečne životne dobi oko 45 godina. Pacijenti sa malignim MCN tipično su stariji, što ukazuje na vremenski povezanu degeneraciju tumora koji je na početku verovatno imao karakteristike benigne lezije. Učestalost maligne forme je 17,5% na osnovu izveštaja u MGH-Verona seriji (44).

Rana dijagnoza je od suštinske važnosti, zbog toga što maligni oblik MCN ima istu prognozu kao duktalni adenokarcinom pankreasa, dok se pacijenti sa *in situ* formom mogu hirurški lečiti.

Simptomi MCN su nespecifični, te nisu od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi cističnih lezija pankreasa. Kod 16% pacijenata bolest je asimptomatska. Najčešće se javlja abdominalna nelagodnost ili bol, dok se pacijenti retko žale na abdominalni bol lokalizovan u gornjim kvadrantima koji se širi ka slabinama, koji može ukazati na pankreasnu lokalizaciju patološkog procesa. U uznapredovalim slučajevima lezija se često može palpirati, a mogu se javiti i opšti simptomi koji ukazuju na postojanje maligniteta, poput anoreksije i gubitka u telesnoj težini, kao i opstruktivnog ikterusa kao posledice kompresije na žučne vodove. Kod petine pacijenata postoje i povišene vrednosti tumorskog markera CA19-9 (49).

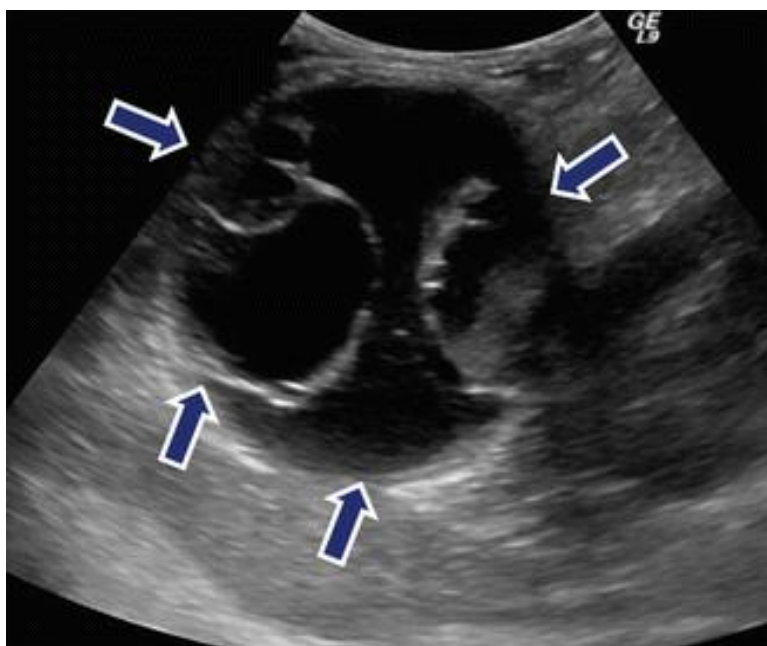
Dijagnostika

Definitivna dijagnostika i klasifikacija cističnih lezija pankreasa se obavlja kroz histopatološku verifikaciju istih. Međutim, većina pacijenata na cističnim lezijama pankreasa ne zahteva hirurško lečenje. Zbog toga određivanje tipa ciste pankreasa je veoma bitno u daljem planu lečenja. Većina cističnih lezija se otkriva kao uzgredan nalaz pri dijagnostici pacijenta iz drugih razloga.

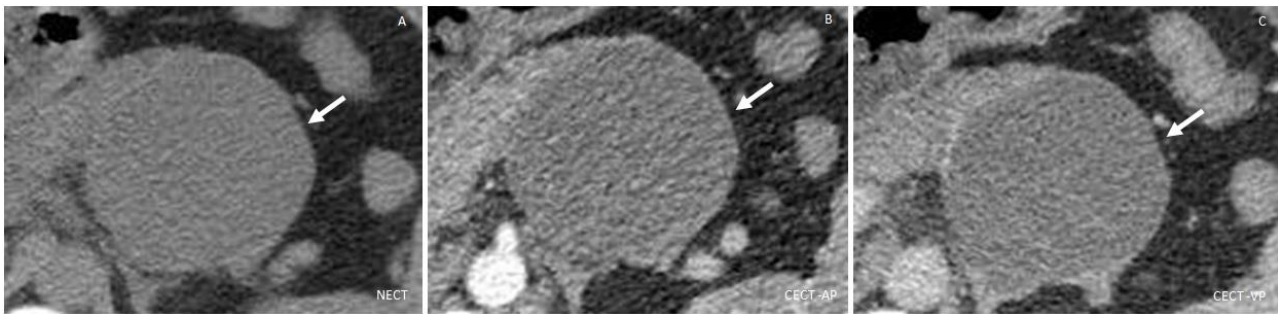
Serumski tumorski markeri se izolovano ne mogu koristiti u dijagnostici MCN niti se mogu pouzdano koristiti u diferencijaciji MCN od ostalih cističnih lezija. Neke studije su pokazale da CA19-9 ima senzitivnost i specifičnost od 52% odnosno 88% pri detekciji MCN sa malignom alteracijom. Određivanje CEA u aspiratu tečnosti ciste urađena je kod 72 od 78 bolesnika kojima je urađen i EUZ. Utvrđeno je da je senzitivnost bila 82% u utvrđivanju malignih i premalignih lezija uz specifičnost od samo 30%. Lažno pozitivni rezultati su uključili nekoliko pseudocista, retencionih i retroperitonealnih cista. Drugi tumorski marker, CA 72-2 je urađen kod 39 bolesnika i pokazano je da su senzitivnost i specifičnost za premaligne i maligne potencijal bili 65% i 81% (50).

Metaboličke imidžing metode kao što je 18-FDG-PET su se pokazale kao korisne u pre svega razlikovanju vrsta pankreasnih cista. PET se pokazao kao izuzetno precizan u utvrđivanju malignih cista pankreasa sa senzitivnošću većom od 90%. Ali iskustva sa PET su ograničena i neophodna su dalja istraživanja. Takođe, PET-CT ne može da razlikuje premaligne od benignih cista pankreasa (50).

UZ pregled, a u novije vreme i primena PET-CT, CT, NMR i FNAB, doprineli su preciznijoj dijagnostici ovih tumora. Zahvaljujući većoj detekciji i adekvatnijoj klasifikaciji lezija, hirurško lečenje se odlikuje dobrim rezultatima, uz manju stopu recidiva kao i nižu incidencu maligne transformacije. NMR i MRCP predstavljaju zlatni standard u dijagnostici cističnih tumora pankreasa. Zbog izraženo velike rezolucije kontrasta, ove metode omogućavaju identifikaciju čvorova u zidu kao i zadebljanje zidova ciste, što predstavlja najpouzdaniji znak koji govori u prilog maligniteta. U slučaju utvrđivanja malignog karaktera CT/NMR su pouzdani u utvrđivanju postojanja metastatskih promena, odnosno mogućnosti hirurške resekcije (50) (Slika 9, 10).



Slika 9. Tečnost unutar „sunderaste“ mase (51).



Slika10. MCN na CT pregledu pre **(A)** i posle **(B)** ubrizgavanja CT kontrasta. Prikaz dobro ograničene unilokularne cistične mase u repu pankreasa bez postkontrastnog zadebljana zida ciste (52).

Postoje dve vrste MCN koje možemo diferencirati različitim vizuelizacionim metodama, a to su makrocistični multilokularni i makrocistični unilokularni.

Multilokularni je češći, dok je unilokularni tip manje specifičan i više podseća na ostale cistične neoplazme pankreasa. Ultrazvučnim pregledom multilokularni tip se vizuelizuje kao dobro definisana masa koja je okružena zadebljalim zidom različite debljine, sa prisutnim tankim septama, dok se na CT pregledu se jasno vide kalcifikacije.

Unilokularni tip se ne može jasno diferencirati UZ i CT pregledom te se konačna dijagnoza ovog tipa tumora najčešće postavlja nakon učinjenog hirurškog zahvata i uklanjanja same promene.

Patohistologija

Većina MCN se javlja u telu i repu pankreasa u vidu okrugle mase sa glatkom površinom i fibroznom pseudokapsulom, varijabilne debljine sa često prisutnim kalcifikacijama. Dijametar ovih neoplazmi se kreće u rasponu između 2 cm i 35 cm, prosečno 6 do 10 cm. Na preseku se prezentuju kao unilokularni ili multilokularni tumori sa cističnim prostorima koji imaju varijabilan dijametar (od nekoliko mm do nekoliko cm) i sadrže gust mucin ili mešavinu mucina i hemoragično-nekrotičnog materijala. Unutrašnja površina unilokularnih tumora je obično glatka, dok se kod multilokularnih tumora često javljaju papilarne projekcije i zidni čvorići. Ne postoji značajna razlika u veličini među različitim MCN kategorijama, dok se malignitet tumora, sa druge strane, nalazi u uzajamnoj vezi sa prisustvom papilarnih projekcija i/ili zidnih čvorića i multilokularitetom. Tumor nema komunikaciju sa Wirsung-ovim kanalom ili bočnim kanalima (53).

Mikroskopski gledano, MCN imaju dve različite komponente, unutrašnji epitelni sloj i spoljašnji, stromalni sloj ovarijalnog tipa. Epitel koji proizvodi mucin pokazuje spektar diferencijacije u rasponu od histološki benignog cilindričnog epitela do strogo atipičnog epitela.

Diferencijalna dijagnoza

Smatra se da je makrocistični-multilokularni šablon tipičan, ali ne i patognomoničan za MCN. Oligocistične SCN, cistična varijanta solidnih pseudopapilarnih tumora i cistični endokrini tumori izgledaju identično kao MCN. Takođe, pseudociste predstavljaju veliki izazov za dijagnostiku, jer mogu biti slične makrocističnom-unilokularnom šablonu MCN. U ovim

slučajevima, anamneza i laboratorijski podaci su od velike važnosti u postavljanju precizne dijagnoze. Oligocistične SCN se ne mogu skoro nikada preoperativno razlikovati od benigne forme MCN. Kod neuroendokrinih i pseudopapilarnih tumora, cistična komponenta je posledica prethodne nekroze i intratumorskog krvarenja. Kod prve vrste tumora, klinički sindrom može da sugeriše dijagnozu, dok kod druge NMR nalaz može ukazati na karakteristiku tečnog sadržaja ciste. Ako je anamneza bez specifičnih pokazatelja, onda postoji sumnja na MCN (53).

Značajan klinički problem predstavlja diferencijalna dijagnostika MCN i *branch duct* tipa IPMN kao različitih vrsta tumora. Jedan od glavnih ciljeva razlikovanja je preoperativno utvrđivanje hirurških indikacija. U slučaju MCN, pacijenti bi trebalo da budu operisani odmah po postavljanju dijagnoze, dok kod obolelih od *branch duct* tipa IPMN je moguće kliničko praćenje bez operacije u 60% slučajeva (54,55). Dakle, neophodno je preoperativno korišćenje imidžing procedura u diferenciranju MCN od IPMN. Smatra se da neoplazme koje imaju izgled pomorandže predstavljaju MCN, dok one nalik na grozd na MRCP predstavljaju *branch duct* tipa IPMN (55).

Hirurško lečenje i prognoza

Pokazano je da svi MCN imaju maligni potencijal. Konzensus postoji da sve MCN treba tretirati hirurški, uzimajući u obzir životnu dob većine pacijenata i visok rizik razvoja mucinoznog cistadenokarcinoma, kada su procenat resektabilnosti i postoperativno preživljavanje niski.

Konzervativni tretman se ne može primeniti na ciste koje ispunjavaju kriterijume za MCN. Kada se MCN javi kod mlađih žena, može pratiti godinama uz pomoć unakrsnog imidžinga i/ili invazivnih endoskopskih procedura, ali se to ne smatra praktičnim, a ni bezbednim. Takođe, većina MCN lezija u trenutku postavljanja dijagnoze već ispunjava kriterijum za resekciju, jer su obično veći od 5 cm. Obzirom na najčešću lokalizaciju u predelu tela i repa pankreasa, distalna pankreatektomija je operacija izbora. Ovu operaciju karakteriše nizak morbiditet, niži nego kod resekcije glave pankreasa, obično se dobro podnosi i rezultira izlečenjem. Najveći nedostatak pankreasne resekcije MCN je mogući nastanak dijabetesa, zbog uklanjanja regiona tela/repa pankreasa (56,57).

Prognoza za neinvazivne MCN lezije je odlična. Pošto je MCN solitaran, nema rizika od recidiva nakon kompletne resekcije neinvazivnog oblika. Prognoza invazivnog MCN je lošija. Skorašnje studije su pokazale da se recidiviranje i smrt usled karcinoma javljaju samo kod pacijenata sa invazivnim karcinomom. Ipak, prognoza je bolja u odnosu na duktalni adenokarcinom, ne samo zbog visokog stepena resektabilnosti, već i zbog dužeg intervala preživljavanja nakon resekcije (44,45,48,58,59).

1.6.3. Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN)

IPMN su retki tumori koji se javljaju u 1% ili manje svih egzokrinih tumora. Mogu biti multifokalni i nemaju specifičnu lokalizaciju. Ova heterogena grupa neoplazmi nastaje u duktalnom sistemu pankreasa i može uključivati glavni kanal pankreasa (MD-IPMN), bočne kanale (BD-IPMN) ili oba (mešoviti-IPMN). Razlikovanje ova dva tipa je značajna jer MD-IPMN ima prevalencu maligniteta od 57-92%, a dok je u slučaju BD-IPMN ona iznosi od 6-46% (23,45,60,61). Karakterišu se hipersekrecijom mukusa i posledičnom cističnom dilatacijom zahvaćenog voda, te formiranja klinički i makroskopski detektibilnih masa. Bitno stepen produkcije mucina u direktnoj e proporciji sa malignim potencijalom (62). Češće se javlja kod

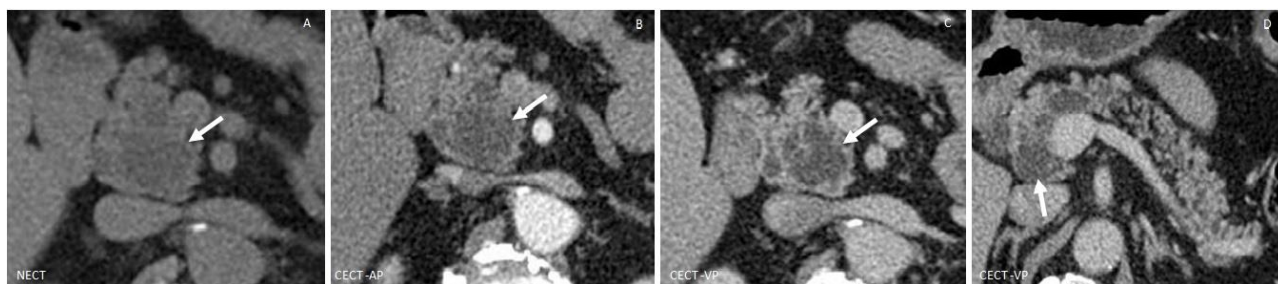
muškaraca starije životne dobi. Kod približno 30% pacijenata postoje i pridruženi tumori drugih organa, najčešće kolorektuma i želuca.

Od priznavanja ovog entiteta pre 2 decenije, IPMN dobija sve veću pažnju jer predstavljaju najčešću radiografski identifikovanu prekursorsku leziju karcinoma pankreasa. Pretpostavlja se da evoluiraju od displazije niskog stepena, preko displazije visokog stepena do karcinoma, te da se ovaj put javlja u 20–30% svih karcinoma pankreasa. 40–70% svih resekovanih IPMN imaće displaziju visokog stepena ili biti u invazivnoj formi (63,64).

Dva glavna histopatološka podtipa invazivnog IPMN koja su opisana su koloidni, koji se najčešće javlja u okruženju IPMN intestinalnog tipa, i tubularni karcinom koji nastaje u okruženju IPMN pankreatobilijarnog tipa. Trenutno ne postoje načini da se preoperativno razlikuju ova dva podtipa, međutim nedavne studije su pokazale da su jaku povezanost GNAS mutacija koloidnim karcinomom, a KRAS mutacija sa tubularnim karcinomom (65). Preoperativna razlika između ovih podtipova je od značaja obzirom na petogodišnje preživljavanje, koje je kod koloidnog karcinoma približno 75%, dok je kod tubularnog slično onom kao i kod konvencionalnog karcinoma pankreasa, tj. 15–25% (66,67).

Pacijenti imaju simptome idiopatskog hroničnog pankreatitisa sa dilatacijom pankreasnog kanala, hronični bol u epigastrijumu, ili se slika manifestuje ponavljanim epizodama akutnog pankreatitisa koji mogu biti praćeni simptomima intestinalnih kolika, steatorejom i dijarejom. Gubitak telesne težine nastaje sekundarno kao posledica steatoreje. Pojava dijabetesa moguća je u do trećine pacijenata.

Dijagnoza se najčešće postavlja pomoću UZ, CT i NMR pregleda, dok se definitivna dijagnoza postavlja pomoću ERCP. Lezije se u većini slučajeva javljaju u glavi pankreasa. Kod *branch-duct type* dolazi do proliferacije mucinoznih ćelija koje se nalaze u jednom ili više perifernih pankreasnih kanala, što dovodi do hiperprodukcije mucina i njihovog proširenja. Sa druge strane kod *main-duct type* dolazi do difuznog ili segmentnog proširenja Wirsung-ovog kanala, koje se lako prepoznaje, međutim u slučaju da zahvati celu dužinu pankreasnog kanala teško ga je razlikovati ga od hroničnog pankreatitisa (68) (Slika 11).



Slika 11. IPMN na CT pregledu pre (A) i posle (B) ubrizgavanja CT kontrasta. Prikaz multilokularnih cističnih lezija u glavi pankreasa kao i atrofija tkiva pankreasa i dilatacija Wirsung-ovog kanala (69).

Razlika između MCN i *branch-duct type* IPMN

Ove dve vrste cističnih tumora pankreasa imaju nekoliko zajedničkih odlika: formiranje cistične mase sa ili bez zidnih čvorića i histološku progresiju od benigne do maligne bolesti, što je ranije stvaralo značajnu konfuziju u nomenklaturi i diferencijalnoj dijagnozi. MCN nemaju komunikaciju sa pankreasnim kanalom i pored toga što postoje nepouzdan izveštaji atipičnih slučajeva gde postoji komunikacija između MCN i pankreasnog

kanala (35,70). Ne postoje apsolutni kriterijumi po kojima se mogu razlikovati MCN od *branch-duct type* IPMN. Potrebno je potpuno razumevanje kliničkih i patoloških karakteristika i sveobuhvatno razmatranje da bi se mogla napraviti prikladna diferencijalna dijagnoza.

1.6.4. Solidna pseudopapilarna neoplazma (SPN)

SPN (Frantz-ov ili Frantz-Gruberov tumor) se javlja kod mlađih žena, starosne dobi između 15 i 35 godina. Lokalizovan je u glavi i telu pankreasa, i poseduje nizak maligni potencijal tj. uglavnom je benignog karaktera. Predstavlja manje od 1% svih tumora pankreasa i oko 11,5% cističnih tumora. Najčešće se na dijagnostici prikazuje kao pseudokapsula u kojoj se nalaze kalcifikacije.

Najčešći simptomi su iznenadni bol u epigastrijumu (zbog krvarenja u tumoru) ili oni povezani sa kompresijom susednih organa. Još ne postoje faktori prognoze koji bi mogli da pomognu u razlikovanju SPN sa ili bez malignog potencijala. Stoga je potrebno da sve pacijente sa SNP podvrgnuti kompletnom hirurškom resekcijom.

1.6.5. Cistična pankreasna endokrina neoplazma (PEN)

PEN je cistična ili semisolidna hipervaskularna lezija pankreasa sa brojnim varijacijama u građi. Maligni potencijal zavisi od veličine tumora i mitotičke aktivnosti. Zbog nemogućnosti postavljanja adekvatne preoperativne dijagnoze, kao i mogućnost maligne alteracije savetuje se resekcija ovih tipova tumora.

2. CILJEVI

U ovom istraživanju postavljeni su sledeći ciljevi:

- 1) Proceniti uloge i mogućnosti savremenih radioloških dijagnostičkih procedura u pravilnoj preoperativnoj dijagnostici mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa (MCN) i njihovom razlikovanju od drugih vrsta cističnih neoplazmi pankreasa
- 2) Proceniti korelacije preoperativne simptomatologije sa veličinom i lokalizacijom mucinoznih cističnih tumora pankreasa
- 3) Utvrditi pravilan izbor operativne procedure na pankreasu u odnosu na lokalizaciju i veličinu mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa

3. METODE

Ispitivanje je izvršeno na kohorti pacijenata u periodu od 1. januara 1983. do 1. septembra 2015. godine. U ovu multicentričnu studiju uključeni su svi konsekutivni bolesnici operisani od cističnih tumora pankreasa na Klinici za digestivnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije i Kliničko Bolničkom Centru „Bežanijska Kosa” u Beogradu. Izvor podataka je bila medicinska dokumentacija ispitanika.

Kriterijumi uključenja ispitanika u istraživanje su bili:

- preoperativno postavljena dijagnoza cističnog tumora pankreasa i
- postoperativno utvrđena dijagnoza cističnog tumora pankreasa na osnovu histopatološke analize hirurški uzetog materijala (biopsija ili resekcioni preparat), a sa dijagnozama MCN pankreasa, SCN pankreasa, IPMN *main duct* i *branch duct* tipa i solidnog pseudopapilarnog tumora pankreasa.

U istraživanje nisu uključeni ispitanici sa:

- preoperativnom dijagnozom cističnih promena na pankreasu ne-neoplastične etiologije, kao što su pseudociste pankreasa ili peripankreasne kolekcije u sklopu akutnog ili hroničnog pankreatitisa i
- pacijenti sa drugim neoplastičnim procesima na pankreasu, kao što su adenokarcinom ili pankreasni neuroendokrini tumori, kao i bolesnici koji nisu operisani.

3.1. Izvori podataka

Izvor podataka je bila medicinska dokumentacija (istorija bolesti i operativni protokoli), koja je poslužila za dobijanje sledećih varijabli:

- a) Sociodemografske osobine ispitanika (pol, godine starosti)
- b) Preoperativni simptomi i znaci (bol u epigastrijumu, gubitak u telesnoj težini, mučnina, povraćanje, dijareja, melena)
- c) Laboratorijski testovi (vrednosti serumske amilaze)
- d) Lokalizacija cističnog tumora pankreasa (glava, telo i rep pankreasa)
- e) Osobine cističnog tumora pankreasa (veličina tumora izražena u mm, mogućnost palpiranja)
- f) Sprovedena preoperativna dijagnostika
- g) Preciznost u postavljanju ispravne preoperativne dijagnoze primenom savremenih dijagnostičkih protokola
- h) Tip izvedene operativne procedure
- i) Komplikacije nakon sprovedene operacije (trombocitopenija, pankreasna fistula, subfrenični apsces, smrtni ishod)
- j) Dugoročni rezultati

3.2. Varijable

Na osnovnu kriterijuma za uključivanje i isključivanje ispitanika u istraživanje, zavisna varijabla, bila je histopatološka potvrda dobijena hirurškom biopsijom ili analizom resekcionog preparata.

Kao nezavisne varijable, praćene su vrste i rezultati primenjene preoperativne dijagnostičke procedure koje su se tokom godina od početka analize serije menjale usled uvođenja i šire primene modernih tehnika (ultrasonografija abdomena, kompjuterizovana tomografija abdomena – CT i MS/MDCT, nuklearna magnetna rezonanca i endoskopska ultrasonografija sa ili bez aspiracione biopsije iglom). Nalazi su reevaluirani od strane radiologa i hirurga u smislu procene lezije u odnosu na lokalizaciju, veličinu i posebne radiološke karakteristike (izgled i debljina zida ciste, zadebljanja i izraštaji na zidu, karakteristike sadržaja ciste). Na osnovu reevaluacije donošena je odluka o korelaciji preoperativne dijagnoze sa histopatološkom nalazom. Histopatološki nalaz je gradiran u tri stadijuma kao netačna, sugestivna za nalaz i tačna. Takođe su analizirane i preoperativna simptomatologija i vrsta primenjene operativne procedure, njena adekvatnost u odnosu na dijagnozu i postoperativni ishod u smislu hirurških i drugih komplikacija i dužine postoperativne hospitalizacije. Kao pridružene varijable analizirane su demografske karakteristike ispitanika.

3.3. Odobrenje Etičkog komiteta

Svi ispitanici koji su uključeni u istraživanje bili su upoznati sa protokolom ispitivanja i dali su svoj pristanak za uključivanje u istraživanje.

Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na sednici 28.12.2015. godine konstatovao da je istraživanje „Određivanje optimalnog dijagnostičkog i operativnog pristupa u lečenju mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa“ u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, te je dato odobrenje za njegovo sprovođenje rešenjem broj 29/XII-12.

3.4. Statistička analiza

Analiza podataka je izvršena adekvatnim matematičko – statističkim metodama primerenim tipu i vrsti podataka. Za opisivanje ispitivane populacije od deskriptivne statistike korišćene su: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi, procenti. Poređenje ispitivanih varijabli između grupa izvršena je parametarskim t-testom i Hi-kvadrat test (χ^2) u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara. Ovi statistički testovi su potvrđivali značajnu razliku za verovatnoću nulte hipoteze na nivou od 0.05. Sve varijable koje su se pokazale značajnim su uvrštene u multivarijantni logistički regresioni model sa pogrešnom preoperativnom dijagnozom kao ishodnom varijablom.

Svi statistički proračuni urađeni su pomoću komercijalnog, standardnog programskog paketa SPSS verzije 20 (SPSS Inc., IBM, Chicago, USA) , a grafičko i tabelarno prikazivanje u programu Microsoft Office 2019 (Microsoft, USA).

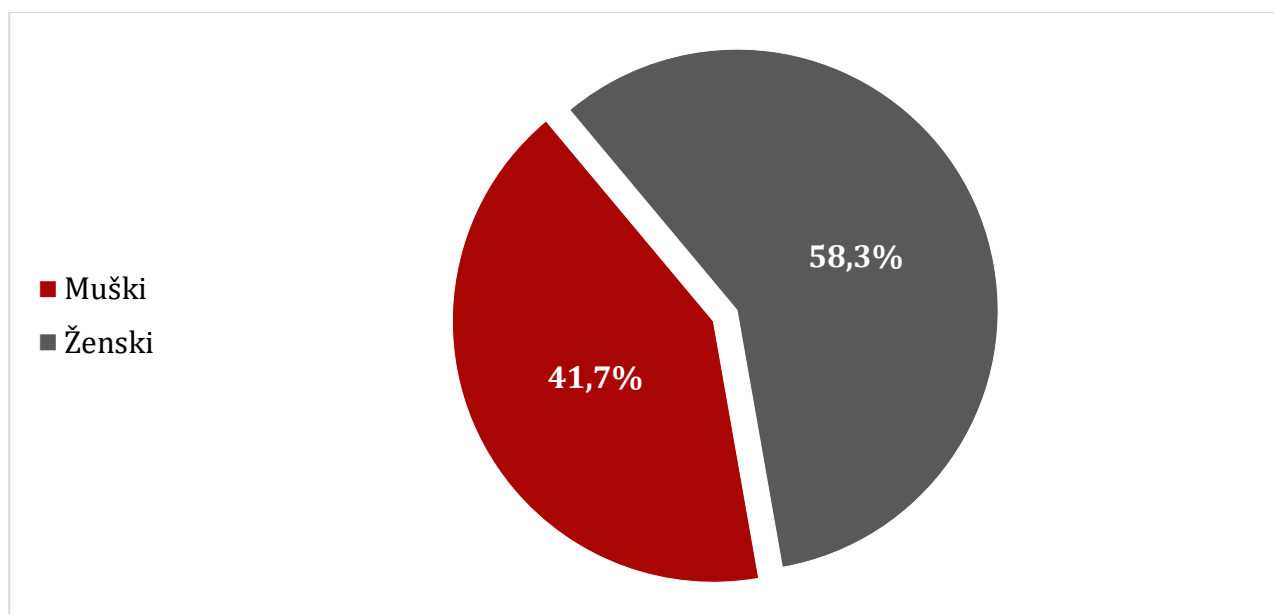
4. REZULTATI

4.1. Socijalno - demografske karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 132 pacijenta, od čega je 77 (58,3%) bilo ženskog pola, a 55 (41,7%) muškog pola. Prosečna starost bila je $53,77 \pm 12,92$ godina. Kroz tri decenije istraživanja, najviše pacijenata je bilo u poslednjoj - 40,9%, dok je u prve dve decenije bilo 25,8% odnosno 33,3%. Socijalno-demografske karakteristike prikazane su u Tabeli 4 i na Grafikonu 2.

Tabela 4. Socijalno-demografske karakteristike pacijenata

KARAKTERISTIKA	MUŠKI - N (%)	ŽENSKI - N (%)
Pol	55 (41,7)	77 (58,3)
Starost ($X \pm SD$) u godinama		$53,77 \pm 12,92$



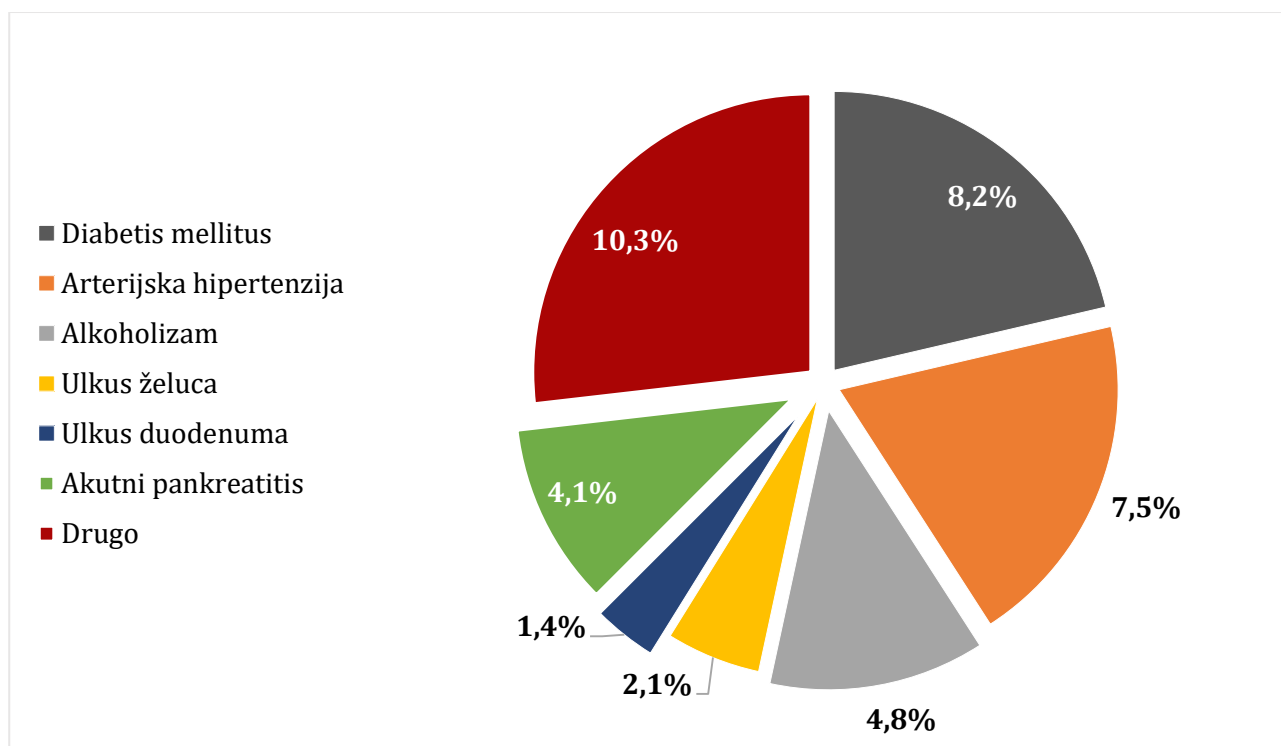
Grafikon 2. Socijalno-demografske karakteristike pacijenata

4.2. Kliničke karakteristike bolesti

Najčešći komorbiditet kod pacijenata u ovom istraživanju bio je dijabetes melitus, zastupljen u 12 slučajeva (8,2%), a potom arterijska hipertenzija zastupljena kod 11 pacijenata (7,5%). Učestalost zabeleženih komorbiditeta je prikazana u Tabeli 5 i na Grafikonu 3.

Tabela 5. Komorbiditeti

KOMORBIDITET	DA – N (%)	NE – N (%)
Diabetes mellitus	12 (8,2)	134 (91,8)
Arterijska hipertenzija	11 (7,5)	135 (92,5)
Alkoholizam	7 (4,8)	139 (95,2)
Ulkus želuca	3 (2,1)	143 (97,9)
Ulkus duodenuma	2 (1,4)	144 (98,6)
Akutni pankreatitis	6 (4,1)	140 (95,9)
Drugo	15 (10,3)	131 (89,7)

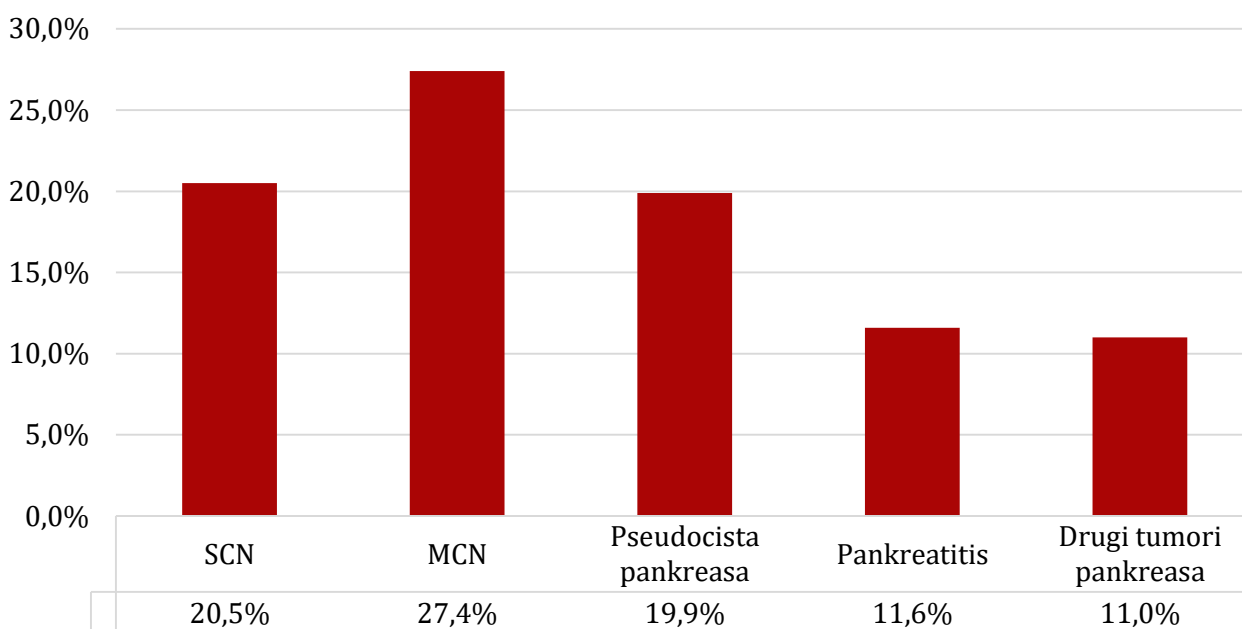


Grafikon 3. Komorbiditeti

Najčešća preoperativna dijagnoza bila je mucinozni cistični tumor pankreasa, kod više od četvrtine pacijenata (40 pacijenata, 27,4%) (Tabela 6 i Grafikon 4).

Tabela 6. Preoperativne dijagnoze

PREOPERATIVNE DIJAGNOZE	N (%)
SCN	30 (20,5)
MCN	40 (27,4)
Pseudocista pankreasa	29 (19,9)
Pankreatitis	17 (11,6)
Drugi tumori pankreasa	16 (11,0)



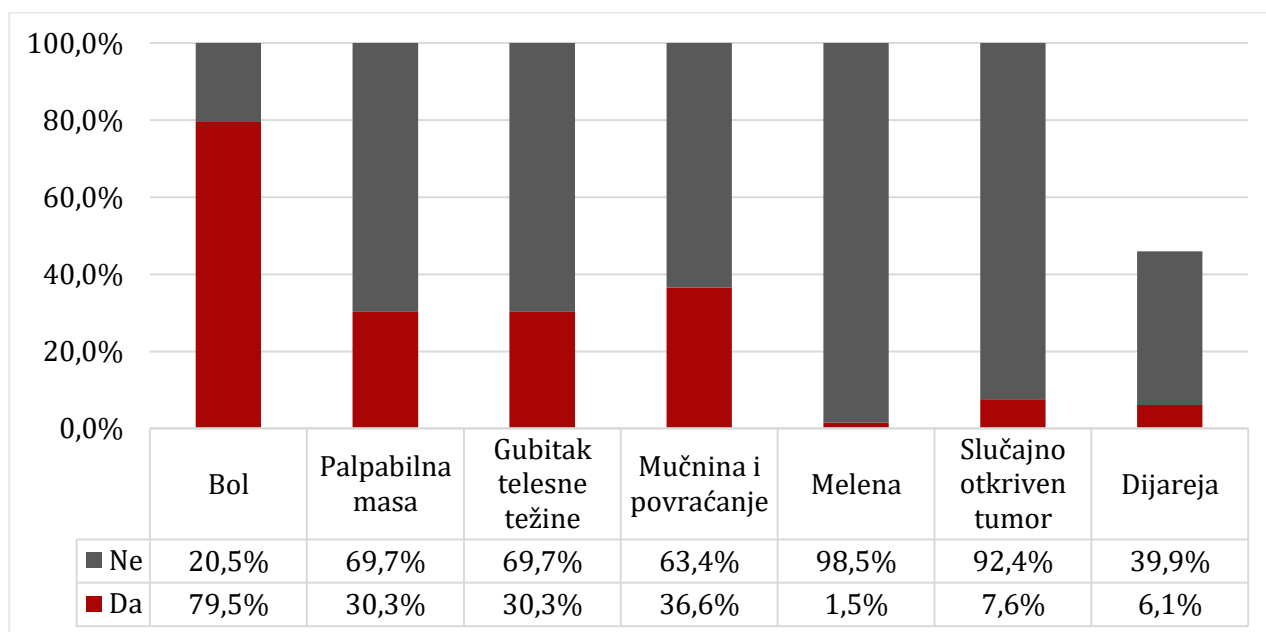
Grafikon 4. Preoperativne dijagnoze

Prosečan dijametar cističnih tumora pankreasa u našem istraživanju bio je $76,82 \pm 36,66$ mm. Prosečna dužina trajanja simptoma bila je nešto manja od pet meseci, odnosno, $4,82 \pm 4,26$ meseci.

Bol je bio prisutan kod skoro četiri petine pacijenata (105 pacijenata, 79,5%), a palpabilna masa i gubitak u telesnoj masi kod po 20 (30,3%) pacijenata. Anamnestički podaci o simptomima prikazani su u Tabeli 7 i na Grafikonu 5.

Tabela 7. Simptomi

SIMPTOM	DA - N (%)	NE - N (%)
Bol	105 (79,5)	27 (20,5)
Palpabilna masa	20 (30,3)	46 (69,7)
Gubitak telesne mase	20 (30,3)	46 (69,7)
Mučnina / povraćanje	48 (36,6)	83 (63,4)
Melena	1 (1,5)	65 (98,5)
Slučajno otkriven tumor	5 (7,6)	61 (92,4)
Dijareja	4 (6,1)	62 (93,9)



Grafikon 5. Simptomi

Uočena je pozitivna korelacija između dijametra cističnog tumora pankreasa i prisustva palpabilne mase na pregledu ($r=0,701$, $p<0,001$), kao i akutnog pankreatitisa ($r=0,193$, $p=0,026$), dok je negativna korelacija zabeležena između dijametra i gubitka u telesnoj masi ($r = 0,219$, $p = 0,012$), tj. postojanja hroničnog pankreatitisa ($r=0,211$, $p=0,015$). Statistička značajnost postojala je samo u pogledu palpabilne mase (Tabela 8).

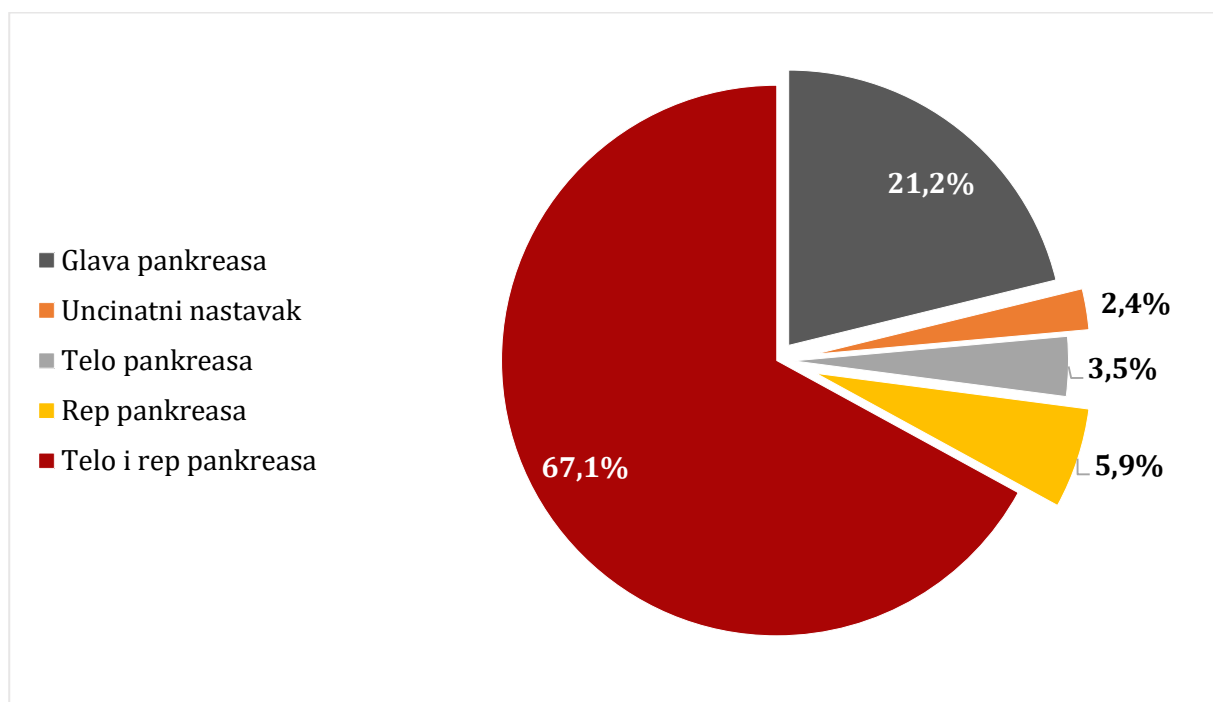
Tabela 8. Korelacije između dijametra cističnog tumora i simptoma preoperativno

KOMORBIDITET	R	p - vrednost
Bol	0.098	0.263
Palpabilna masa	0.701	< 0.001
Gubitak telesne mase	- 0.219	0.012
Mučnina / povraćanje	- 0.021	0.810
Melena	- 0.131	0.296
Slučajno otkriven tumor	- 0.210	0.091
Dijareja	0.102	0.415
Akutni pankreatitis	0.193	0.026
Hronični pankreatitis	- 0.211	0.015

Kod više od dve trećine pacijenata je cistični tumor pankreasa bio lokalizovan u telu i repu pankreasa, kod njih 57 (67,1%), a u glavi pankreasa kod njih osamnaestoro (21,2%). Učestalost različitih lokalizacija cističnih tumora pankreasa u našem istraživanju prikazana je u Tabeli 9 i na Grafikonu 6.

Tabela 9. Lokalizacije cističnih tumora pankreasa

LOKALIZACIJA	N (%)
Glava pankreasa	18 (21,2)
Uncinatni nastavak	2 (2,4)
Telo pankreasa	3 (3,5)
Rep pankreasa	5 (5,9)
Telo i rep pankreasa	57 (67,1)

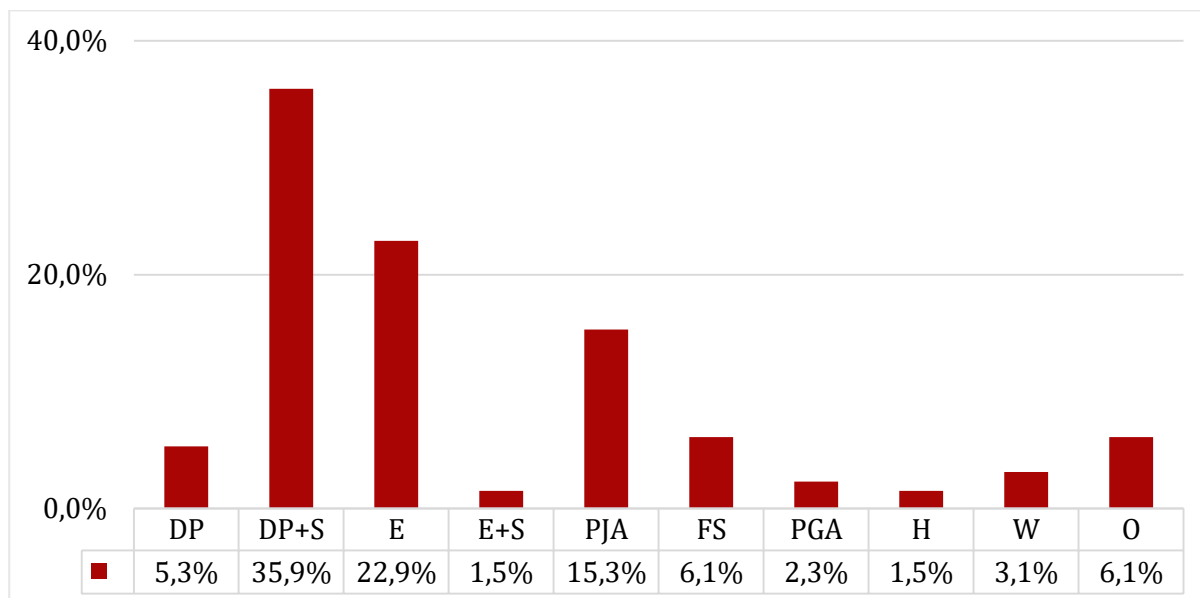


Grafikon 6. Lokalizacije cističnih tumora pankreasa

Najčešći tip operacije bio je distalna pankreatektomija sa splenektomijom, rađena kod 35,9% pacijenata praćena sa ekscizijom (22,9%) i pankreatikojejuno anastomozom (15,3%). Učestalost različitih vrsta operacija predstavljena je u Tabeli 10 i na Grafikonu 7.

Tabela 10. Učestalost tipa operacije

VRSTA OPERACIJE	N (%)
Distalna pankreatektomija	7 (5,3)
Distalna pankreatektomija sa splenektomijom	47 (35,9)
Ekscizija	30 (22,9)
Ekscizija i splenektomija	2 (1,5)
Pankreatikojejuno anastomoza	20 (15,3)
Frey Smith	8 (6,1)
PGA	3 (2,3)
Holecistektomija	2 (1,5)
Whipple	4 (3,1)
Ostalo	8 (6,1)



Grafikon 7. Učestalost tipa operacije

DP = Distalna pankreatektomija

DP+S = Distalna pankreatektomija i splenektomija

E = Ekscizija

E+S = Ekscizija i splenektomija

O = Ostalo

PJA = Pankreatikojejuno anastomoza

FR = Frey-Smith

H = Holecistektomija

W= Whipple

Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti različitih operativnih procedura u odnosu na lokalizaciju cističnih tumora pankreasa, $p = 0.007$ (Tabela 11). Kod 60,7% pacijenata kod kojih je cistični tumor pankreasa bio lokalizovan u telu i repu pankreasa je urađena distalna pankreatektomija sa splenektomijom.

Tabela 11. Razlike u učestalosti operativnih procedura u odnosu na lokalizaciju cističnog tumora pankreasa

VRSTA OPERACIJE	GP¹	UN²	TP³	RP⁴	TRP⁵
Distalna pankreatektomija	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (8,9)
Distalna pankreatektomija sa splenektomijom	2 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)	4 (80,0)	34 (60,7)
Ekscizija	8 (44,4)	2 (100,0)	2 (66,7)	0 (0)	13 (23,2)
Ekscizija i splenektomija	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	1 (1,8)
Holecistektomija	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Whipple	4 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ostalo	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5,4)
p = 0,007					

¹ Glava pankreasa

⁴ Rep pankreasa

²Uncinatni nastavak pankreasa

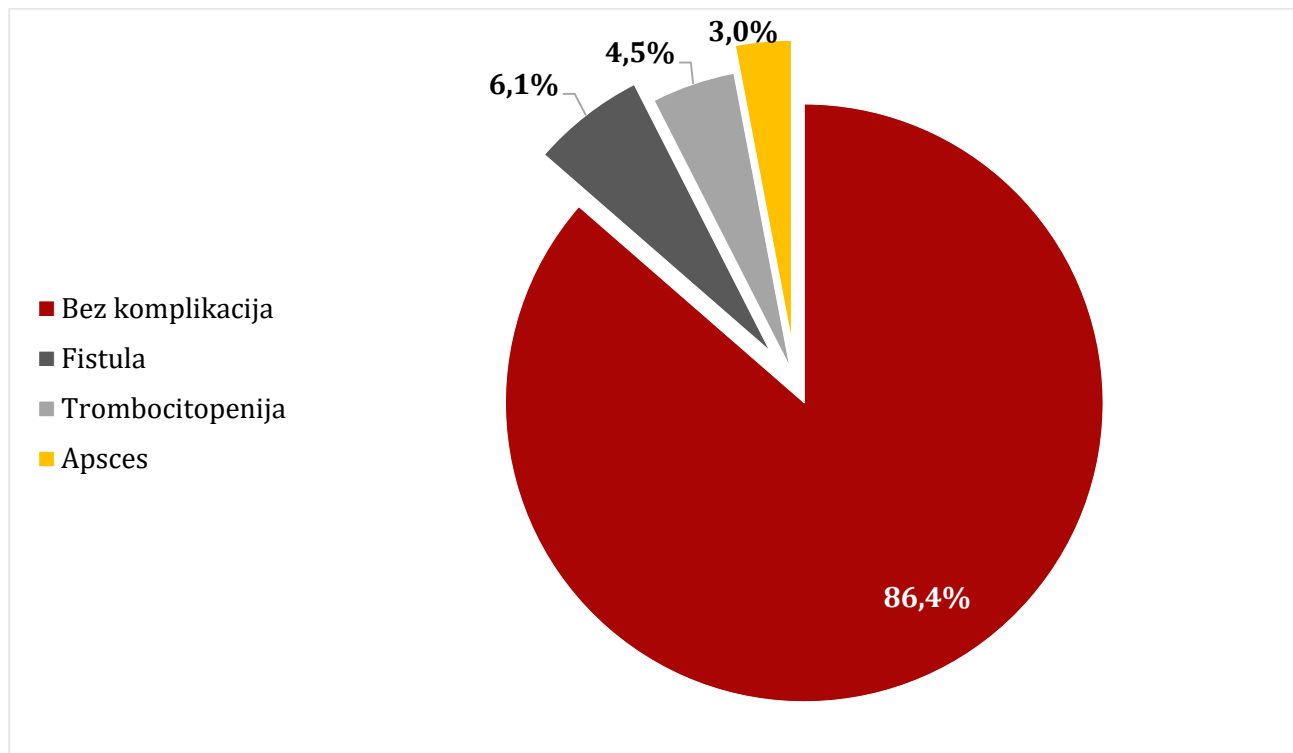
⁵ Telo i rep pankreasa

³ Telo pankreasa

Komplikacije nije imalo 114 ispitanika (86,4%), dok je preostalih 18 (13,6%) razvilo komplikaciju. Učestalost i tip postoperativnih komplikacija prikazana je u Tabeli 12 i na Grafikonu 8.

Tabela 12. Postoperativne komplikacije

KOMPLIKACIJA	N (%)
Bez komplikacija	114 (86,4)
Fistula	8 (6,1)
Trombocitopenija	6 (4,5)
Apsces	4 (3,0)



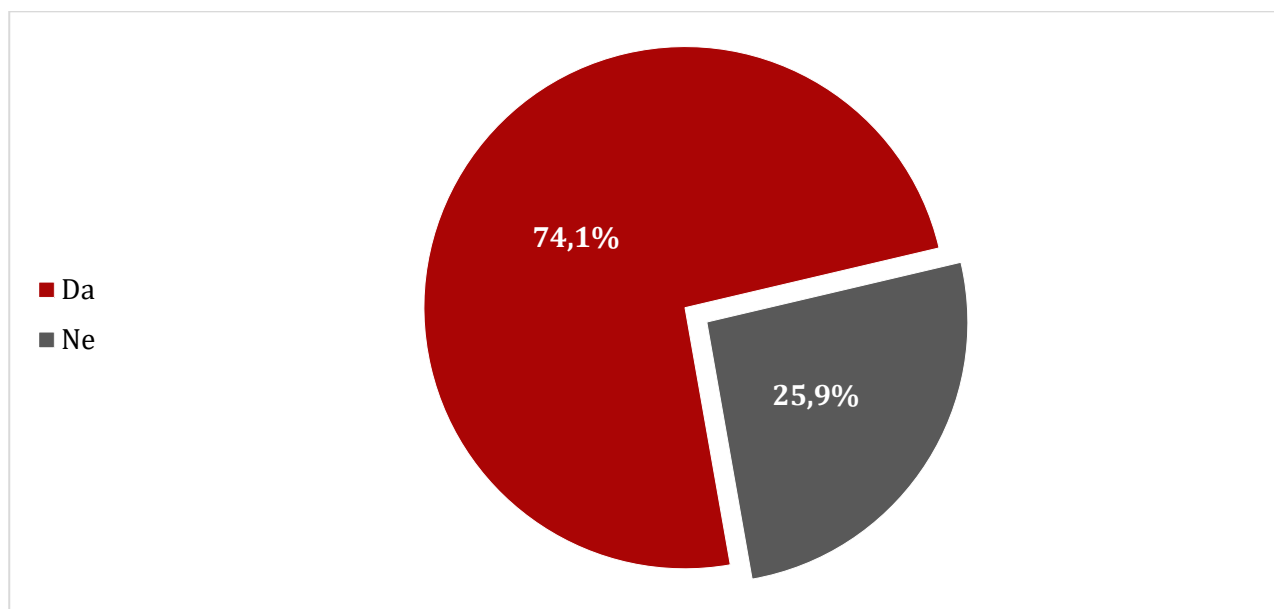
Grafikon 8. Postoperativne komplikacije

4.3. Razlike između pacijenata sa tačnom i bez tačne preoperativne dijagnoze

Kod skoro tri četvrtine pacijenata (63 pacijenta, 74,1%) preoperativna dijagnoza je potvrđena i nakon operacije, dok je kod njih 22 (25,9%) postoperativno utvrđeno postojanje druge dijagnoze u odnosu na preoperativnu. Učestalost tačne preoperativne dijagnoze prikazana je u Tabeli 13 i na Grafikonu 9.

Tabela 13. Učestalost tačne preoperativne dijagnoze

TAČNA PREOPERATIVNA DIJAGNOZA	N (%)
Da	63 (74,1)
Ne	22 (25,9)



Grafikon 9. Učestalost tačne preoperativne dijagnoze

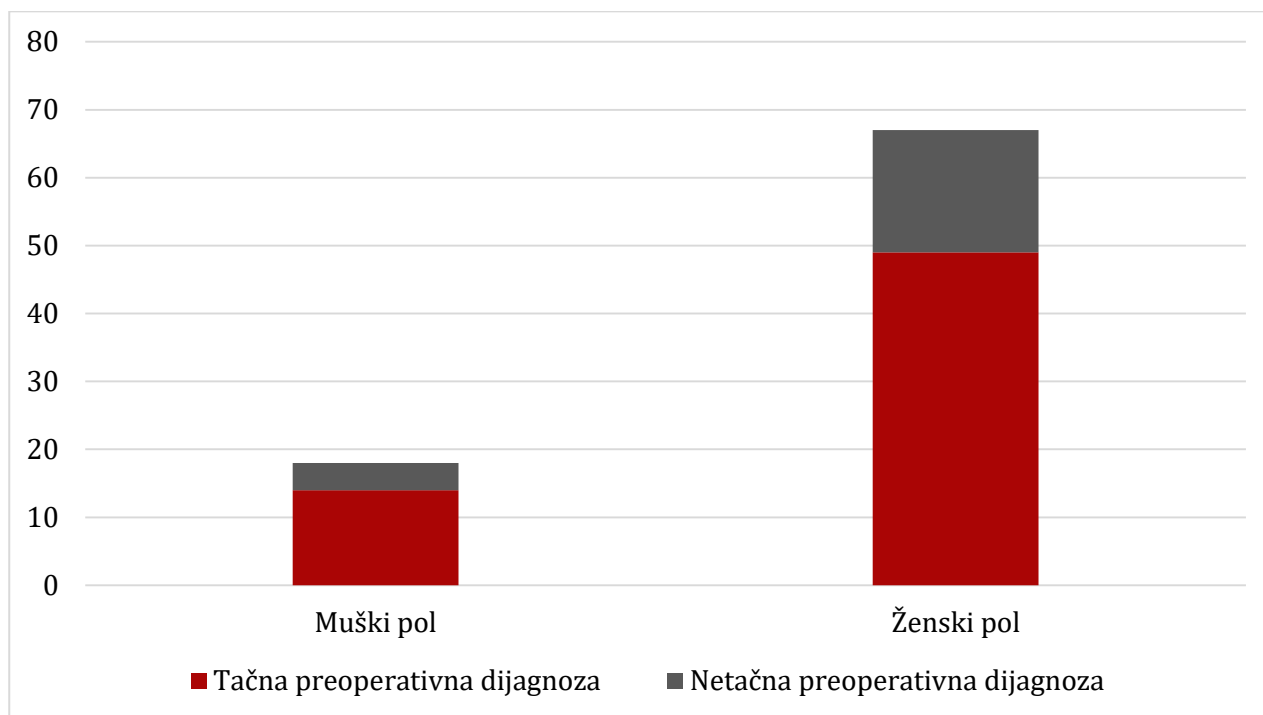
Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti tačne preoperativne dijagnoze između polova, kako ni u prosečnoj starosti pacijenata sa tačnom i netačnom preoperativnom dijagnozom. Razlike u socijalnim karakteristikama između pacijenata sa tačnom i bez tačne preoperativne dijagnoze prikazane su u Tabeli 14 i na Grafikonu 10.

Tabela 14. Razlike u socijalnim karakteristikama između pacijenata sa tačnom i bez tačne preoperativne dijagnoze

KARAKTERISTIKA	TPD* - N (%)	NPD** - N (%)	p-vrednost	
Pol	Muški	14 (22,2)	4 (18,2)	0,690
	Ženski	49 (77,8)	18 (81,8)	
Starost (X±SD) u godinama	60,89±16,71	50,00±25,46	0,087	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza



Grafikon 10. Razlike u socijalnim karakteristikama između pacijenata sa tačnom i bez tačne preoperativne dijagnoze

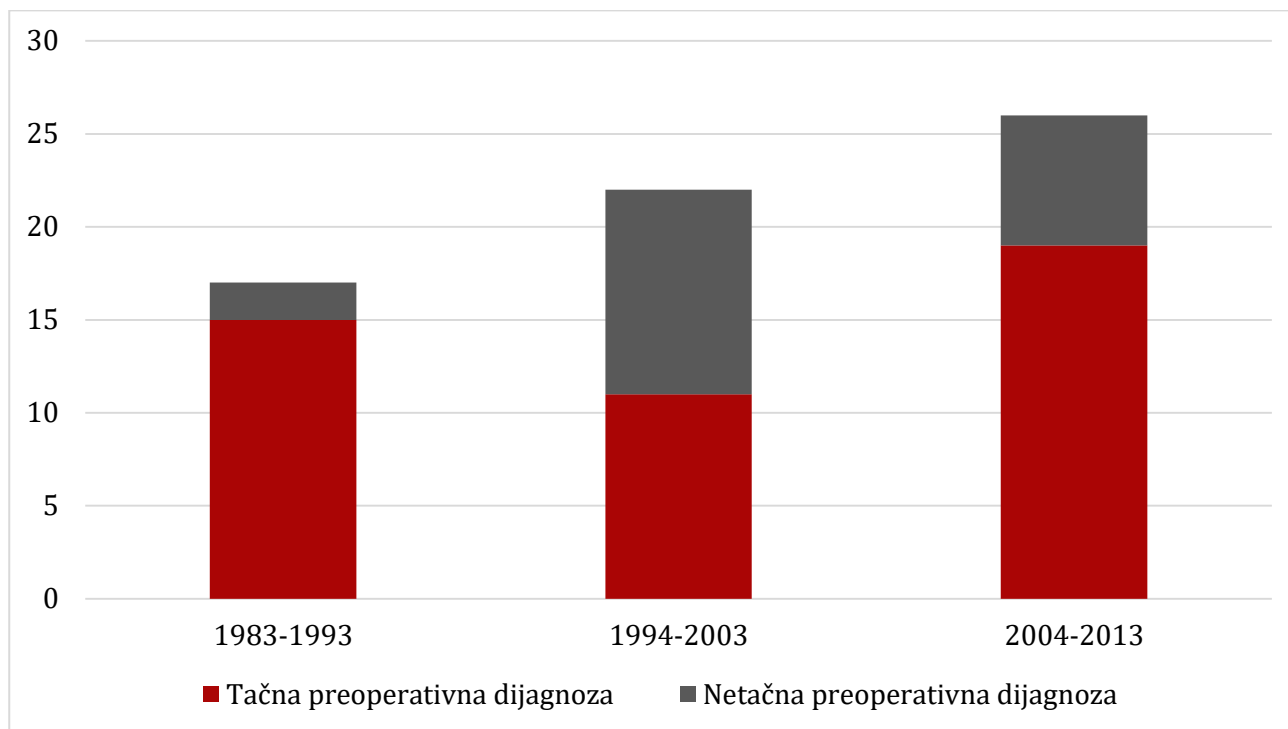
Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti tačne i netačne preoperativne dijagnoze u različitim decenijama tokom trajanja istraživanja. Razlike u učestalosti tačne i netačne preoperativne dijagnoze u različitim decenijama prikazane su u Tabeli 15 i na Grafikonu 11.

Tabela 15. Razlike u učestalosti tačne i netačne preoperativne dijagnoze u različitim periodima

PERIOD	TPD* - N (%)	NPD** - N (%)	p-vrednost
1983-1993	15 (33,3)	2 (10,0)	
1994-2003	11 (24,4)	11 (55,0)	0,032
2004-2013	19 (42,2)	7 (35,0)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza



Grafikon 11. Razlike u učestalosti tačne i netačne preoperativne dijagnoze u različitim periodima

Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti različitih komorbiditeta između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Razlike u učestalosti komorbiditeta između pacijenata sa tačnom i pacijenata bez tačne preoperativne dijagnoze prikazane su u Tabeli 16.

Tabela 16. Razlike u komorbiditetima između pacijenata sa tačnom i pacijenata bez tačne preoperativne dijagnoze

KOMORBIDITET		TPD * - N (%)	NPD ** - N (%)	p-vrednost
Diabetes mellitus	Da	3 (4,8)	1 (4,5)	0,967
	Ne	60 (95,2)	21 (95,5)	
Arterijska hipertenzija	Da	5 (7,9)	0 (0)	0,173
	Ne	58 (92,1)	22 (100,0)	
Alkoholizam	Da	0 (0)	0(0)	/
	Ne	63 (100,0)	22 (100,0)	
Ulkus želuca	Da	1 (1,6)	1 (4,5)	0,431
	Ne	62 (98,4)	21 (95,5)	
Ulkus duodenuma	Da	1 (1,6)	0 (0)	0,552
	Ne	62 (98,4)	22 (100,0)	
Akutni pankreatitis	Da	1 (1,6)	0 (0)	0,552
	Ne	62 (98,4)	22 (100,0)	
Drugo	Da	8 (12,7)	0 (0)	0,079
	Ne	55 (87,3)	22 (100,0)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza

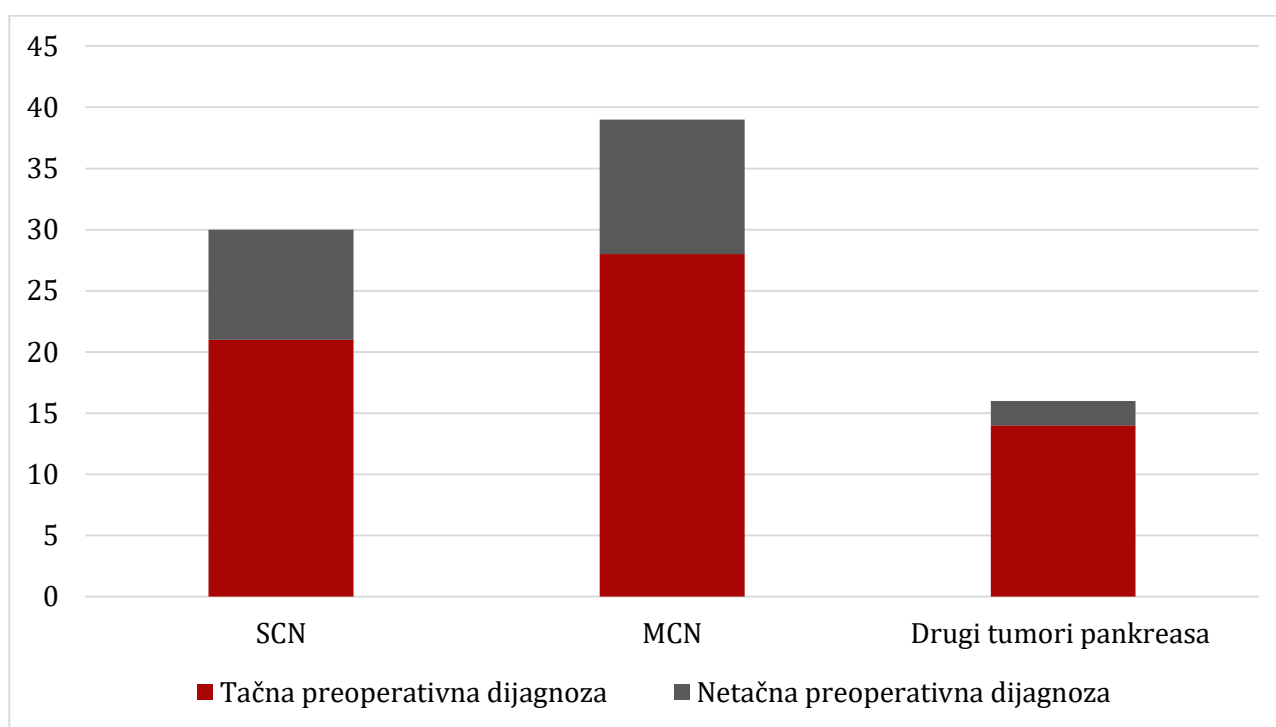
Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti različitih preoperativnih dijagnoza između onih sa tačnom i onih sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Učestalost različitih preoperativnih dijagnoza u obe grupe pacijenata prikazana je u Tabeli 17 i na Grafikonu 12.

Tabela 17. Učestalost različitih preoperativnih dijagnoza kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

PREOPERATIVNA DIJAGNOZA	TPD * - N (%)	NPD ** - N (%)	p-vrednost
SCN	21 (33,3)	9 (40,9)	0,393
MCN	28 (44,4)	11 (50,0)	
Drugi tumori pankreasa	14 (22,2)	2 (9,1)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza



Grafikon 12. Učestalost različitih dijagnoza kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

Nije uočena statistički značajna razlika u dijametri cističnog tumora pankreasa između grupe sa tačnom i grupe sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Prosečan diameter cističnih tumora pankreasa u obe grupe prikazan je u Tabeli 18.

Tabela 18. Prosečan diameter cističnih tumora pankreasa kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

KARAKTERISTIKA	TPD * - X±SD	NPD ** - X±SD	p-vrednost
Dijametar (mm)	85,00±36,94	60,00±0,00	0,465

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza

Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti nalaza palpabilne mase u abdomenu između pacijenata sa tačnom i pacijenata bez tačne preoperativne dijagnoze (20% nasuprot 50%, p=0,014), kao i u učestalosti pojave mučnine i povraćanja (29% kod pacijenata sa tačnom i 59,1% kod pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom, p=0,012). Razlike u učestalosti različitih simptoma između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom prikazane su u Tabeli 19.

Tabela 19. Razlike u učestalosti simptoma

SIMPTOM		TPD * - N (%)	NPD ** - N (%)	p-vrednost
Bol	Da	49 (77,8)	17 (77,3)	0,961
	Ne	14 (22,2)	5 (22,7)	
Palpabilna masa	Da	9 (20,0)	10 (50,0)	0,014
	Ne	36 (80,0)	10 (50,0)	
Gubitak telesne mase	Da	15 (23,8)	5 (22,7)	0,918
	Ne	48 (76,2)	17 (77,3)	
Mučnina / povraćanje	Da	18 (29,0)	13 (59,1)	0,012
	Ne	44 (71,0)	9 (40,9)	
Melena	Da	1 (2,2)	0 (0)	0,502
	Ne	44 (97,8)	20 (100,0)	
Slučajno otkriven tumor	Da	5 (11,1)	0 (0)	0,121
	Ne	40 (88,9)	20 (100,0)	
Dijareja	Da	3 (6,7)	1 (5,0)	0,796
	Ne	42 (93,3)	19 (95,0)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza

Nije uočena statistički značajna razlika u prosečnoj dužini trajanja simptoma između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Prosečno trajanje simptoma kod pacijenata iz obe grupe prikazano je u Tabeli 20.

Tabela 20. Prosečno trajanje simptoma kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

KARAKTERISTIKA	TPD * - X±SD	NPD ** - X±SD	p-vrednost
Trajanje simptoma (meseći)	5,11±2,99	4,50±2,12	0,612

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza

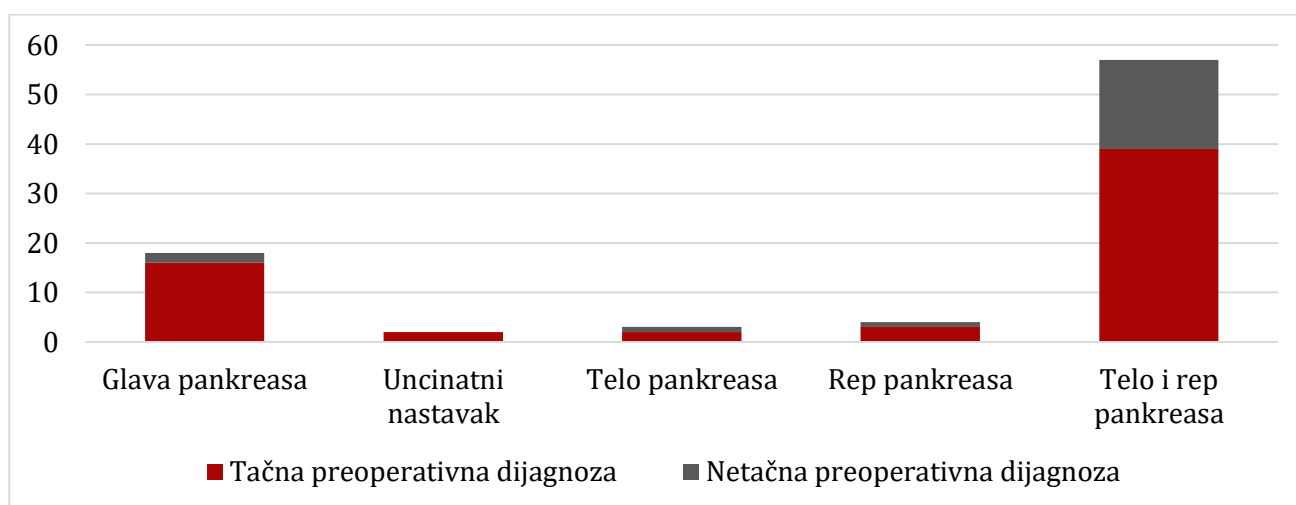
Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti različitih lokalizacija cističnih tumora pankreasa između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Učestalost različitih lokalizacija cističnih tumora pankreasa kod pacijenata u obe grupe prikazana je u Tabeli 21 i na Grafikonu 13.

Tabela 21. Učestalost različitih lokalizacija cističnih tumora pankreasa kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

LOKALIZACIJA	TPD * - N (%)	NPD ** - N (%)	p-vrednost
Glava pankreasa	16 (25,8)	2 (9,1)	0,439
Uncinatni nastavak	2 (3,2)	0 (0)	
Telo pankreasa	2 (3,2)	1 (4,5)	
Rep pankreasa	3 (4,8)	1 (4,5)	
Telo i rep pankreasa	39 (62,9)	18 (81,8)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza



Grafikon 13. Učestalost različitih lokalizacija cističnih tumora pankreasa kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

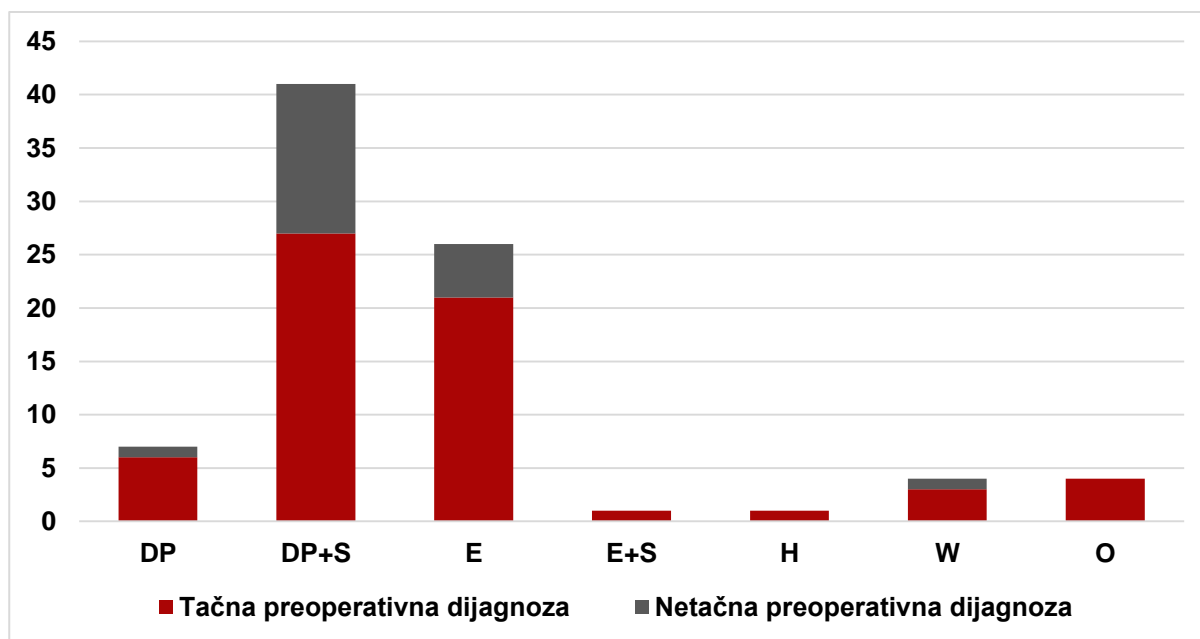
Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti različitih vrsta operacije između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Razlike u učestalosti vrsta operacije između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom prikazane su u Tabeli 22 i na Grafikonu 14.

Tabela 22. Učestalost vrsta operacija cističnih tumora pankreasa kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

VRSTA OPERACIJE	TPD * - N (%)	NPD ** - N (%)	p-vrednost
Distalna pankreatektomija	6 (9,5)	1 (4,8)	0,580
Distalna pankreatektomija sa splenektomijom	27 (42,9)	14 (66,7)	
Ekscizija	21 (33,3)	5 (23,8)	
Ekscizija i splenektomija	1 (1,6)	0 (0)	
Holecistektomija	1 (1,6)	0 (0)	
Whipple	3 (4,8)	1 (4,8)	
Ostalo	4 (6,3)	0 (0)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza



Grafikon 14. Učestalost različitih lokalizacija cističnih tumora pankreasa kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

DP = Distalna pankreatektomija

DP+S = Distalna pankreatektomija sa splenektomijom

H = Holecistektomija

O = Ostalo

E = Ekscizija

E+S = Ekscizija i splenektomija

W = Whipple

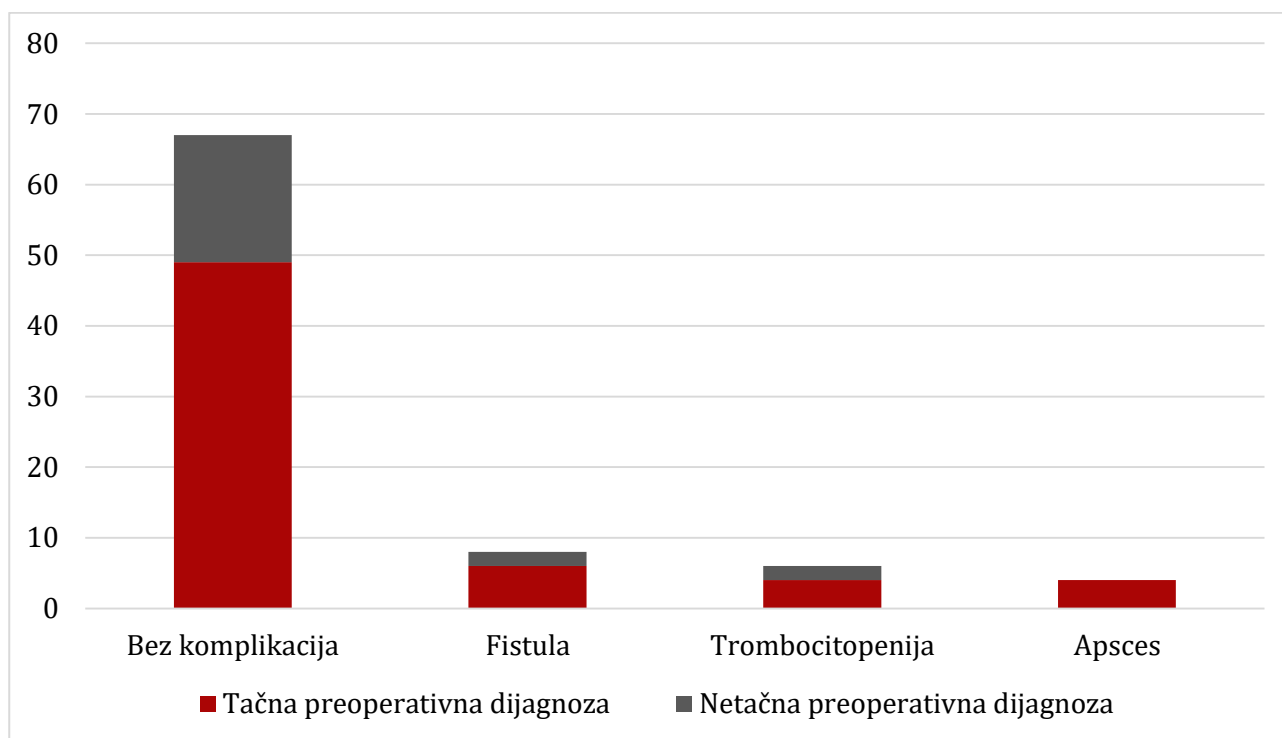
Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti komplikacija između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom. Razlike u učestalosti postoperativnih komplikacija između pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom prikazane su u Tabeli 23 i na Grafikonu 15.

Tabela 23. Učestalost postoperativnih komplikacija kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

VRSTA OPERACIJE	TPD * - N (%)	NPD ** - N (%)	p-vrednost
Bez komplikacija	49 (77,8)	18 (81,8)	0,658
Fistula	6 (9,5)	2 (9,1)	
Trombocitopenija	4 (6,3)	2 (9,1)	
Apsces	4 (6,3)	0 (0)	

* Tačna preoperativna dijagnoza

** Netačna preoperativna dijagnoza



Grafikon 15. Učestalost postoperativnih komplikacija kod pacijenata sa tačnom i pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom

Logistička regresiona analiza sa tačnom preoperativnim dijagnozom kao ishodnom varijablom je pokazala da su pacijenti bez palpabilne mase na pregledu imali 6,97 puta veću verovatnoću za tačnu preoperativnu dijagnozu (95% CI: 1,46-33,29), a pacijenti bez mučnine/povraćanja su imali 16,27 puta veću verovatnoću za tačnu preoperativnu dijagnozu (95% CI: 3,18-86,83). Logistička regresiona analiza sa tačnom preoperativnom dijagnozom kao ishodnom varijablom prikazana je u Tabeli 24.

Tabela 24. Logistička regresiona analiza sa tačno preoperativnom dijagnozom kao ishodnom varijablom

KARAKTERISTIKA		OR (95% CI)
Period	1983-1993	1.0 referentna kategorija
	1994-2003	0,11 (0,01-0,72)
	2004-2013	0,46 (0,07-3,18)
Palpabilna masa	Da	1.0 referentna kategorija
	Ne	6,97 (1,46-33,29)
Mučnina / povraćanje	Da	1.0 referentna kategorija
	Ne	16,27 (3,18-86,83)

5. DISKUSIJA

Danas se cistične lezije pankreasa mnogo češće otkrivaju zahvaljujući modernim imidžing metodama (71). Iako MCN i SCN predstavljaju do 60% svih cističnih lezija pankreasa, ipak se javljaju manjom učestalošću od solidnih lezija (11,72,73).

Naše istraživanje je sprovedeno na Klinici za digestivnu hirurgiju UKCS u periodu od 1983. godine do 2015. godine, u koje je bilo uključeno 132 pacijenta operativno lečenih zbog SCN i MCN. Dve trećine ispitanika su bile žene. Pacijenti su bili srednje životne dobi, što se poklapa i sa starosnim dobom ispitanika u najvećem brojem dosadašnjih ispitivanja.

Poznato je da se MCN u 90% slučajeva javljaju kod žena (11,74). U našem istraživanju ženski pol je bio faktor povezan sa malignim potencijalom (75). Istraživanje sprovedeno od strane Gomez i saradnika, koje je uključilo 79 pacijenata starosti od 31 do 92 godine, je takođe prikazalo veću zastupljenost ženskog pola, dok u studiji *Fernandez del-Castillo* i saradnika, koja je obuhvatila 212 pacijenata, nije postojala statistički značajna razlika po polu (76). Određena istraživanja su pokazala da je starost prediktor maligne alteracije, u kojima je visok procenat pacijenata starijih od 70 godina imao histopatološki verifikovan karcinom pankreasa (77,78). U istraživanju Francuskog udruženja hirurga sprovedenom u periodu od 1984. godine do 1996. godine u 73 ustanove, 398 slučajeva cističnih tumora pankreasa ispitivani su bili stariji od 50 godina (79).

Najčešća lokalizacija SCN je u glavi pankreasa, dok se u predelu tela ili repa pankreasa javljaju ređe. MCN se uglavnom lokalizuje u predelu tela i repa, iako se prema pojedinim autorima može naći u glavi pankreasa. U našem istraživanju, najčešća lokalizacija MCN i SCN bila je u predelu i tela i repa pankreasa, što je i očekivano (80), pri čemu je statistički značajna korelacija pomenute lokalizacije pronađena samo u vezi sa MCN. Nasuprot ovom, u studiji Gomez i saradnika cistični tumori su većinom bili lokalizovani u glavi pankreasa, kod 55 od 79 pacijenata, dok je 15 bilo lokalizovano u telu, a 9 u repu pankreasa (75).

U našem istraživanju, prosečna veličine tumora iznosila je $76,82 \pm 36,66$ mm, gde su MCN bili statistički značajno većih dimenzija u odnosu na SCN. Klinički palpabilni tumori bili prisutni kod skoro trećine bolesnika (30,3%), i to na račun MCN. Cistični tumori pankreasa koji su otkriveni kao uzgredan nalaz bili su manjih dimenzija, u proseku 28 mm, dok su kod pacijenata sa simptomima, promene bile prosečne veličine 59 mm. Ovi tumori su ređe bili premaligni i maligni u poređenju sa cistama koje su bile simptomatske. Kod pacijenata starije životne dobi oba pola su bila podjednako zastupljena, veličina promena je bila manja i bile su lokalizovane u glavi pankreasa u odnosu na mlađe ispitanike. Takođe, kod ovih pacijenata uočena je i značajno viša incidenca dijabetesa i drugih neoplazmi, što odgovara zapažanjima i u ranijim studijama (81).

Većina MCN-a se odlikuje sporim rastom i izostankom simptoma (82). U seriji od 212 pacijenata sa cističnim lezijama pankreasa, 36,7% je bilo asimptomatski, a među njima 28% je imalo MCN. Ugrupi pacijenata sa simptomima, 16% je imalo MCN (76). Uprkos tome što su neke lezije bile slučajno otkrivene, primenom radiološke dijagnostike u drugim indikacijama (44,71,83), tipični simptomi bili su abdominalni bol ili nelagodnost u predelu epigastrijuma (60%-90%) ili postojanje palpabilne abdominalne mase (30%-60%) (8,44,45,76,84).

Novija istraživanja su pokazala da se asimptomatske cistične lezije pankreasa registruju kao uzgredan nalaz tokom pregleda genitourinarnog trakta ili bubrega (16%), asimptomatskih porasta u vrednostima testova funkcije jetre LFTs (13%), drugog skrininga (7%), kao i bola u grudima (6%) (85). Najveći broj asimptomatskih cističnih tumora

pankreas je bio postavljen CT-om (77%), dok su druge vizuelizacione metode (UZ, MRI, EUZ) ređe korišćene.

Warshaw i saradnici su u dvanaestogodišnjem periodu pratili grupu od 67 pacijenata sa cističnim tumorima pankreasa, pri čemu su 39% bili asimptomatski. Gotovo polovina tumora je bilo lokalizovano u glavi, a ostatak u telu i repu (11). Prosečna veličina lezije bila je 60mm, pri čemu je najmanja bila 20mm, a najveća 160mm. I u drugim istraživanjima simptomatologija je bila raznovrsna. Opstruktivni ikterus je zabeležen u oko 25-54% slučajeva, dok je pokazano da krvarenje iz želuca, portna hipertenzija i hemobilija mogu biti pokazatelji agresivnog tumora. Opipljiva abdominalna masa je bila prisutna u 25% slučajeva.

Istraživanje *Gomez* i saradnika je pokazala da je medijana veličine cista pankreasa iznosila 30mm, raspona od 5-180mm. Od obuhvaćenih 79 bolesnika, više od polovine je imalo abdominalni bol, trećina gubitak u telesnoj težini, a 17 opstruktivni ikterus. Kod malog broja ispitanika zabeleženi su dijareja, steatoreja i *de novo* dijabetes. Kod 31 bolesnika utvrđeno je postojanje poremećaja funkcije jetre (75). U istraživanju *Fernandez del-Castillo* i saradnika (76), 36,7% bolesnika su bili asimptomatski. Ovi pacijenti su bili starije životne dobi sa cističnim promenama manjih dimenzija, ređe lokalizovanim u glavi pankreasa u poređenju sa pacijentima koji su imali simptome. Bolest je kod više od polovine pacijenta bila praćena simptomima. Najveći broj je imao abdominalni bol, što se slaže i sa rezultatima naše studije, kao i gubitak u telesnoj težini. Skoro petina je imala opstruktivni ikterus. Svega 5% pacijenata je imalo palpabilnu masu, dok je u našem slučaju taj broj bio veći. Nije postojala značajna razlika u polu između dve grupe bolesnika (76).

U našem istraživanju, abdominalni bol je bila najčešća tegoba koje smo zabeležili kod pacijenata sa MCN i SCN. Bol je bio prisutan kod 79.5% pacijenata, pretežno kod obolelih od MCN. Gubitak telesne težine i palpabilnu tumorsku masu imalo je po 20 pacijenata, odnosno 30.3%, pri čemu je ovo bilo u korelaciji sa većim dijametrom lezije. Ostali simptomi prisutni kod naših ispitanika bili su mučnina i povraćanje, kao i dijareja. Trajanje simptoma variralo je između 4 i 8 meseci pre postavljanja dijagnoze. Samo pet pacijenata je bilo asimptomatsko, kod kojih je prilikom rutinskog UZ abdomena postavljena je sumnja na cistični tumor pankreasa.

Glavna diferencijalna dijagnoza MCN je sa SCN, koji se odlikuju niskim vrednostima CEA u sadržaju ciste i mogu biti lokalizovani u svakom delu pankreasa, potom sa pseudocistama, koje obično poseduju nekrotične ostatke unutar šupljine ciste, kao i sa *branch-duct type* IPMN, koji komuniciraju sa duktalnim sistemom pankreasa i posledično imaju povišene vrednosti amilaze unutar cistične tečnosti (7). Takođe, u diferencijalnu dijagnozu ulaze i ne-neoplastične lezije u vidu pseudocista pankreasa. Ne postoji nijedan diskriminišući test, a preoperativna dijagnoza zavisi od različitih kombinacija modela, uključujući kliničke manifestacije, vrednosti tumorskih markera, rezultata imidžing dijagnostike (CT, NMR, PET, EUZ) i analize tečnosti ciste.

Iako pankreatitis može biti prisutan u anamnezi pacijenata sa cističnim lezijama pankreasa, kada se cista javi kod bolesnika sa hroničnim pankreatitisom, najčešće je u pitanju pseudocista (86). S druge strane, kada je pankreatitis javlja se prvi put, detektovana cista može biti tumor, koja uzrokuje nastanak pankreatitisa usled kompresije na izvodni kanal pankreasa (73). Navedeno predstavlja značajan problem, jer je rizik od lečenja cističnih mucinoznih lezija kod pacijenata sa prethodnom istorijom pankreatitisa veći nego obično, sa obično lošom dugoročnom prognozom (87,88). Pravilno uzimanje uzoraka pseudocista je od suštinskog značaja i trebalo bi da se sastoji od uzorkovanja zida ciste tokom operacije ili analize sadržaja ciste tokom minimalnih procedura drenaže pristupa. Iako klinički kontekst,

radiološka slika i biohemijski nalazi mogu pomoći u razlikovanju pseudociste od cističnih lezija, male lezije mogu biti problematične.

Perkutana aspiracija tečnosti ciste pankreasa za uzorkovanje sadržaja amilaze, CEA ili nivo CA19-9 i citološka ispitivanja ne sprovode se rutinski. Istraživanja *Dennis*-a i saradnika ukazuju da citološki pregled može biti koristan u otkrivanju malignih ćelija. Visoke vrednosti CEA pokazuje visoku pozitivnu prediktivnu vrednost za malignitet ili premalignost u preoperativnoj proceni cistične mase pankreasa (70%-100%) (89,90). Nivo CEA veći od 400 ng/mL je dobar prediktor maligniteta kod MCN-a (osetljivost 45%-50%, specifičnost 95%-100%, tačnost 75%-80%) (83,91,92). Nasuprot tome, visok nivo CA19-9 (>50,000 U/mL) u tečnosti cista su pouzdani i specifični za diferencijaciju pseudociste od MCN, ali ne utvrđuju pouzdano maligni karakter tumora. Povišeni nivoi CA19-9 su prijavljeni u čak 75% slučajeva MCN (1). U našem istraživanju nije sprovedena perkutana aspiracija tečnosti ciste u cilju dijagnostike.

Transabdominalni UZ ima nisku tačnost (50%) za cistične neoplazme pankreasa (93). EUZ utiče pozitivno na preciznost i omogućava bolju procenu zida ciste, obzirom da može pokazati raslojavanje ili čvorove unutar ciste. Štaviše, EUZ se može koristiti za dobijanje aspiracije sadržaja ciste i za biopsiju zida ciste. Koncentracija amilaze u tečnosti ciste manja od 250 U/L se smatra adekvatnom da isključi postojanje pseudociste pankreasa (osetljivost 40%-45%, specifičnost 95%-100%, tačnost 60%-65%), dok vrednost CEA manja od 5 ng/mL može sugerisati benignu etiologiju (senzitivnost 45%-50%, specifičnost 95%-100%, tačnost 65%-70%) (92,94). EUZ u kombinaciji sa aspiracionom citologijom finom iglom (FNAC) i analiza tečnosti ciste na CEA veća od 192 ng/mL pokazuju najveću tačnost (79%) za razlikovanje mucinoznih cističnih od ne-mucinoznih cističnih lezija (95). Takođe, EUZ je izolovano veoma korisna za određivanje maligniteta lezija ukoliko pokaže prisustvo čvrste komponente, invazije izvan granica pankreasa ili opstrukcije kanala pankreasa. U slučaju izostanka ovih pokazatelja, vrednost EUZ nalaza je limitirana njegovom niskom senzitivnošću (56%) i specifičnošću (45%) (95-98), jer ne može da napravi adekvatnu razliku između dve grupe (99-101).

U istraživanju *Gomez* i saradnika koje je uključilo 121 pacijenata rađene su osnovne laboratorijske analize. Poremećaj funkcije jetre imao je 31 pacijent. Totalni bilirubin je bio povišen kod 21, dok su transaminaze bile povišene kod 57 pacijenata, i to alanin aminotransferaza (ALT) kod 26, a alkalna fosfataza (ALP) kod 31. U istoj grupi pacijenata, povišene vrednosti CA19-9 su registrovane kod 11 pacijenata.(62). U istraživanju *Fernandez del-Castillo*, određivanje CEA u aspiratu tečnosti ciste urađena je kod 72 od 78 bolesnika kojima je urađen i EUZ. Utvrđeno je da je senzitivnost bila 82% u utvrđivanju malignih i premalignih lezija uz specifičnost od samo 30%. Lažno pozitivni rezultati su uključili nekoliko pseudocista, retencionih i retroperitonealnih cista. Drugi tumorski marker, CA 72-2 je urađen kod 39 bolesnika i pokazano je da su senzitivnost i specifičnost za premaligni i maligni potencijal bili 65% i 81% (76).

U studiji *Warshaw* i saradnika takođe su ispitivani sadržaji aspirata neoplastičnih cista. Nivo amilaza neoplastične ciste je bio nizak u šest slučajeva, visok u dva, dok je kod jednog pacijenta citološko ispitivanje aspirata ukazalo na prisustvo malignih ćelija. Međutim, neophodna su dalja istraživanja radi utvrđivanja značaja perkutanog uzorkovanja tečnosti iz ciste. Potencijalna opasnost ove metode predstavlja mogućnost diseminacije malignih ćelija prilikom aspiracije (11). U našem istraživanju nije sprovedeno ispitivanje sadržaja aspirata cista.

MDCT i MRCP igraju ključnu ulogu u proceni, definisanju veličine, septacije, kalcifikacija, čvorića zida ciste i postojanja komunikacije sa duktalnim sistemom pankreasa.

Kod snimanja poprečnog preseka, MCN se prikazuje kao unilokularna ili multilokularna pojedinačna makrocista sa čvrstom komponentom, bez komunikacije sa glavnim kanalom (83,89,102). Unutrašnja arhitektura ciste, uključujući septu i unutrašnji zid, najbolje se verifikuje prilikom NMR pregleda (103).

Kim i saradnici (104), definisali neke značajne karakteristike CT-a za razlikovanje MCN od SCN i IPMN-a. Kod MCN oblik je gladak, multicističan i lobuliran kod SCN, a pleomorfan i nalik na prste kod IPMN. Glavni pankreasni kanal nije proširen ili je samo proksimalno proširen kod SCN, dok je kod IPMN u celosti proširen.

Uprkos napretku imidžing metoda i vidu CT i NMR, sposobnost da se donese adekvatna dijagnoza na osnovu izolovano korišćenih metoda ostaje slaba, baš kao i kod EUZ (25%-30%) (89,105,106). U multivarijantnoj analizi koju su sproveli *Visseri* saradnici 2008. godine, kombinacija CT i NMR podataka pokazala je tačnost u rasponu od 44% do 83% (107). Snimci poprečnog preseka generalno pokazuju postojanje perifernih kalcifikacija, zadebljanja zida, papilarne proliferacije, invazije krvnih sudova i hipervaskularni obrazac u slučajevima malignih formi MCN (89,105,106). Iako se postojanje diskretnih („eggshell“) perifernih kalcifikacija ne može lako otkriti putem CT, ovo je specifična karakteristika MCN i veoma je prediktivna za malignitet (105).

Istraživanja su pokazala da je PET CT pouzdan u utvrđivanju malih pankreasnih karcinoma (108), i postoje preporuke za njegovu upotrebu za detaljnije identifikovanje vrste pankreasnih cista (109). Međutim, iskustva sa PET su ograničena i neophodna su dalja istraživanja. Do sada dve najveće studije koje su istraživale značaj PET-a su urađene od strane italijanske grupe iz Padove (110,111). U oba istraživanja PET se pokazao kao izuzetno precizan u utvrđivanju malignih cista pankreasa sa senzitivnošću većom od 90%. Međutim, PET nije mogao da razlikuje premaligne od benignih cističnih tumora pankreasa.

Lečenje cističnih tumora pankreasa je još uvek kontraverzno. Neki kliničari zagovaraju agresivan pristup hirurškom resekcijom kod svakog pacijenta (111). Kao što je pomenuto, prema *Makuuchi*-ju resekciju treba primeniti kod pacijenata koji imaju cistične lezije u telu i repu pankreasa, posebno ako su ženskog pola, i ako su oboleli od SCN koji je veći od 4 cm, tj. MCN bilo koje veličine ili periferni (*branch duct*) tip IPMN veći od 30 mm (24).

Međutim, usled sve većeg porasta broja pankreasnih cista koje se otkrivaju kao uzgredan nalaz, sa prevalencom i do 10%, opravdanost ovakvog pristupa je dovedena u pitanje (29,112). Trenutno mišljenje je da kod mladih osoba i osoba srednjih godina, kod kojih se očekuje dug životni vek, ne treba pratiti lezije koje su potencijalno maligne, već treba sprovesti ranu resekciju koja omogućava manje mutilantni i bezbedniji operativni zahvat, sa redukovanim rizikom od nastanka komplikacija (81). Kod ostalih se savetuje radiološko praćenje.

Dileme u lečenju nastaju uglavnom zbog otežane mogućnosti preoperativne precizne dijagnostike samog tipa lezije. Iako sadašnje bolje razumevanje prirode pankreasnih cista, kao i primena modernih i unapređenih dijagnostičkih metoda (NMR, EUZ, analiza tečnosti cista) mogu pomoći da se napravi dobra preoperativna razlika između cističnih tumora pankreasa i pseudocista, diferencijalna dijagnostika malignih i nemalignih oblika staje teška i nepouzdana (33,76,113,114). NMR i MRCP omogućavaju procenu zadebljanja zida ciste i identifikaciju čvorova u zidu, što predstavlja najpouzdaniji znak maligniteta kod MCN ili IPMN (29,112). U slučaju utvrđivanja malignog karaktera, CT i NMR su pouzdani u utvrđivanju resektabilnosti, odnosno verifikacije postojanja metastatskog procesa.

SCN se smatraju benignim tumorima koje karakteriše spor rast, obično manje od 5 mm na godišnjem nivou. Maligne transformacije su po pravilu veoma retke. U svetskoj literaturi je

do sad opisano približno 30 slučajeva maligne transformacije, pri čemu su svi bili lokalno invazivnog karaktera, bez podataka o postojanju sekundarnih depozita (115).

Trenutno je mišljenje da asimptomatske SCN treba tretirati konzervativno uz radiografski nadzor (116). Prvu kontrolu (NMR i CT) treba sprovesti unutar 3-6 meseci od postavljanja dijagnoze. Nakon toga, radiološke kontrole treba sprovoditi na godišnjem ili dvogodišnjem nivou. Nedavna opservaciona studija sprovedena od strane Malleo i saradnika na 145 pacijenata sa SCN je pokazala da je dovoljno obavljati radiološke kontrole svake druge godine, obzirom na pomenuti sporo uvećanje lezije (117). Ova studija je takođe pokazala da stopa rasta zavisi i od starosti same ciste, a ne samo od veličine u trenutku inicijalne prezentacije, obzirom da se rast značajno ubrzao nakon prvih 7 godina nadzora, bez obzira na prvobitnu veličinu. Drugi faktori koji su uticali na stopu rasta bili su oligocistični tj. makrocistični obrazac i lična istorija o postojanju drugih tumora.

Tačna stopa rasta ovih lezija međutim nije još uvek u potpunosti jasna. Studija sprovedena od strane *Tseng* i saradnikaje pokazala da postoji razlika u stopi rasta tumora koji su manji od 4 cm, gde je rast bio približno 0,48 cm na godišnjem nivou, u poređenju sa onim koji su bili veći od 4 cm, kod kojih je primećen porast od oko 1,98 cm na godišnjem nivou (118). Autori su takođe prikazali da postoji veća verovatnoća da će ciste veće od 4 cm u promeru biti simptomatske, zbog čega je u zaključku preporučena resekcija kod asimptomatskih pacijenata ukoliko je cista promera većeg od pomenute vrednosti (118). Sa druge strane, u studiji *Allena* i saradnika ovo nije primećeno (119).

Način lečenja MCN, kao i tip hirurškog zahvata, je određen kliničkim karakteristikama i prirodom, slično kao i kod drugih cističnih neoplazmi pankreasa.

Kao što je već pomenuto, MCN se najčešće otkrivaju kod žena u 4. ili 5. deceniji života, u vidu solitarne ciste lokalizovane u telu i/ili repu pankreasa. Radiografski ne pokazuju postojanje papilarne komponente, a od posebnog značaja je otkrivanje prisustva kalcifikacija u zidu („eggshell“ kalcifikacija) ili nodusa, što ukazuje na maligni potencijal. Analiza tečnosti ciste obično pokazuje povišen nivo CEA zbog proizvodnje mucina, kao i nizak nivo amilaze, jernema komunikacije sa kanalom pankreasa (120,121).

Obzirom da su ove lezije tipično solitarne tj. unifokalne, resekcija se može smatrati definitivnom kurativnom opcijom, jer nije utvrđeno da nakon operacije postoji povećan rizik od razvoja karcinoma u ostatku pankreasa. Rizik od *in situ* karcinoma ili nastanka invazivne bolesti nakon resekcije u objavljenim serijama je prijavljen u oko 17% slučajeva (122). Odlike ciste koje mogu uticati na verovatnoću od nastanka invazivne bolesti, i stoga iziskuju hiruršku resekciju, su postojanje simptoma, veličina ciste preko 4 cm, povišene vrednosti pomenutih tumor markera, kao i prisustvo intramuralnih kalcifikacija i nodusa (123,124).

Danas se preporučuje resekcija svih MCN, ukoliko stanje pacijenta to dozvoljava. Samo kod pacijenata sa višestrukim komorbiditetima ili starije životne dobi, kod kojih postoji visok rizik od hirurške intervencije, preporučuje se radiološko praćenje (CT/NMR/MRCP), a posebno ukoliko MCN inicijalno ne ispoljava poznate karakteristike za malignitet. Ukoliko se ne utvrdi progresija nalaza, dalje praćenje se može sprovoditi na godišnjem nivou. Međutim od značaja je to što je veći broj studija pokazao da se kod pacijenata starije životne dobi može naići i na invazivni oblik MCN, a da isti nije pokazivao tipične karakteristike za malignitet. Ovaj problem nemogućnosti sigurne identifikacije prelaska MCN od neinvazivnog prekursora u invazivni oblik je razlog što se resekcija preporučuje kod svakog pacijenta čije opšte stanje to omogućava (125).

Obzirom na lokalizaciju MCN, najčešće se izvodi distalna pankreatektomija uz disekciju limfnih čvorova, sa ili bez splenektomije. Poštedne resekcije, poput centralne pankreatektomije, mogu se izvesti u slučaju malih MCN koje nemaju karakteristike maligne alteracije. Metaanaliza koju je sproveo *Iaconno* sa saradnicima je pokazala da centralna pankreatektomija ima nižu stopu postoperativne endokrine insuficijencije u poređenju sa distalnom pankreatektomijom (126). Ovaj podatak treba uzeti u obzir u slučaju pacijenata mlađeg životnog doba. Međutim, ista metaanaliza je pokazala je ova procedura povezana i sa većim morbiditetom, uključujući i pankreasnu fistulu (126). Kao poštedna intervencija dolazi u obzir u enukleacija lezije, koja je povezana sa manjim morbiditetom i manjom incidencom endokrine i egzokrine insuficijencije pankreasa (127), ali je često i teško izvodljiva obzirom da su ciste obično veće od 4 cm, intraparenhimski postavljene i sa izraženim okolnim inflamatornim infiltratom (128).

Laparoskopska distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine je izvodljiva i bezbedna kod MCN (124). Smatra se da je ova intervencija povezana sa kraćim postoperativnim periodom hospitalizacije, manjim gubitkom krvi i smanjenim ukupnim komplikacijama u poređenju sa otvorenim pristupom (129).

Neinvazivni MCN nema rizik od udaljenog recidiva nakon resekcije, i nema povećanog rizika od pojave tumora u ostatku, sa petogodišnjim preživljavanjem blizu 100%. Stoga, ovi pacijenti obično ne zahtevaju dugotrajan radiografski nadzor nakon resekcije (125,130). Nasuprot tome, pacijenti kod kojih je utvrđena invazivna forma su u riziku od lokalnog ili udaljenog relapsa. Prijavljene stope recidiva se kreću od 37% do 83% za 5 godina, dok je petogodišnje preživljavanje bilo približno 57% u velikoj seriji od 163 resekovanih MCN (125,131). Prema međunarodnom konzensusu iz 2012. godine, preporučeno praćenje invazivnog MCN je slično resekovanom karcinomu pankreasa, i obično se sastoji od skenerskih kontrola na 6 meseci tokom prve dve godine, a zatim jednom godišnje (124).

Za unifokalni BD-IPMN manji od 30 mm, bezkarakterističnih stigmata koje bi upućivale na visok rizik od maligniteta, se preporučuje radiološko praćenje, inicijalno na 6 meseci kako bi se utvrdila stabilnost lezije, a potom jednom godišnje. U slučaju da lezija pokazuje zabrinjavajuće karakteristike ili je veća od 30 mm, može se prvo radiološki pratiti na svakih 6 meseci ili se može pristupiti hirurškom lečenju. Takođe, resekciju treba uraditi svakom simptomatskom pacijentu. U zavisnosti od lokalizacije lezije, procedura izbora je segmentna pankreatektomija sa limfadenektomijom, kao i enukleacija u slučaju da nema elemenata koji bi upućivali na malignitet.

Kod multifokalnog BD-IPMN nije dokazano da broj lezija korelira sa rizikom od invazivne bolesti. Studija *Schmidt* i saradnika je pokazala da simptomatski unifokalni BD-IPMN ima veći rizik od maligniteta u poređenju sa multifokalnim BD-IPMN (18% naspram 7%) (132). Lečenje multifokalnog BD-IPMN uključuje segmentnu pankreatektomiju u slučaju visokorizičnih lezija, sa pokušajem izbegavanja totalne pankreatektomije kad god su lezije ograničene na jednu regiju pankreasa (124). Zbog dugoročnog morbiditeta, totalnu pankreatektomiju treba učiniti samo kada postoji difuzna zahvaćenost ovog organa ili u slučaju visokorizičnih lezija (124,133).

Preporuke za resekciju kod MD-IPMN je manje kontroverzna nego kod drugih cističnih lezija, jer je ona indikovana kod svih radiološki ili endoskopski potvrđenih MD-IPMN obzirom na visoku incidencu maligniteta. Izazov u lečenju MD-IPMN ne predstavlja problem da li operaciju treba raditi, već koji modalitet primeniti, jer je mogućnost određivanja mesta visokog stepena displazije tj. invazivne bolesti vrlo limitirana (134). Uobičajen pristup u lečenju MD-IPMN je da se inicijalno učini procena prisustva invazivne lezije, radiološki ili pomoću EUS, te u slučaju verifikacije da se učini parcijalna pankreatektomija. *Ex tempore* HP

dijagnostikom se intraoperativno proverava prisustvo displazije visokog stepena na liniji resekcije, te ukoliko je prisutan pozitivan nalaz nastavlja se sa resekcijom. U suprotnom, operativni zahvat se završava na parcijalnoj pankreatektomiji. Od značaja je što je tačnost *ex tempore* dijagnostike ograničena pozitivnom prediktivnom vrednošću od oko 50% i negativnom prediktivnom vrednošću do 74% (135). Studija sprovedena od strane *White* i saradnika je pokazala pojavu lokalnog recidiva u ostatku pankreasa kod 8% pacijenata nakon prosečnog praćenja od 36 meseci, zbog čega kod svih pacijenata podvrgnutih resekciji treba planirati dugoročno radiološko praćenje (135).

U slučajevima difuzne duktalne dilatacije bez fokalnih lezija prilikom inicijalne radiološke dijagnostike, treba učiniti ERCP ili EUS da bi se potvrdila dijagnoza tj. isključila okultna invazivna lezija (124,136). Totalnu pankreatektomiju treba razmatrati samo kod pacijenata sa očiglednom difuznom bolešću ili kod onih kod kojih je pokazano prisustvo displazije visokog stepena na resekcionoj margini. Selektivni pristup je važan obzirom na, kao što je pomenuto, značajan morbiditet nakon totalne pankreatektomije sa neizbežnom endokrinom i egzokrinom insuficijencijom. U seriji od 47 pacijenata sa klinike *Mayo*, koji su bili podvrgnuti totalnoj pankreatektomiji zbog neinvazivnog IPMN, je pokazana 30-dnevna veća stopa morbiditeta i mortaliteta, koja je iznosila 19% odnosno 2%. Prikazan je nastanak ozbiljnih metaboličkih poremećaja, endokrine i egzokrine insuficijencije, gubitka težine i visoka stopa ponovne hospitalizacije (137).

Nakon učinjenog operativnog zahvata, rizik od relapsa bolesti kod neinvazivne forme IPMN relativno mali, sa prijavljenim promenljivim stopama u literaturi u opsegu 5–20% (135,138–140). Zbog toga što imaju veći rizik od nastanka novog IPMN, kod ovih pacijenata se preporučuje redovno radiološko praćenje. U studiji *He* i saradnika je pokazano da ovi pacijenti imaju i do 25% više šansi da razviju novi IPMN u 5 godina nakon resekcije neinvazivnog IPMN, dok je rizik od razvoja karcinoma bio je 7% i 38% za 5 i 10 godina praćena (139). Druga studija, koja je uključila 78 pacijenata, je pokazala da je 8% imalo recidiv u ostatku pankreasa nakon prosečno 36 meseci praćenja, dok je stopa recidiva nakon 5 godina bila oko 13%. Pozitivne margine nakon resekcije su doprinele nastanku lokalnog recidiva, međutim, većina pacijenata sa pozitivnim marginama nije razvila lokalni recidiv. Štaviše, recidiv u ostatku pankreasa bio je isti za MD-IPMN i BD-IPMN, tj. 8% (135).

Nasuprot ovom, rizik od relapsa bolesti nakon resekcije invazivne forme je visok. U multicentričnoj studiji od 70 malih invazivnih karcinoma povezanih sa IPMN, a dijametra manjih od 20 mm, ukupna stopa recidiva bila je 24%, dok je srednje vreme do recidiva bilo prosečno 16 meseci (4–132 meseca). Srednje i petogodišnje preživljavanje bilo je 99 meseci tj. 59%. Zabeleženo je 35% lokalnih recidiva i 47% udaljenih, dok je 18% pacijenata imalo i lokalni i udaljeni recidiv. Pokazano je da su limfni put širenja i T3 stadijum bili u korelaciji sa pojavom recidiva, dok je podtip tubularnog karcinoma bio najjači prediktor lošeg ukupnog preživljavanja (138).

SPN predstavljaju ređi nalaz, čineći manje od 4% resekovanih cističnih lezija pankreasa. Najčešća lokalizacija su telo i rep pankreasa, ali se prema literaturi mogu naći u bilo kom delu. Radiografski SPN se prikazuju kao velike, solitarne i dobro razgraničene, mešane solidne i cistične heterogene mase (141).

Obzirom na maligni potencijal ovih lezija, preporučuje se hirurška resekcija. SPN generalno imaju povoljnu prognozu nakon resekcije, pri čemu se petogodišnje preživljavanje kreće i iznad 95%, uprkos lokalno agresivnim karakteristikama, pa čak i u slučaju postojanja. Stopa recidiva je prijavljena da iznosi manje od 5%, dok je prosečno vreme do recidiva oko 4 godine. Trenutno ne postoje preporuke u vezi sa nadzorom, ali pacijente treba pratiti najmanje 5 godina (141,142).

PEN predstavljaju maligne lezije, koje pokazuju biološko ponašanje slično kao i necistični endokrini tumori. Iako su endokrini tumori tipično indolentni, poseduju metastatski potencijal. Resekcija se preporučuje kod svih pacijenata čije opšte stanje to dozvoljava, a posebno kod onih čije su lezije veće od 20 mm. Uprkos metastatskom potencijalu, prognoza nakon resekcije se smatra odličnom, sa prijavljenim jednogodišnjim i petogodišnjim preživljavanjem od 97%, odnosno 87%.

U našem istraživanju primenjena je adekvatna hirurška procedura u skladu sa lokalizacijom lezije i njenom veličinom. Kod 74,1% preoperativna dijagnoza je potvrđena i nakon operacije, dok je kod ostatka postoperativno utvrđeno postojanje druge dijagnoze u odnosu na preoperativnu. Nije bilo statističke značajnosti u pogledu tačne i netačno postavljene preoperativne dijagnoze, a u vezi sa socijalnim karakteristikama pacijenata, pola, komorbiditetima, trajanju simptoma, dijametru lezije, lokalizaciji, učestalosti primenjenog zahvata niti postoperativnih komplikacija. Statistički značajna razlika je postojala u pogledu tačnosti dijagnoze i postojanja palpabilne abdominalne mase odnosno mučnine i povraćanja, pri čemu su pacijenti bez palpabilne mase na pregledu imali 6,97 puta veću verovatnoću za tačnu preoperativnu dijagnozu, a pacijenti bez mučnine/povraćanja su imali 16,27 puta veću verovatnoću.

Što se tiče postoperativnih komplikacija, u najvećem broju slučajeva (86.4%) nije došlo do pojave istih. U 8% slučajeva smo zabeležili nastanak pankreasne fistule kao najčešće komplikacije, što je po učestalosti u skladu sa rezultatima iz prethodnih studija (143). Takođe, zabeležili smo i nastanak apscesa u 3% slučajeva.

U istraživanju *Gomez* i saradnika ukupni postoperativni morbiditet je bio 19%, koji su uključivali postoperativnu hemoragiju kod 2, apsces 3, pneumonija kod 2 bolesnika, ali nije bilo postoperativnog smrtnog ishoda (75). *Warsaw* i saradnici u svom istraživanju, nakon resekcije tumora ili potpunog uklanjanja pankreasa, nisu zabeležili postoperativne komplikacije kod 57 od 67 bolesnika, dok ostatak je imao lokalne ili udaljene sekundarne depozite (11). U istraživanju *Goh* i saradnika, najčešća komplikacija bila je fistula, intraabdominalni apsces i odloženo pražnjenje želuca. Takođe, kao komplikacija nastupila su i dva smrtna ishoda, jedan kao rezultat masovnog postoperativnog krvarenja, a drugi usled infarkta miokarda. Smrtni ishod je bio češći kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe i pacijente srednjih godina, što nije neočekivano, ali nije bilo statistički značajne razlike (81).

Obzirom da su MCN obično lokalizovani u nivou tela i repa pankreasa, u hirurškom lečenju ovih neoplazmi se najčešće izvodi distalna pankreatektomija, sa prezervacijom ili bez prezervacije slezine. Sama procedura se smatra bezbednom uz prijavljen ukupan postoperativni morbiditet u rasponu od 5% do 50% i stopom mortaliteta od 0% u velikim centrima (8,125,144–147). Kao glavna komplikacija operativnog zahvata navodi se pankreasna fistula, koja se javlja u 15-20% slučajeva (143). Obzirom da je u našem istraživanju najzastupljenija lokalizacija cističnog tumora bila u regiji tela i repa pankreasa, najčešće je izvedena distalna pankreatektomija – 69.6% od ukupnog broja pacijenata, pri čemu je i splenektomija učinjena u 60% slučajeva, pre svega zbog veličine lezija koja su bile prosečno $76,82 \pm 36,66$ mm.

Tehniku distalne splenopankreatektomije prvi put je opisao *Mayo* 1913. Godine (148), a distalnu pankreatektomiju sa prezervacijom slezine su opisali *Mallet-Gui* i saradnici (149) 30 godina kasnije. Iako prezervaciji slezine treba pristupiti kako bi se izbegle dugotrajne infektivne i hematološke komplikacije (147,150–152), tehnike prezervacijeni su pogodne u slučaju tumora značajnih dimenzija ili ukoliko postoje faktori rizika za invazivni malignitet, kako bi se izvršila kompletna onkološka disekcija limfnih čvorova (153–155). MCN koji

aficiraju i proksimalni deo tela pankreasa ili njegov vrat se mogu tretirati proširenom levom ili proširenom desnom pankreatektomijom, sa rizikom od endokrine i egzokrine insuficijencije pankreasa u 30%-35% tj. 15%-20% (156-159).

Studije koje upoređuju pacijente koji su podvrgnuti distalnoj pankreatektomiji sa ili bez prezervacije slezine ne pokazuju statistički značajne razlike u poređenju sa perioperativnim komplikacijama, srednjim operativnim vremenom, stopom fistula pankreasa, dužinom hospitalizacije i mortalitetom (144,146,152,160).

Cistični tumori koji su lokalizovani u proksimalnom delu tela pankreasa ili njegovom vratu se mogu tretirati i centralnom (srednjom) pankreatektomijom u cilju prezervacije endokrine i egzokrine funkcije pankreasa, kao i u cilju prezervacije slezine (159). Glavni nedostaci ove procedure su tehnička zahtevnost, kao i veća učestalost postoperativnih komplikacija, ali i rizik od recidiva (155,161-163). U literaturi, mortalitet nakon srednje pankreatektomije nije zabeležen, a ukupan morbiditet je bio zastupljen u opsegu 25-35% (164-166). Incidenca pankreasne fistule bila je 22-45%, a tip rekonstrukcije u vidu pankreatikojejuno anastomoze pomoću Roux-en-Y vijuge ili pankreatikogastroto anastomoze nije uticao na stopu pojave bilo koje komplikacije. Incidenca endokrine i egzokrine insuficijencije pankreasa nakon centralne pankreatektomije bila je 4-7% tj. 5-8% (164-166). U našem istraživanju ovaj tip operativnog zahvata nije primenjen.

Pošto je verovatnoća maligniteta sa MCN-om manjim od 20 mm i bez intramuralnih nodusa veoma niska, kao odgovarajući zahvat predlaže se enukleacija (ekscizija) lezije u cilju prezervacije funkcije pankreasa (163,165,167). Enukleacija se izvesti bez rizika od recidiva, ali je povezana sa većim rizikom od nastanka pankreasne fistule, pri čemu incidenca se kreće u rasponu 30-50% (168,169). U našoj studiji, enukleacija lezije je učinjena kod ukupno 25 pacijenata, pri čemu je lezija bila lokalizovana u glavi pankreasa kod njih 8, kod 2 pacijenta u regiji uncinantnog nastavka, kod 2 u telu pankreasa, dok kod preostalih 13 lezija bila lokalizovana u telu i repu pankreasa. Enukleaciju lezije uz splenektomiju primenili smo 2 slučaja, pri čemu je kod jednog pacijenta lezija bila u repu pankreasa, a kod drugog zahvatala telo i rep pankreasa.

Kod cističnih tumora koji su lokalizovani u glavi pankreasa, predlaže se izvođenje Kausch-Whipple procedure sa ili bez prezervacije pilorusa. Operativni mortalitet kod ove procedure se kreće u rasponu 0-5% i povezan je sa komplikacijama anastomoze pankreasa (143,170). Najčešće komplikacije nakon ove procedure su odloženo pražnjenje želuca i fistula pankreasa koja se javlja u 5-10% tj. 6-20% (143,170,171).

U našem istraživanju ova procedura je primenjena kod 4 pacijenta, kod kojih je lezija bila lokalizovana u glavi pankreasa.

Disekcija limfnih čvorova je neophodna uvek kada se sumnja na invazivni karcinom. Iako je preoperativna i intraoperativna procena stepena invazivnosti često teška, kad god postoji bilo kakva sumnja potrebno je učiniti disekciju limfnih čvorova (155). U literaturi se ne pronalaze podaci o invazivnom MCN sa sekundarnim depozitima u limfnim čvorovima, te je opravdana lokoregionalna resekcija (125,147). Limfadenektomija se može izbeći i u slučajevima MCN manjih od 20 mm i bez intramuralnih nodusa, obzirom da je verovatnoća maligniteta veoma mala (147,163).

6. ZAKLJUČCI

- Mogućnost i uloga savremenih dijagnostičkih procedura (NMR/MRCP, MDCT, PET-CT, EUZ) u dijagnostici MCN i diferencijalnoj dijagnostici je velika. MDCT i MRCP igraju ključnu ulogu u proceni, definisanju veličine, septacije, kalcifikacija, čvorića zida ciste i postojanja komunikacije sa duktalnim sistemom pankreasa.
- U momentu dijagnostikovanja oboljenja, naši pacijenti su imali značajan dijametar lezije, ali korelacija dijametra sa postojećim simptomima nije zabeležena. Korelacija je postojala samo u slučaju prisutne palpabilne abdominalne mase. U najvećem broju slučajeva lezije su zahvatale regiju tela i repa pankreasa, a potom bile lokalizovane izolovano u regiji glave pankreasa.
- Segmentna pankreatektomija predstavlja postupak izbora za mucinozne lezije koje imaju rizik od maligniteta. U ovom istraživanju, najčešće primenjena operativna procedura, imajući u vidu dijametar lezije i njenu lokalizaciju, bila je distalna pankreatektomija sa splenektomijom. Tretman cističnih neoplazmi pankreasa će nastaviti da se razvija uporedo sa napretkom dijagnostike i precizne identifikacije histopatološkog podtipa i stepena displazije.
- Doživotno praćenje je indikovano bez obzira da li je lezija pokazivala invazivni karakter. U odsustvu invazivne bolesti, preživljavanje se smatra odličnim.
- Kao dobra strana našeg istraživanja može se istaći dug vremenski period u prikupljanju pacijenata. Ali i pored toga, broj ispitanika je bio relativno mali da bi se doneli ubedljivi statistički zaključci.
- Budući napori bi trebalo da budu usmereni na poboljšanje naše sposobnosti da precizno dijagnostikujemo različite histopatološke podtipove cista pankreasa i da identifikujemo visokorizične bolesti kod pacijenata sa mucinoznim lezijama, jer će to rezultirati boljom stratifikacijom rizika i odgovarajućim upravljanjem.

7. LITERATURA

1. Ng DZW, Goh BKP, Tham EHW, Young SM, Ooi LLPJ. Cystic neoplasms of the pancreas: Current diagnostic modalities and management. *Ann Acad Med Singap.* 2009;38(3):251–9. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.V38N3p251
2. Ip IK, Morteale KJ, Prevedello LM, Khorasani R. Focal cystic pancreatic lesions: assessing variation in radiologists' management recommendations. *Radiology.* 2011;259(1):136–41. DOI: 10.1148/RADIOL.10100970
3. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of Unsuspected Pancreatic Cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):802. DOI: 10.2214/AJR.07.3340
4. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology.* 2002;223(2):547–53. DOI: 10.1148/RADIOL.2232010815
5. Becourt PJ. *Recherches sur le pancreas: ses fonctions et ses alterations organiques.* Strasbourg: Levrault. 1830;
6. Compagno J, Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol.* 1978;69(3):289–98. DOI: 10.1093/AJCP/69.1.289
7. Fernández-Del Castillo C. Mucinous cystic neoplasms. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(3):411–3. DOI: 10.1007/S11605-007-0347-0
8. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000;231(2):205–12. DOI: 10.1097/00000658-200002000-00009
9. le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg.* 1999;230(2):152–61. DOI: 10.1097/00000658-199908000-00004
10. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(11):1320–7. DOI: 10.1097/00000478-199911000-00002
11. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg.* 1990;212(4):432–45. DOI: 10.1097/00000658-199010000-00006
12. Lewis B, Mao J. Development of the Pancreas and Related Structures. In: Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Buchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP, et al., editors. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery.* Wiley-Blackwell; 2018. p. 3. ISBN: 978-1-119-18839-1
13. Borghei P, Sokhandon F, Shirkhoda A, Morgan DE. Anomalies, anatomic variants, and sources of diagnostic pitfalls in pancreatic imaging. *Radiology.* 2013;266(1):28–36. DOI: 10.1148/RADIOL.12112469/ASSET/IMAGES/LARGE/112469FIG19D.JPEG

14. Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. *Development*. 2015;142(18):3126–37. DOI: 10.1242/DEV.120063
15. Longnecker DS. Anatomy and Histology of the Pancreas. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2021; DOI: 10.3998/PANC.2021.01
16. Longnecker DS, Gorelick F, Thompson ED. The Pancreas. In: Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Büchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP, et al., editors. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. 3rd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018. DOI: 10.1002/9781119188421
17. Skandalakis JE, Colborn GL. *Skandalakis' Surgical anatomy: The embryologic and anatomic basis of modern surgery*. PMP; 2004. 1720 p. ISBN: 978-9603990741
18. Dahnert WF. Liver, Bile Ducts, Pancreas, and Spleen. In: Dahnert WF, editor. *Radiology Review Manual*. 8th ed. Wolters Kluwer Health; 2017.
19. Shi C, Liu E. Anatomy, Histology, and Function of the Pancreas. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. 2014;2229–42. DOI: 10.1016/B978-0-12-386456-7.04902-9
20. Cesmebasi A, Malefant J, Patel SD, Plessis M du, Renna S, Tubbs RS, et al. The surgical anatomy of the lymphatic system of the pancreas. *Clinical Anatomy*. 2015;28(4):527–37. DOI: 10.1002/CA.22461
21. Tummers WS, Miller SE, Teraphongphom NT, van den Berg NS, Hasan A, Longacre TA, et al. Detection of visually occult metastatic lymph nodes using molecularly targeted fluorescent imaging during surgical resection of pancreatic cancer. *HPB*. 2019;21(7):883–90. DOI: 10.1016/J.HPB.2018.11.008
22. Howard JM, Jordan GL. Pancreatic cysts. In: Howard JM, Jordan GL, editors. *Surgical Diseases of the Pancreas*. 1st ed. Williams & Wilkins; 1960.
23. Kimura W. Cystic tumors of the pancreas - Diagnosis and therapy. *Yamagata Med J*. 2000;18:97–107.
24. Kimura W, Makuuchi M. Operative indications for cystic lesions of the pancreas with malignant potential: Our experience. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(25):483–91. PMID: 10228848
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive System Tumours*. 5th ed. Vol. 1. IARC; 2019. 537 p. ISBN: 978-92-832-4499-8
26. Girometti R, Intini S, Brondani G, Como G, Londero F, Bresadola F, et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdom Imaging*. 2011;36(2):196–205. DOI: 10.1007/S00261-010-9618-4
27. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2079–84. DOI: 10.1038/AJG.2010.122
28. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg*. 2003;27(3):319–23. DOI: 10.1007/S00268-002-6570-7

29. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg.* 2011;212(4):590–600. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2011.01.016
30. 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. *Dig Dis Sci.* 2010;55(10):2756–66. DOI: 10.1007/S10620-010-1361-8
31. Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Takahara N, Miyabayashi K, et al. Clinical utility of single-operator cholangiopancreatography using a SpyGlass probe through an endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(8):1371–6. DOI: 10.1111/J.1440-1746.2012.07133.X
32. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Lüttges J, Kremer B, et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch.* 2004;445(2):168–78. DOI: 10.1007/S00428-004-1043-Z
33. Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology.* 2001;1(6):641–7. DOI: 10.1159/000055875
34. Kimura W, Inoue T, Futakawa N, Shinkai H, Han I, Muto T. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery.* 1996;120(5):885–90. DOI: 10.1016/S0039-6060(96)80099-7
35. Kimura W, Nagai H. Study of surgical anatomy for duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Annals of Surgery.* 1995;221(4):359. DOI: 10.1097/00000658-199504000-00005
36. Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg.* 2003;27(3):319–23. DOI: 10.1007/S00268-002-6570-7
37. Girelli R, Bassi C, Falconi M, de Santis L, Bonora A, Caldiron E, et al. Pancreatic cystic manifestations in von Hippel-Lindau disease. *Int J Pancreatol.* 1997;22(2):101–9. DOI: 10.1007/BF02787467
38. Neumann HPH, Dinkel E, Brambs H, Wimmer B, Friedburg H, Volk B, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology.* 1991;101(2):465–71. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90026-H
39. Footitt C, Suut S, Rudralingam V. Don't forget about the pancreas! Useful tips on ultrasound: <http://dx.doi.org/101177/1742271X13505518>. 2013;21(4):214–23. DOI: 10.1177/1742271X13505518
40. Bai XL, Zhang Q, Masood N, Masood W, Zhang Y, Liang TB. Pancreatic cystic neoplasms: a review of preoperative diagnosis and management. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013;14(3):185–94. DOI: 10.1631/JZUS.B1200283
41. Nishihara K, Kawabata A, Ueno T, Miyahara M, Hamanaka Y, Suzuk T. The differential diagnosis of pancreatic cysts by MR imaging. *Hepatogastroenterology.* 1996;43(9):714–20. PMID: 8799419
42. The Radiology Assistant: Pancreatic cystic Lesions [Internet]. [cited 2022 Mar 2]. URL: <https://radiologyassistant.nl/abdomen/pancreas/pancreas-cystic-lesions>

43. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(3):383–9. DOI: 10.1016/S0016-5107(05)01581-6
44. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008;247(4):571–9. DOI: 10.1097/SLA.0B013E31811F4449
45. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):410–22. DOI: 10.1097/00000478-199904000-00005
46. 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.* 2012;61(5):746–51. DOI: 10.1136/GUTJNL-2011-300297
47. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani D v., Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-Del Castillo C, et al. Serous Cystadenoma of the Pancreas: Tumor Growth Rates and Recommendations for Treatment. *Annals of Surgery.* 2005;242(3):413. DOI: 10.1097/01.SLA.0000179651.21193.2C
48. le Baleur Y, Couvelard A, Vullierme MP, Sauvanet A, Hammel P, Rebours V, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions. *Pancreatology.* 2011;11(5):495–9. DOI: 10.1159/000332041
49. Babiker HM, Hoilat GJ, Recio-Boiles A. Mucinous Cystic Pancreatic Neoplasms. *StatPearls.* 2021; PMID: 28846358
50. Keane MG, Afghani E. A Review of the Diagnosis and Management of Premalignant Pancreatic Cystic Lesions. *J Clin Med.* 2021;10(6):1–24. DOI: 10.3390/JCM10061284
51. Radiology Key. <https://radiologykey.com> [Internet]. [cited 2022 Mar 5]. URL: https://radiologykey.com/wp-content/uploads/2017/04/A313896_1_En_7_Fig9_HTML.gif
52. EPOS. epos.myesr.org [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. URL: <https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2019/147682/mediagallery/819905?deliveroriginal=1>
53. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, et al. Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology.* 1998;208(1):231–7. DOI: 10.1148/RADIOLOGY.208.1.9646818
54. Yamaguchi K, Ogawa Y, Chljiwa K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas: Assessing the grade of malignancy preoperatively. *American Journal of Surgery.* 1996;171(4):427–31. DOI: 10.1016/S0002-9610(97)89624-9
55. Kimura W. IHPBA in Tokyo, 2002: surgical treatment of IPMT vs MCT: a Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10(2):156–62. DOI: 10.1007/S00534-002-0799-2
56. Kaneko H, Takagi S, Joubara N, Yamazaki K, Kubota Y, Tsuchiya M, et al. Laparoscopy-assisted spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic

- artery and vein. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11(6):397–401. DOI: 10.1007/S00534-004-0916-5
57. Kimura W, Fuse A, Hirai I, Suto K. Spleen-preserving distal pancreatectomy for intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). *Hepatogastroenterology.* 2004;51(55):86–90. PMID: 15011836
 58. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000;231(2):205–12. DOI: 10.1097/0000658-200002000-00009
 59. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(11):1320–7. DOI: 10.1097/00000478-199911000-00002
 60. Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):460–8. DOI: 10.1016/J.CGH.2006.01.018
 61. Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, Lee KB, Ryu JK, Kim YT, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):87–93. DOI: 10.1016/J.CGH.2010.09.008
 62. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(3):423–38. DOI: 10.5858/133.3.423
 63. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg.* 2001;234(3):313–22. DOI: 10.1097/0000658-200109000-00005
 64. Marchegiani G, 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(5):976–83. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000813
 65. Tan MC, Basturk O, Brannon AR, Bhanot U, Scott SN, Bouvier N, et al. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2015;220(5):845-854.e1. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2014.11.029
 66. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005;447(5):794–9. DOI: 10.1007/S00428-005-0039-7
 67. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an “intestinal” pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(7):839–48. DOI: 10.1097/00000478-200407000-00001

68. Kimura W, Makuuchi M, Muto T, Nagai H. Subtotal resection of the head of the pancreas preserving duodenum and vessels of pancreatic arcade. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(12):1438–41. PMID: 8975945
69. EPOS. [epos.myesr.org \[Internet\]. \[cited 2022 Feb 15\]. URL: https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2019/147682/mediagallery/819905](https://epos.myesr.org/posterimage/esr/ecr2019/147682/mediagallery/819905)
70. Kimura W, Moriya T, Ma J, Kamio Y, Watanabe T, Yano M, et al. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(10):1493–9. DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1493
71. Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut*. 2007;56(8):1086–90. DOI: 10.1136/GUT.2006.100628
72. Visser BC, Muthusamy VR, Yeh BM, Coakley F v., Way LW. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB (Oxford)*. 2008;10(1):63–9. DOI: 10.1080/13651820701883155
73. Simeone DM. SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1475–7. DOI: 10.1007/S11605-007-0351-4
74. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol*. 1978;69(6):573–80. DOI: 10.1093/AJCP/69.6.573
75. Gomez D, Rahman SH, Wong LF, Verbeke CS, Menon K v. Predictors of malignant potential of cystic lesions of the pancreas. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(8):876–82. DOI: 10.1016/J.EJSO.2007.11.003
76. Fernández-Del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL, et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Archives of surgery*. 2003;138(4):427–34. DOI: 10.1001/ARCHSURG.138.4.427
77. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg*. 2004;239(5):651–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000124299.57430.CE
78. Talamini MA, Moesinger R, Yeo CJ, Poulouse B, Hruban RH, Cameron JL, et al. Cystadenomas of the pancreas: is enucleation an adequate operation? *Ann Surg*. 1998;227(6):896–903. DOI: 10.1097/00000658-199806000-00013
79. le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and Cystadenocarcinomas of the Pancreas: A Multiinstitutional Retrospective Study of 398 Cases. *Annals of Surgery*. 1999;230(2):152. DOI: 10.1097/00000658-199908000-00004
80. le Borgne J, Bogomoletz WV, Vilgrain V. Les cystadénome mucineux. In: le Borgne J, de Calan L, Partensky C, editors. *Les tumeurs kystiques du pancréas*. 1st ed. Paris: Arnette; 1997. p. 47–89. ISBN: 2-7184-0874-X
81. Goh BKP, Tan YM, Cheow PC, Chung YFA, Chow PKH, Wong WK, et al. Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years. *Am J Surg*. 2006;192(2):148–54. DOI: 10.1016/J.AMJSURG.2006.02.020

82. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology*. 2008;8(3):236–51. DOI: 10.1159/000134279
83. Sahani D v., Kadavigere R, Saokar A, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*. 2005;25(6):1471–84. DOI: 10.1148/RG.256045161
84. Goh BKP, Tan YM, Chung YFA, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg*. 2008;143(10):956–65. DOI: 10.1001/ARCHSURG.143.10.956
85. Sachs T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. The incidental asymptomatic pancreatic lesion: nuisance or threat? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(3):405–15. DOI: 10.1007/S11605-008-0788-0
86. Brambs HJ, Juchems M. [Cystic tumors of the pancreas]. *Radiologe*. 2008;48(8):740–51. DOI: 10.1007/S00117-008-1671-4
87. Warshaw AL, Rutledge PL. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg*. 1987;205(4):393–8. DOI: 10.1097/00000658-198704000-00009
88. Scott J, Martin I, Redhead D, Hammond P, Garden OJ. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: imaging features and diagnostic difficulties. *Clin Radiol*. 2000;55(3):187–92. DOI: 10.1053/CRAD.1999.0341
89. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology*. 2008;8(3):236–51. DOI: 10.1159/000134279
90. Bassi C, Salvia R, Gumbs AA, Butturini G, Falconi M, Pederzoli P. The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3. *Langenbecks Arch Surg*. 2002;387(7–8):281–5. DOI: 10.1007/S00423-002-0324-8
91. van Dam J. EUS in cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4 Suppl). DOI: 10.1067/MGE.2002.127702
92. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(3):383–9. DOI: 10.1016/S0016-5107(05)01581-6
93. Shyr YM, Su CH, Tsay SH, Lui WY. Mucin-producing neoplasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg*. 1996;223(2):141–6. DOI: 10.1097/00000658-199602000-00005
94. Edirimanne S, Connor SJ. Incidental pancreatic cystic lesions. *World J Surg*. 2008;32(9):2028–37. DOI: 10.1007/S00268-008-9633-6
95. 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(5):1330–6. DOI: 10.1053/J.GASTRO.2004.02.013
96. Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, Gross SA, Hodgins CM, Toton RD, et al. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy*. 2008;40(3):204–8. DOI: 10.1055/S-2007-995336

97. Jacobson BC, Adler DG, Davila RE, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi WA, et al. ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):8–12. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)02393-4
98. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2003;58(1):59–64. DOI: 10.1067/MGE.2003.298
99. Aljebreen AM, Romagnuolo J, Perini R, Sutherland F. Utility of endoscopic ultrasound, cytology and fluid carcinoembryonic antigen and CA 19-9 levels in pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol.* 2007;13(29):3962–6. DOI: 10.3748/WJG.V13.I29.3962
100. Attasaranya S, Pais S, Leblanc J, Mchenry L, Sherman S, Dewitt JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts. *Citeseer.* 2007;8(5):553–63. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.579.5028&rep=rep1&type=pdf>
101. 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(5):1330–6. DOI: 10.1053/J.GASTRO.2004.02.013
102. Sahani D, Prasad S, Saini S, Mueller P. Cystic pancreatic neoplasms evaluation by CT and magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12(4):657–72. DOI: 10.1016/S1052-5157(02)00022-3
103. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-Del-Castillo C, Hawes RH, et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas. Neoplastic disorders of emerging importance-current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(3):417–28. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00163-4
104. Kim SY, Lee JM, Kim SH, Shin KS, Kim YJ, An SK, et al. Macrocystic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(5):1192–8. DOI: 10.2214/AJR.05.0337
105. Loftus E v., Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1909–18. DOI: 10.1053/GAST.1996.V110.PM8964418
106. Goh BKP, Tan YM, Cheow PC, Chung YFA, Chow PKH, Wong WK, et al. Outcome of distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Dig Surg.* 2008;25(1):32–8. DOI: 10.1159/000117821
107. Visser BC, Muthusamy VR, Yeh BM, Coakley F v., Way LW. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB (Oxford).* 2008;10(1):63–9. DOI: 10.1080/13651820701883155
108. Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg.* 2005;242(2):235–43. DOI: 10.1097/01.SLA.0000172095.97787.84

109. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Liessi G, Ferlin G, Pedrazzoli S. Value of 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Management of Patients With Cystic Tumors of the Pancreas. *Annals of Surgery*. 2001;234(5):675. DOI: 10.1097/00000658-200111000-00014
110. Sperti C, Pasquali C, Decet G, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(1):22–9. DOI: 10.1016/J.GASSUR.2004.10.002
111. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*. 1999;178(4):269–74. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00186-5
112. Allen PJ, Jaques DP, D'Angelica M, Bowne WB, Conlon KC, Brennan MF. Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):970–7. DOI: 10.1016/J.GASSUR.2003.08.008
113. Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasms: enucleate or resect? *J Gastrointest Surg*. 2003;7(7):890–7. DOI: 10.1007/S11605-003-0035-7
114. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015;6(4):375. DOI: 10.3978/J.ISSN.2078-6891.2015.057
115. Robinson SM, Scott J, Oppong KW, White SA. What to do for the incidental pancreatic cystic lesion? *Surg Oncol*. 2014;23(3):117–25. DOI: 10.1016/J.SURONC.2014.04.001
116. Galanis C, Zamani A, Cameron JL, Campbell KA, Lillemoe KD, Caparrelli D, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):820–6. DOI: 10.1007/S11605-007-0157-4
117. 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*. 2012;61(5):746–51. DOI: 10.1136/GUTJNL-2011-300297
118. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani D v., Lauwers GY, Rattner DW, Fernandez-Del Castillo C, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg*. 2005;242(3):413–21. DOI: 10.1097/01.SLA.0000179651.21193.2C
119. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG, Jarnagin WR, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg*. 2006;244(4):572–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000237652.84466.54
120. 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(7):1024–8. DOI: 10.1097/MPA.0B013E31821BD62F
121. Yoon WJ, Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(1):103–18. DOI: 10.1016/J.GTC.2011.12.016
122. Crippa S, Fernández-del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Domínguez I, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2). DOI: 10.1016/J.CGH.2009.10.001

123. Reddy RP, Smyrk TC, Zapiach M, Levy MJ, Pearson RK, Clain JE, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(11):1026–31. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00450-1
124. Tanaka M, Fernández-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(3):183–97. DOI: 10.1016/J.PAN.2012.04.004
125. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008;247(4):571–9. DOI: 10.1097/SLA.0B013E31811F4449
126. Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bacchelli C, Valdegamberi A, et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2013;100(7):873–85. DOI: 10.1002/BJS.9136
127. Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bacchelli C, Valdegamberi A, et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2013;100(7):873–85. DOI: 10.1002/BJS.9136
128. Cauley CE, Pitt HA, Ziegler KM, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ, et al. Pancreatic enucleation: improved outcomes compared to resection. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(7):1347–53. DOI: 10.1007/S11605-012-1893-7
129. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg.* 2008;248(3):438–43. DOI: 10.1097/SLA.0B013E318185A990
130. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas.* 2011;40(1):67–71. DOI: 10.1097/MPA.0B013E3181F749D3
131. Robinson SM, Scott J, Oppong KW, White SA. What to do for the incidental pancreatic cystic lesion? *Surg Oncol.* 2014;23(3):117–25. DOI: 10.1016/J.SURONC.2014.04.001
132. 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(4):644–51. DOI: 10.1097/SLA.0B013E318155A9E5
133. 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(24):7737–43. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0004
134. Maker A v., Katabi N, Qin LX, Klimstra DS, Schattner M, Brennan MF, et al. Cyst fluid interleukin-1beta (IL1beta) levels predict the risk of carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1502–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1561
135. White R, D'Angelica M, Katabi N, Tang L, Klimstra D, Fong Y, et al. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):987–93. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2006.12.040
136. Jana T, Shroff J, Bhutani M. Pancreatic cystic neoplasms: Review of current knowledge, diagnostic challenges, and management options. *J Carcinog.* 2015;14(1). DOI: 10.4103/1477-3163.153285

137. Shtauffer JA, Nguyen JH, Heckman MG, Grewal MS, Doherty M, Gill KRS, et al. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience. *HPB (Oxford)*. 2009;11(6):483–92. DOI: 10.1111/J.1477-2574.2009.00077.X
138. Winter JM, Jiang W, Basturk O, Mino-Kenudson M, Ven Fong Z, 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(4):793–801. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001319
139. 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(4):657–65. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2012.12.026
140. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg*. 2015;262(6):1108–14. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001008
141. Law JK, Ahmed A, Singh VK, Akshintala VS, Olson MT, Raman SP, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas*. 2014;43(3):331–7. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000061
142. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, Hruban RH, Fishman EK, Ahuja N, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):950–7. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2009.01.044
143. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg*. 2005;242(6):767–73. DOI: 10.1097/01.SLA.0000189124.47589.6D
144. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg*. 1999;229(5):693–700. DOI: 10.1097/00000658-199905000-00012
145. Rodríguez JR, Germes SS, Pandharipande P v., Gazelle GS, Thayer SP, Warshaw AL, et al. Implications and cost of pancreatic leak following distal pancreatic resection. *Arch Surg*. 2006;141(4):361–6. DOI: 10.1001/ARCHSURG.141.4.361
146. Goh BKP, Tan YM, Chung YFA, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: A 21-year experience at a single institution. *Archives of Surgery*. 2008;143(10):956–65. DOI: 10.1001/archsurg.143.10.956
147. Fernández-Del Castillo C. Mucinous cystic neoplasms. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(3):411–3. DOI: 10.1007/S11605-007-0347-0
148. Mayo WJ. I. The Surgery of the Pancreas: I. Injuries to the Pancreas in the Course of Operations on the Stomach. II. Injuries to the Pancreas in the Course of Operations on the Spleen. III. Resection of Half the Pancreas for Tumor. *Ann Surg*. 1913;58(2):145–50. DOI: 10.1097/00000658-191308000-00001

149. Mallet-Guy P, Vachon A, Savy P. Pancreatites chroniques gauches. Masson. 1943; URL: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pancreatites+Chroniques+Gauches&author=P+Mallet-Guy&author=A+Vachon&publication_year=1943&
150. Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 1988;123(5):550–3. DOI: 10.1001/ARCHSURG.1988.01400290032004
151. Maker A v., Lee LS, Raut CP, Clancy TE, Swanson RS. Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3187–92. DOI: 10.1245/S10434-008-0110-0
152. Lee S, Goh B, Tan Y, Chung Y, Cheow P, Chow P, et al. Spleen-preserving distal pancreatectomy. *Singapore Medi.* 2008;49(11):883–5.
153. Edirimanne S, Connor SJ. Incidental pancreatic cystic lesions. *World J Surg.* 2008;32(9):2028–37. DOI: 10.1007/S00268-008-9633-6
154. Maker A v., Lee LS, Raut CP, Clancy TE, Swanson RS. Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3187–92. DOI: 10.1245/S10434-008-0110-0
155. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006;6(1–2):17–32. DOI: 10.1159/000090023
156. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(5):947–55. DOI: 10.1016/J.BPG.2004.06.028
157. Aranha G v., Shoup M. Nonstandard pancreatic resections for unusual lesions. *Am J Surg.* 2005;189(2):223–8. DOI: 10.1016/J.AMJSURG.2004.11.005
158. Roggin KK, Rudloff U, Blumgart LH, Brennan MF. Central pancreatectomy revisited. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(6):804–12. DOI: 10.1016/J.GASSUR.2005.11.012
159. Warshaw AL, Rattner DW, Fernández-del Castillo C, Z'graggen K. Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg.* 1998;133(3):327–31. DOI: 10.1001/ARCHSURG.133.3.327
160. Aldridge MC, Williamson RCN. Distal pancreatectomy with and without splenectomy. *Br J Surg.* 1991;78(8):976–9. DOI: 10.1002/BJS.1800780827
161. Bassi C. Middle segment pancreatectomy: a useful tool in the management of pancreatic neoplasms. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(4):421–4. DOI: 10.1007/S11605-007-0129-8
162. Hines OJ, Reber HA. Median pancreatectomy: do the risks justify the effort? *J Am Coll Surg.* 2000;190(6):715–6. DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00333-1
163. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, Falconi M, Partelli S, Thayer SP, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Ann Surg.* 2007;246(1):69–76. DOI: 10.1097/01.SLA.0000262790.51512.57
164. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8–13. DOI: 10.1016/J.SURG.2005.05.001

165. Iacono C, Bortolasi L, Serio G. Is there a place for central pancreatectomy in pancreatic surgery? *J Gastrointest Surg.* 1998;2(6):509–17. DOI: 10.1016/S1091-255X(98)80050-4
166. Christein JD, Smoot RL, Farnell MB. Central pancreatectomy: a technique for the resection of pancreatic neck lesions. *Arch Surg.* 2006;141(3):293–9. DOI: 10.1001/ARCHSURG.141.3.293
167. Sperti C, Pasquali C, Ferronato A, Pedrazzoli S. Median pancreatectomy for tumors of the neck and body of the pancreas. *J Am Coll Surg.* 2000;190(6):711–5. DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00286-6
168. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Pederzoli P. Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg.* 2007;94(10):1254–9. DOI: 10.1002/BJS.5833
169. Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasms: enucleate or resect? *J Gastrointest Surg.* 2003;7(7):890–7. DOI: 10.1007/S11605-003-0035-7
170. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli PP. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg.* 2001;18(6):453–7. DOI: 10.1159/000050193
171. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg.* 1999;178(4):269–74. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00186-5

PRILOG – SKRAĆENICE

SCN	Serozna cistična neoplazma
MCN	Mucinozna cistična neoplazma
IPMN	Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma
SPN	Solidna pseudopapilarna neoplazma
PEN	Cistična pankreasna endokrina neoplazma
UZ	Ultrazvuk
CT	Kompjuterizovana tomografija
MDCT	Multidetektorska kompjuterizovana tomografija
PET CT	Pozitronska emisiona tomografija
NMR	Nuklearna magnetna rezonanca
ERCP	Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija
MRCP	Magnetno rezonantna holangiopankreatografija
EUZ	Endoskopski ultrazvuk
FNAC	Aspiraciona citologija finom iglom
FNAB	Aspiraciona biopsija finom iglom
CEA	Karcinoembrionalni antigen
CA 19-9	Karbohidratni antigen
PLA2	Fosfolipaza A2
EL-1	Elastaza 1
AST	Aspartat aminotransferaza
ALT	Alanin aminotransferaza
ALP	Alkalna fosfataza
γGT	Gama-glutamil transferaza
LAP	Leucin aminopeptidaza
SZO	Svetska Zdravstvena Organizacija
UKCS	Univerzitetski Klinički Centar Srbije
KBC	Kliničko bolnički centar

PRILOG – PREGLED LITERATURE

Tabela. Studije analizirane u istraživanju **Određivanje optimalnog dijagnostičkog i operativnog pristupa u lečenju mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa**

Autor studije i god. publikovanja	Naziv studije	Broj ispitanika
Bassi C., 2003.	Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?	599
Gaujoux S., 2011.	Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period	1424
Kosmahl M., 2004.	Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal.	1454
Crippa S., 2008.	Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients.	567
Kimura W., 2003.	Spleen-preserving distal pancreatectomy with preservation of the splenic artery and vein for intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). Three interesting cases.	3
Warshaw AL., 1990.	Cystic tumors of the pancreas: New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients.	68
Brugge WR., 2004.	Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study.	341
Allen PJ., 2003.	Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients.	209
Reddy S., 2009.	Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series.	37
Allen PJ., 2006.	A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients.	539
Galanis C., 2007.	Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment.	158
Goh BKP., 2008	Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution	232
Goh BKP., 2006	Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years	109
le Borgne J., 1999.	Cystadenomas and Cystadenocarcinomas of the Pancreas: A Multiinstitutional Retrospective Study of 398 Cases	398
Sarr MG., 2000.	Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?	84

BIOGRAFIJA

Goran B. Aleksandrić je rođen u Beogradu 1978. godine, gde je završio osnovnu i srednju školu. Maturirao je 1997. godine u Desetoj beogradskoj gimnaziji.

Godine 1997. upisao je Medicinski fakultet u Beogradu, a diplomirao 2004. godine sa prosečnom ocenom 9,74 (devet, sedamdeset četiri). Na trećoj godine studija je bio demonstrator na predmetu histologija i embriologija.

Zahvaljujući uspešnom studiranju, od druge godine studija postaje stipedista Vlade Republike Srbije. Oktobra 2002. godine dobija stipendiju za najbolje studente Ambasade Kraljevine Norveške u Beogradu.

Od 2004. do 2006. godine je volontirao u Centru za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju. Od oktobra 2006. godine je u stalnom radnom odnosu u KBC „Zemun“, gde je završio specijalizaciju iz opšte hirurgije januara 2014. godine sa odličnim uspehom.

Upisao je poslediplomske studije iz Kliničke i primenjene Anatomije na Medicinskom fakultetu školske 2004/05. godine, a septembra 2014. godine odbranio magistarsku tezu: „Analiza kliničkih i patomorfoloških karakteristika seroznih i mucinoznih cistadenoma pankreasa“.

Školske 2004/2005 bio angažovan kao stipendista na projektu "Desassembly" penisa – novi hirurški princip u lečenju urođenih i stečenih anomalija penisa, pod rukovodstvom Prof. dr Save Perovića, finansiranog od strane Ministarstva za nauku i zaštitu životne sredine Republike Srbije.

Od 2006 godine angažovan je na projektu: Ispitivanje etiopatogeneze bolesti srčanog mišića, perikarda i srčane insuficijencije kao osnova dijagnostike i lečenja: primena neuronskih mreža i veštačke inteligencije, pod rukovodstvom Prof. dr Petra Seferovića, finansiranog od strane Ministarstva za nauku i zaštitu životne sredine Republike Srbije.

Godine 2011. proveo mesec dana na usavršavanju iz „Neck ultrasound and fine needle aspiration of thyroid nodule“, Department of Endocrinology and Metabolism Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, u Pizi, Italija.

Autor i koautor je više naučnih radova. Aktivno je učestvovao na brojnim međunarodnim i domaćim kongresima.

Etički komitet Medicinskog fakultetu Beogradu, na sednici održanoj 28.12.2015. godine, doneo odluku za odobrenje izrade doktorske teze “Određivanje optimalnog dijagnostičkog i operativnog pristupa u lečenju mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa”.

IZJAVA O AUTORSTVU

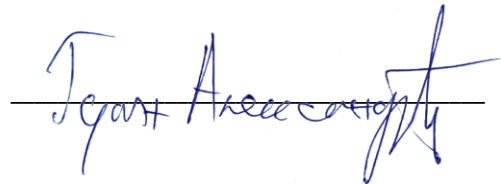
Izjavljujem da je doktorska disertacija pod naslovom:

„ODREĐIVANJE OPTIMALNOG DIJAGNOSTIČKOG I OPERATIVNOG PRISTUPA U LEČENJU MUCINOZNIH CISTIČNIH NEOPLAZMI PANKREASA“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- a nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 15.07.2022.

Potpis doktoranda



IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 15.07.2022.

Potpis doktoranda

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'Igor Arsenović'.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“
da Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu u ime moje doktorske disertacije pod naslovom:
m:

„ODREĐIVANJE OPTIMALNOG DIJAGNOSTIČKOG I OPERATIVNOG PRISTUPA U LEČENJU MUCINOZNIH CISTIČNIH NEOPLAZMI PANKREASA“

kojajemo je autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložim predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moja doktorska disertacija pohranjena u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu
dostupna u otvorenom pristupu
moguda koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice
(Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
- ③ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Beogradu, 15.07.2022.

Potpis doktoranda

