

Pristup dijagnostici, praćenju i liječenju cističnih tumora gušterače

Jurić, Bruno

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:572184>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bruno Jurić

**Pristup dijagnostici, praćenju i liječenju
cističnih tumora gušterače**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Nevena Baršića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

IPMN – intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (engl. *intraductal papillary mucinous neoplasm*)

MD – glavni vod (engl. *main duct*)

BD – postranični vod (engl. *branch duct*)

MT – miješani tip (engl. *mixed type*)

MCN – mucinozna cistična neoplazma (engl. *mucinous cystic neoplasm*)

SCN – serozni cistadenom (engl. *serous cystic neoplasm*)

SPN – solidna pseudopapilarna neoplazma (engl. *solid pseudopapillary neoplasm*)

cNET- cistični neuroendokrini tumor (engl. *cystic neuroendocrine tumor*)

NEN – neuroendokrini neoplazma (engl. *neuroendocrine neoplasm*)

PanNEN- neuroendokrini neoplazma gušterače (engl. *pancreatic neuroendocrine neoplasm*)

NET – neuroendokrini tumor (engl. *neuroendocrine tumor*)

PanNET – neuroendokrini tumor gušterače (engl. *pancreatic neuroendocrine tumor*)

NEC – neuroendokrini karcinom (engl. *neuroendocrine carcinoma*)

CEA – karcinoembrijski antigen (engl. *carcinoembryonic antigen*)

CA – karbohidratni antigen (engl. *carbohydrate antigen*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

LOH – gubitak heterozigotnosti (engl. *loss of heterozygosity*)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

MR – magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance*)

MRCP – magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (engl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*)

TAUS – transabdominalni ultrazvuk (engl. *transabdominal ultrasound*)

EUS – endoskopski ultrazvuk (engl. *endoscopic ultrasound*)

CH-EUS – kontrastni harmonični endoskopski ultrazvuk (engl. *contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound*)

EUS-TTNB – endoskopskim ultrazvukom vođena biopsija kroz iglu (engl. *endoscopic ultrasound-guided through the needle biopsy*)

EUS-FNA – endoskopskim ultrazvukom vođena tankoiglena aspiracija (engl. *endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration*)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. KLASIFIKACIJA	2
2.1. Klasifikacija cističnih promjena gušterače	2
2.2. Patohistološka klasifikacija	4
3. DIJAGNOSTIKA CISTIČNIH TUMORA GUŠTERAČE.....	7
3.1. Klinička slika.....	7
3.2. Radiološke metode	7
3.2.1. Transabdominalni ultrazvuk	7
3.2.2. Magnetska rezonancija s magnetnorezonantnom kolangiopankreatografijom	8
3.2.3. Kompjutorizirana tomografija	9
3.2.4. Endoskopski ultrazvuk.....	9
3.2.5. Radiološka obilježja cističnih tumora gušterače.....	10
3.3. Citološke, biokemijske i molekularne metode	12
4. LIJEČENJE CISTIČNIH TUMORA GUŠTERAČE	18
4.1. Kirurško liječenje	18
4.2. Adjuvantno i neoadjuvantno liječenje.....	21
5. PRAĆENJE CISTIČNIH TUMORA GUŠTERAČE	23
5.1. Metode i način praćenja.....	23
5.2. Postoperativno praćenje.....	25
6. ZAHVALE	27
7. LITERATURA	28
8. ŽIVOTOPIS.....	38

SAŽETAK

Pristup dijagnostici, praćenju i liječenju cističnih tumora gušterače

Bruno Jurić

Cistični tumori gušterače su kompleksna skupina tumora s pet glavnih tipova: IPMN, MCN, SCN, SPN i cNET. Njihova detekcija postaje sve češća zbog napretka u radiološkim metodama i povećane primjene preventivnih pregleda. Razlikovanje među tipovima cističnih tumora je važno zbog različitog malignog potencijala i potrebe za liječenjem. Klinička prezentacija ovih tumora je često nespecifična, a većina pacijenata ostaje asimptomatska. Radiološke metode kao što su ultrazvuk, magnetska rezonancija i kompjutorizirana tomografija koriste se za dijagnozu i praćenje cističnih tumora gušterače, pri čemu magnetska rezonancija s magnetnorezonantnom kolangiopankreatografijom ima prednost zbog boljeg prikaza mekih tkiva i struktura ispunjenih tekućinom, a jednaku točnost u dijagnostici ima i endoskopski ultrazvuk. Biokemijske analize, poput razine CEA i glukoze, te molekularne analize sadržaja cisti dodatno pomažu u dijagnostici i razlikovanju tumora. Kombinacija različitih testova povećava točnost dijagnoze i omogućuje preciznije određivanje tipa tumora gušterače. Pristup cističnim tumorima gušterače ovisi o biološkom ponašanju pojedine vrste tumora. Kirurško liječenje je rezervirano za tumore koji nose rizik visokog stupnja displazije i karcinoma. Adjuvantna kemoterapija se koristi kod reseciranih invazivnih karcinoma nastalih iz IPMN-a ili MCN-a. Praćenje nereseciranih cističnih tumora gušterače uključuje redovite preglede s MR ili EUS-om, ovisno o karakteristikama tumora i osobinama pacijenta. Cilj je ovakvog integriranog pristupa poboljšati dugoročne ishode za pacijente s cističnim tumorima gušterače, smanjiti rizik od razvoja karcinoma s jedne, a istodobno izbjeći nepotrebne operacije s druge strane.

KLJUČNE RIJEČI: cistični tumori, gušterača, magnetnorezonantna kolangiopankreatografija, endoskopski ultrazvuk

SUMMARY

Approach to diagnosis, surveillance and treatment of cystic pancreatic tumors

Bruno Jurić

Pancreatic cystic tumors are a complex group of tumors with five main types: IPMN, MCN, SCN, SPN, and cNET. Their detection is becoming more common due to advances in radiological methods and increased use of preventive screenings. Distinguishing among the types of cystic tumors is important due to different malignant potential and the need for treatment. The clinical presentation of these tumors is often nonspecific and most patients remain asymptomatic. Radiological methods such as ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography are used for diagnosis and surveillance of pancreatic cystic tumors, with magnetic resonance imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography having an advantage due to better visualization of soft tissues and fluid-filled structures. Endoscopic ultrasound also has equal accuracy in diagnosis. Biochemical analyses, such as CEA and glucose levels, and molecular analyses of cyst contents further aid in diagnosis and tumor differentiation. Combining different tests increases the accuracy of diagnosis and enables more precise determination of pancreatic tumor type. The approach to pancreatic cystic tumors depends on the biological behavior of each tumor type. Surgical treatment is reserved for tumors with high risk of high-grade dysplasia and invasive carcinoma. Adjuvant chemotherapy is used for resected invasive carcinomas arising from IPMN or MCN. Surveillance of unresected pancreatic cystic tumors involves regular check-ups with MRI or EUS, depending on the tumor's characteristics and patient traits. The goal of this integrated approach is to improve long-term outcomes for patients with pancreatic cystic tumors, reduce the risk of carcinoma development on one hand, and avoid unnecessary surgeries on the other.

KEYWORDS: cystic tumors, pancreas, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic ultrasound

1. UVOD

Cistični tumori gušterače su klinički zahtjevna skupina tumora kojoj pripada velik broj heterogenih entiteta. Međutim, pet promjena (IPMN, MCN, SCN, SPN i cNET) čini 90 % ovih tumora.(1,2) Razlikuju se po svojim anatomskim, patohistološkim, kliničkim, radiološkim i biološkim obilježjima. Njihov značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi kontinuirano raste, posljedično sve većoj detekciji ovih tumora. Razlog tome su unapređenje kvalitete te povećana primjena različitih radioloških modaliteta u nizu stanja i bolesti, kao i u sklopu preventivnih pregleda. U općoj populaciji prevalencija cističnih lezija gušterače se procjenjuje na 4-14 %, od čega preko 60 % čine cistični tumori.(3) Prevalencija se bitno se razlikuje između studija i ovisno o primijenjenoj radiološkoj metodi. Procjenjuje se na 0,21-3,5 % upotrebom abdominalnog ultrazvuka, 2,2-5,4 % primjenom CT-a, 9,4-21,5 % primjenom EUS-a te do 41,6 %, to jest 49,1 % korištenjem MR-a odnosno MRCP-a.(4–14) U prilog visokoj prevalenciji govore i rezultati obdukcija u kojima oko trećina osoba u trenutku smrti ima neku cističnu promjenu gušterače.(15,16) Prisutna je snažna povezanost između broja, veličine i prevalencije cističnih tumora gušterače te starije životne dobi. Također, postoji i pozitivna asocijacija s prekomjernom tjelesnom težinom, kroničnim pankreatitisom, obiteljskom anamnezom duktalnog adenokarcinoma gušterače, ali i dijabetesom melitusom, pogotovo ako je ovisan o inzulinu.(13,17,18) Veliki izazov u liječenju predstavlja različito biološko ponašanje cističnih tumora gušterače, odnosno njihov maligni potencijal, zbog čega postoji potreba točne distinkcije među pojedinim tipovima. Pojedini tumori, poput SCN-a, benigne su tvorbe i ne zahtijevaju daljnje praćenje i liječenje. S druge strane, određeni tumori (IPMN i MCN) predstavljaju premaligne lezije s potencijalom prelaska u karcinome, stoga je neophodno pratiti ih i po potrebi kirurški liječiti. Prema tome, nužno je prevenirati nastanak karcinoma, pritom pazeći da se izbjegniju nepotrebne operacije koje sa sobom nose značajan rizik komplikacija. (19–23)

2. KLASIFIKACIJA

2.1. Klasifikacija cističnih promjena gušterače

Cistične lezije gušterače se klasificiraju prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (Tablica 1.). Definirane su kao unilokularne ili multilokularne neoplazme ili neneoplastične tumoru slične promjene gušterače koje stvaraju šupljinu. Mogu se podijeliti s obzirom na vrstu konstitutivnog tkiva na epitelne i neepitelne, odnosno mezenhimalne tvorbe. Povrh toga, klasifikacija obuhvaća i podjelu na mucinozne (MCN i IPMN) te nemucinozne (SCN, SPN i cNET) tumore.(24)

Tablica 1. Klasifikacija cističnih lezija gušterače prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

EPITELNE NEOPLASTIČNE	EPITELNE NENEOPLASTIČNE
Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma	Acinarna cistična transformacija pankreasa
Mucinozna cistična neoplazma	Mucinozna neneoplastična cista
Serozni cistadenom	Enterogena cista
Serozni cistadenokarcinom	Retencijska cista
Solidna pseudopapilarna neoplazma	Periampularna duodenalna cista
Cistični neuroendokrini tumori	Kongenitalna cista
Cistadenokarcinom acinarnih stanica	Endometrijska cista
Intraduktalna onkocitička papilarna neoplazma	Limfoepitelna cista
Intraduktalna tubulopapilarna neoplazma	
Cistični hamartom	

Cistični teratom	
Cistični duktalni adenokarcinom	
Cistični pankreatoblastom	
Cistična metastatska epitelna neoplazma	
NEEPITELNE NEOPLASTIČNE	NEEPITELNE NENEOPLASTIČNE
Benigna neepitelna neoplazma	Pseudocista vezana uz pankreatitis
Maligna neepitelna neoplazma	Parazitarna cista

Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) čine 60 % cističnih tumora gušterače. Klinički, dijele se u tri skupine: IPMN glavnog izvodnog kanala gušterače (MD-IPMN), IPMN postraničnih ogranaka glavnog izvodnog kanala gušterače (BD-IPMN) te IPMN miješanog tipa (MT-IPMN). Obično se pojavljuju u 60-im godinama života, podjednako u oba spola u zapadnom dijelu svijeta, dok se u Aziji pojavljuju tri puta češće kod muškaraca.(24) Predstavljaju premaligne lezije s različitim potencijalom prelaska u invazivne karcinome. Invazivni karcinom može nastati u čak do 60 % tumora koji zahvaćaju glavni izvodni kanal gušterače (MD-IPMN-ovi i MT-IPMN-ovi), za razliku od BD-IPMN-ova, u kojima se pojavljuje upola manje.(25,26) Mucinozne cistične neoplazme (MCN) zauzimaju oko 8 % reseciranih cističnih lezija gušterače. Također predstavljaju premaligne lezije koje progrediraju u invazivni karcinom u oko 15 % slučajeva. Gotovo isključivo se pojavljuju kod žena, najčešće oko 50. godine života. Serozni cistadenomi (SCN) su benigne tvorbe s tri puta većom učestalošću u žena, čine 1-2 % svih neoplazmi gušterače te se poglavito nalaze oko 60. godine. Solidne pseudopapilarne neoplazme (SPN) rijetki su tumori niskog stupnja malignosti i čine tek 5 % cističnih tumora gušterače. U 90 % slučajeva se pojavljuju kod djevojčica u pubertetu i mladih žena. Neuroendokrine neoplazme (NEN) imaju najveću incidenciju između 30. i 60. godine života i ne pokazuju razliku u pojavnosti među spolovima.(24)

2.2. Patohistološka klasifikacija

Mikroskopski, kod MCN-a nalaze se ciste obložene kolumnarnim stanicama koje produciraju mucin, okružene karakterističnom podležećom stromom ovarijskog tipa, bez komunikacije s vodovima gušterače. Kod IPMN-a vidljiva je intraduktalna proliferacija istovjetnih stanica s formiranjem papila i cisti. Patohistološki se IPMN i MCN klasificiraju u tri skupine: tumori s niskim stupnjem displazije, tumori s visokim stupnjem displazije te tumori s udruženim invazivnim karcinomom. U niskom stupnju displazije atipija stanica je blaga do umjerena, a projekcije papila i mitoze mogu ili ne moraju biti vidljive. Kod visokog stupnja displazije atipija stanica je značajna, vidljive su nepravilno razgranane papile, velike jezgrice, pleomorfizam i gubitak polarosti stanica te brojne mitoze. Invazivni karcinom koji nastaje iz IPMN-a može biti tubularnog ili koloidnog tipa, dok je kod MCN-a najčešće tubularnog tipa, ali opisani su i adenoskvamozni karcinom te nediferencirani karcinom s gigantskim stanicama nalik na osteoklaste.(24)

Nadalje, klinički je važna podjela IPMN-ova na histološke podtipove zbog predviđanja prognoze bolesti pošto imaju različit rizik progresije u invazivni karcinom. Na osnovi stanične morfologije i imunohistokemijskog bojanja papilarne komponente tumora, dijele se na želučani, intestinalni i pankreatobilijarni podtip. Dodatnu ulogu u prognozi bolesti ima razlikovanje tipa invazivnog karcinoma nastalog iz IPMN-a jer koloidni ima bolju prognozu od tubularnog tipa karcinoma. Želučani podtip se nalazi u oko 70 % IPMN-ova i najčešće se pojavljuje u tumorima postraničnih ogranaka glavnog izvodnog kanala gušterače. Građen je od visokih kolumnarnih stanica, nalik epitelu želučanih foveola, koje pokazuju ekspresiju MUC5AC i MUC6 gena. Tipično je niskog stupnja displazije s najmanjom vjerojatnošću prelaska u invazivni karcinom (otprilike 10 %), ali tada obično nastaje karcinom tubularnog tipa koji ima lošiju prognozu. Oko 20 % IPMN-ova su intestinalnog podtipa koji se pretežno pojavljuje u lezijama smještenim unutar glavnog izvodnog kanala gušterače. Nalaze se

izražene vilozne papile prekrivene visokim kolumnarnim epitelom, slične građe kao i vilozni adenomi kolona. Pokazuje ekspresiju MUC2, CK20, MUC5AC i CDX2 gena. Većinom je visokog stupnja displazije i progredira u invazivni karcinom u oko 40 % slučajeva, ali najčešće tada nastaje indolentniji, koloidni tip karcinoma. Najrjeđi je pankreatobilijarni podtip koji se također pretežno nalazi u tumorima unutar glavnog izvodnog kanala gušterače. Građen je od jako razgrananih, arborizirajućih papila obloženih kuboidnim stanicama s ekspresijom MUC1, MUC5AC i MUC6 gena. Pošto je uglavnom visokog stupnja displazije i kompleksne građe ima najveću vjerojatnost prelaska u invazivni karcinom (otprilike 70 %), i to izrazito agresivni tip tubularnog karcinoma.(24,27–31)

Serozni cistadenomi su obloženi kuboidnim stanicama koje formiraju ciste ispunjene seroznom tekućinom izvan vodova gušterače. Patohistološki, dijele se na mikrocistične, makrocistične (oligocistične), solidne i miješane serozno-neuroendokrine neoplazme. Mikrocistični i makrocistični (oligocistični) oblici imaju već navedenu, klasičnu građu seroznih cistadenoma, a ponekad sadrže i centralni ožiljak koji predstavlja hijaliniziranu stromu. Solidni serozni cistadenom je izgrađen od malih acinusa bez ili s vrlo malom centralnom šupljinom. Miješane serozno-neuroendokrine neoplazme sadrže i egzokrino i endokrino diferencirane stanice. U iznimno rijetkim situacijama (opisano manje od 20 slučajeva) nastaju serozni adenokarcinomi koji imaju stvarni maligni potencijal, odnosno mogućnost metastaziranja izvan gušterače, gotovo uvijek u jetru. Serozni cistadenomi mogu pokazivati znakove atipije stanica, limfovaskularnu i perineuralnu invaziju te se direktno širiti u želudac, slezenu i limfne čvorove, ali za dijagnozu cističnog adenokarcinoma potrebne su stvarne udaljene metastaze.(24)

Solidna pseudopapilarna neoplazma raste izvan vodova gušterače te se sastoji od solidnih i pseudopapilarnih struktura, velikih područja hemoragijske nekroze te pseudocističnih šupljina. Solidne komponente tumora građene su od epitelnih stanica koje mjestimično mogu

infiltrirati okolno tkivo gušterače, slabo su povezane s podležućim fibrovaskularnim tračcima te pokazuju slabu diferencijaciju prema epitelu gušterače. Pseudopapilarne strukture nastaju kada se tumorske stanice odvoje od fibrovaskularnih tračaka. Patohistološka varijanta ove vrste tumora je SPN s karcinomom visokog stupnja malignosti. Takvi tumori pokazuju izrazitu atipiju stanica, obilne mitoze i ekstremno agresivni biološki tijek bolesti.(24)

Neuroendokrine neoplazme gušterače (PanNEN-ovi) se, kao i druge neuroendokrine neoplazme (NEN-ovi) u tijelu, prepoznaju po ekspresiji neuroendokrinih markera (sinaptofizin i kromogranin A). Razlikujemo dobro diferencirane NEN-ove, nazvane neuroendokrini tumori (NET-ovi) i slabo diferencirane NEN-ove, nazvane neuroendokrini karcinomi (NEC-ovi). Na osnovi proliferacijske aktivnosti, koja se procjenjuje prema mitotskoj aktivnosti i Ki-67 proliferacijskom indeksu, PanNET-ovi se dijele u tri stupnja: niskog, srednjeg i visokog stupnja malignosti. Također, mogu se podijeliti na funkcionalne i nefunkcionalne tumore na temelju hormonske aktivnosti. Funkcionalni su povezani sa specifičnim kliničkim sindromima koji nastaju zbog hipersekrecije hormona iz tumora, dok nefunkcionalni tumori, iako mogu lučiti neke hormone, ne uzrokuju karakteristične kliničke sindrome. Neuroendokrini karcinomi su po definiciji visokog stupnja malignosti, ali izdvajaju se u zasebnu skupinu jer nastaju iz zasebnih prekursorских lezija te imaju različitu genetsku podlogu, morfologiju i prognozu.(24)

3. DIJAGNOSTIKA CISTIČNIH TUMORA GUŠTERAČE

3.1. Klinička slika

Najveći dio pacijenata nema nikakvih simptoma i znakova bolesti u trenutku kliničke prezentacije. Tumori se u 60-70 % slučajeva slučajno otkriju nekom od radioloških metoda u sklopu preventivnih pregleda ili dijagnostičke obrade neke druge bolesti.(24,32) Ponekad se pak mogu prezentirati s nespecifičnim bolovima u trbuhu i leđima, nadutošću, mučninom, povraćanjem te palpabilnom masom u abdomenu, a u slučaju invazivnog karcinoma i gubitkom tjelesne težine te simptomima i znakovima zahvaćanja organa u koje se karcinom širi i metastazira. Također, moguć je nastanak akutnog i kroničnog pankreatitisa, dijabetesa melitusa i žutice zbog kompresije glavnog izvodnog kanala gušterače te duktusa koledokusa tumorom ili zbog njihove opstrukcije mucinoznim čepovima. U slučaju funkcionalnog PanNET-a bolesnici se prezentiraju specifičnim kliničkim sindromom ovisno o vrsti hormona koju tumor luči.(24)

3.2. Radiološke metode

Kompjutorizirana tomografija (CT), transabdominalni ultrazvuk (TAUS), magnetska rezonancija (MR) s magnetnorezonantnom kolangiopankreatografijom (MRCP) i endoskopski ultrazvuk (EUS) metode su izbora u dijagnostici, obradi i praćenju cističnih tumora gušterače.(20–23)

3.2.1. Transabdominalni ultrazvuk

Transabdominalni ultrazvuk je neinvazivna, široko i lako dostupna radiološka pretraga kojom se, iz navedenih razloga, često prvotno otkriju cistični tumori gušterače. Ipak, ima brojne nedostatke i ograničenja u odnosu na druge metode. Uspješnost detekcije tumora ovisi o iskustvu osobe koja obavlja pretragu, veličini i lokalizaciji tumora te konstituciji i antero-posteriornom (AP) promjeru abdomena pacijenta. Značajno je manja kod tumora manjih od 2

cm, tumora smještenih u repu gušterače te debljih pacijenata i onih s većim AP promjerom abdomena.(32,33) U usporedbi s drugim metodama ima bitno manju osjetljivost (49,2-70,2 %), koja se povećava ukoliko se pretraga napravi nakon neke od komplementarnih radioloških metoda (CT,MR,EUS) ili se ciljano obavlja pregled gušterače (86,7-92,2 %).(34,35)

3.2.2. Magnetska rezonancija s magnetnorezonantnom kolangiopankreatografijom

Kao najbolja metoda za dijagnozu, inicijalnu obradu i praćenje cističnih tumora gušterače preporuča se MR s MRCP-om.(20,23) Zbog boljeg prikaza mekih tkiva te struktura ispunjenih tekućinom (ciste i vodovi gušterače) ima veću osjetljivost u detekciji tumora pored drugih modaliteta.(13) Naspram CT-a i TAUS-a, MR s MRCP-om je također osjetljiviji u detekciji komunikacija između vodova gušterače i cisti te detekciji muralnih nodulusa i intracističnih pregrada, dok u usporedbi s EUS-om pokazuje slične rezultate.(36–39) Unatoč tome, u inicijalnoj obradi, kada je važno utvrditi o kojoj se vrsti cističnog tumora radi zbog daljnjih postupaka u liječenju, CT, EUS, MR s MRCP-om pokazuju podjednaku točnost (oko 60 %) distinkcije među pojedinim tipovima. Točnost dijagnoze se povećava ukoliko se radi o mucinoznoj neoplazmi (MCN ili IPMN) ili ukoliko lezija zahvaća čitavu gušteraču (76,5-88 %).(40) Kod pacijenata kod kojih postoji potreba za doživotnim praćenjem, MR s MRCP-om se daje prednost pred EUS-om jer je neinvazivna pretraga s podjednakom točnošću diferencijacije benignih od malignih tvorbi te nema u značajnoj mjeri izraženu varijaciju očitavanja rezultata među osobama koje provode pretragu kao što ima EUS.(20,39,41) Prikladniji je i od CT-a u slučajevima doživotnog praćenja jer ima veću senzitivnost prikazivanja značajki koje ukazuju na potencijalnu malignu alteraciju tumora, poput dilatacije vodova gušterače, prisutnosti muralnih nodulusa i drugih solidnih komponenti tumora te zato što ponavljano izlaganje ionizirajućem zračenju povećava rizik od nastanka karcinoma.(36,38,42,43)

3.2.3. Kompjutorizirana tomografija

Zbog već nabrojanih limitirajućih faktora (manja osjetljivost detekcije tumora, muralnih nodulusa, komunikacija vodova gušterače, izlaganje ionizirajućem zračenju) CT se preporuča samo u određenim kliničkim situacijama. Indiciran je u slučaju potrebe detekcije parenhimalne, muralne ili centralne kalcifikacije, pogotovo u razlikovanju cističnih tumora gušterače od pseudocista u sklopu kroničnog pankreatitisa. Osim toga, nezaobilazna je radiološka metoda u određivanju stadija tumora kada postoji sumnja na invazivni karcinom, to jest kada je nužno odrediti prisutnost vaskularne infiltracije, infiltracije peritoneuma i okolnog tkiva te prisutnost metastatske bolesti zbog daljnjeg planiranja liječenja.(20)

3.2.4. Endoskopski ultrazvuk

Endoskopski ultrazvuk se preporuča kao dodatak, odnosno kao pomoćna metoda drugim slikovnim pretragama. Indiciran je u svrhu daljnje stratifikacije rizika malignosti lezije ukoliko pacijenti s cističnim tumorom gušterače imaju kliničke ili radiološke znakove (pojava simptoma, povišen CA 19-9 u serumu, limfadenopatija, rast ciste ≥ 5 mm u 2 godine, promjer ciste ≥ 30 mm, zadebljana stijenka ciste, MD širine 5-9 mm, muralni nodulus) koji pobuđuju sumnju na malignu narav tumora i potrebu za operacijom.(19–23) Ipak, podatci koji govore u prilog uspješnosti razlikovanja benignih od malignih tumora se razlikuju između studija i najveći nedostatak ove metode je da ovisi o iskustvu osobe koja ju izvodi.(39,41,44–46) Dodatnu vrijednost u karakterizaciji potencijalno malignih cističnih tumora gušterače ima kontrastni harmonični EUS (CH-EUS). Koristi se za detaljniju evaluaciju muralnih nodulusa, to jest za njihovo razlikovanje od ugrušaka i mucina te je u tom smislu superiorniji naspram ostalih radioloških metoda s pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 92-100 %. Razlikovanje ovih promjena je klinički vrlo značajno pošto prisutnost muralnih nodulusa predstavlja potencijalan znak malignosti tumora i potrebu za kirurškim liječenjem. U prilog muralnog nodulusa govori postojanje vaskularizacije unutar suspektne promjene, odnosno detekcija

signala koji potječu od mikromjehurića iz krvnih žila nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva.(47–49)

3.2.5. Radiološka obilježja cističnih tumora gušterače

Radiološka podjela IPMN-ova utemeljena je prema mjestu zahvaćanja vodova gušterače tumorom. MD-IPMN karakterizira djelomična ili potpuna dilatacija (>5 mm) glavnog izvodnog kanala gušterače koji je ispunjen mucinozним sadržajem. BD-IPMN uzrokuje proširenje postraničnih ogranaka ili stvara cističnu promjenu nalik grožđu povezanu s glavnim izvodnim kanalom gušterače, ali bez zahvaćanja i dilatacije istog. MT-IPMN je kombinacija prethodna dva tipa.(23,24,50) Na CT-u je ponekad vidljiva kalcifikacija gušterače koja se značajno češće viđa kod malignih oblika.(51,52) IPMN-ovi se predominantno detektiraju u glavi gušterače (70 %), ali mogu se pronaći i u tijelu i repu gušterače ili se čak pojavljivati kao multifokalne tvorbe.(53) U rijetkim slučajevima endoskopski je moguće vidjeti proširenu i izbočenu papilu Vateri kroz koju se aktivno istiskuje gusta sluz što predstavlja patognomoničan znak za IPMN.(54) S druge strane, MCN-ovi se u preko 80 % slučajeva javljaju u tijelu ili repu gušterače i ne komuniciraju s gušteračnim vodovima što, uz druge anamnestičke i radiološke podatke, igra bitnu ulogu u njihovom razlikovanju od IPMN-a i makrocističnog (oligocističnog) oblika SCN-a. Tipično se radiološkim metoda vide kao solitarne, velike, dobro definirane, mucinom ispunjene unilokularne cistične lezije ili sadrže pregrade koje tada formiraju nekoliko velikih cisti unutar tvorbe. U do čak 30 % slučajeva na CT-u se mogu opaziti kalcifikacije koje su gotovo uvijek smještene periferno te se značajno češće javljaju kod malignih tumora.(55–57) Serozni cistadenomi također ne komuniciraju s vodovima gušterače te se prezentiraju u nekoliko formi koje uključuju mikrocistični, makrocistični (oligocistični), miješani mikrocistični i makrocistični te solidni oblik. Najčešći je mikrocistični oblik koji se javlja u 45 % slučajeva. Takvi tumori su sastavljeni od velikog broja malih cisti različite veličine što lezijama daje karakterističan uzorak pčelinjeg saća.

Karakteristična centralna kalcifikacija u obliku sunčevih zraka se pojavljuje u 20-30 % tumora. Makrocistični (oligocistični) oblik čini oko 30 % SCN-ova i građen je od manjeg broja većih cisti, ali u rijetkim slučajevima može se raditi i o unilokularnoj leziji.

Karakteristična centralna kalcifikacija je obično odsutna kod ovog oblika SCN što stvara dodatne poteškoće u distinkciji naspram MCN. Miješani oblici zadovoljavaju kriterije oba prethodno navedena tipa i javljaju se u oko 20 % slučajeva. Solidni oblici čine svega 5 % SCN-ova, a prezentiraju se kao oštro ograničene, dobro vaskularizirane solidne mase koje ne stvaraju cistične promjene zbog čega ih je teško radiološkim metodama razlikovati od drugih hipervaskularnih tumora gušterače. Serozni cistadenomi su uglavnom solitarne lezije bez predilekcijskog mjesta pojavljivanja. Vrlo rijetko se pojavljuje difuzni oblik SCN u kojem je cijela gušterača prožeta velikim brojem cisti, a usko je povezan s von Hippel-Lindau sindromom.(24,56,58–60) Solidne pseudopapilarne neoplazme se najčešće prezentiraju u obliku solitarnih, oštro ograničenih tvorbi s područjima hemoragijske nekroze, solidnim i pseudocističnim komponentama i ponekad prisutnim muralnim kalcifikacijama. Također, mogu se pojavljivati i kao solidne mase bez cističnih promjena ili kao cistične tvorbe bez solidnih dijelova što otežava distinkciju naspram drugih tumora. Predilekcijsko mjesto pojavljivanja ovih tumora je rep gušterače.(24,61,62) Cistični neuroendokrini tumori su uglavnom unilokularne, dobro vaskularizirane ciste ispunjene seroznim sadržajem, ali povremeno mogu imati izgled miješanih solidno-cističnih tvorbi. Glavno obilježje na CT-u nakon primjene intravenskog kontrasta je prisutnost perifernog hipervaskularnog obruča oko tumora u kasnoj arterijskoj fazi. Međutim, ova pojava nije specifična za NET-ove nego se može opaziti i kod SPN-ova, metastaza u gušterači, acinarnog karcinoma gušterače i solidnih oblika SCN-ova.(58,63)

3.3. Citološke, biokemijske i molekularne metode

Citološka, biokemijska i molekularna analiza sadržaja cisti gušterače je korisna u distinkciji mucinoznih od nemucinoznih i benignih od malignih tumora. Uzorak za analizu se dobiva pomoću endoskopskim ultrazvukom vođene tankoiglene aspiracije (EUS-FNA). Radi se o invazivnoj metodi u kojoj se pod kontrolom endoskopskog ultrazvuka navodi igla (19, 22 ili 25 gauge) unutar ciste te zatim aspirira njen sadržaj. Najčešće komplikacije ove procedure su bol u abdomenu, krvarenje (retroperitonealno, intracistično ili unutar probavne cijevi), pankreatitis i infekcija ciste, a pojavljuju se u oko 3 % slučajeva.(64–66) Rizik nastanka krvarenja se može minimalizirati korištenjem kolor doplera kako bi se izbjeglo oštećenje krvnih žila, a pojava pankreatitisa i infekcija ciste smanjivanjem broja uboda, što kraćim prolaskom igle kroz tkivo gušterače te potpunom drenažom sadržaja ciste. Također, u cilju smanjivanja rizika nastanka infekcije trenutno se preporuča primjena fluorokinolona ili betalaktamskih antibiotika intravenski prije same procedure, a zatim per os još 3-5 dana, iako nema čvrstih dokaza da djeluju protektivno.(64,67,68) Još jedna potencijalna, ali iznimno rijetka komplikacija je diseminacija karcinoma u želudac ili peritoneum nakon EUS-FNA cističnih tumora gušterače zbog implantacije tumorskih stanica u tkiva s kontaminirane igle prilikom njenog izvlačenja.(69) Zbog toga internacionalne Fukuoka smjernice ne preporučuju EUS-FNA u dijagnostici cističnih tumora gušterače uz prisutne kliničke ili radiološke znakove koji upućuju na malignu narav tumora.(22,23) S druge strane, nekoliko istraživanja je pokazalo kako ne postoji povećan rizik od povratka karcinoma u želudcu ili peritoneumu kod bolesnika s resekiranim tumorom gušterače kod kojih je preoperativno učinjena EUS-FNA naspram onih kod kojih nije učinjena.(70,71) Uzimajući u obzir sve benefite i nedostatke ove metode, EUS-FNA se preporuča jedino kod pacijenata kod kojih se očekuje da će rezultati analize sadržaja cisti promijeniti način liječenja i praćenja bolesnika, odnosno ne

preporuča se raditi ju ukoliko je dijagnoza jasno postavljena korištenjem drugih radioloških metoda ili postoje jasne indikacije za operativno liječenje.(20,23)

Neposredno nakon aspiracije sadržaja, u cilju diferencijacije mucinoznih od nemucinoznih cisti, često se prvotno procjenjuje viskoznost tekućine koristeći 'string sign'. Izvodi se na način da se kapljica tekućine stavi između palca i kažiprsta te zatim polako rasteže, a pri tome se uz pomoć ravnala mjeri maksimalna duljina rastezanja. Znak se smatra pozitivnim ako je duljina ≥ 1 cm i znak je vidljiv ≥ 1 sekunde. Ovaj vrlo jednostavan test je koristan u dijagnostici mucinoznih cisti jer pozitivan 'string sign' ima specifičnost ≥ 95 % i pozitivnu prediktivnu vrijednost ≥ 94 % za dijagnozu mucinozne cistične lezije gušterače, ali nedostatak je mala osjetljivost testa od 58-77,2 %.(72,73)

Najčešći biomarker koji se određuje u uzorku cističnog sadržaja je tumorski biljeg karcinoembrijski antigen (CEA). Koristan je u razlikovanju mucinoznih od nemucinoznih cisti, ali ne i u razlikovanju benignih od malignih cisti ili razlikovanju točnog tipa cističnog tumora.(74,75) Prosječne izmjerene razine CEA u cističnoj tekućini su značajno veće kod mucinoznih cisti.(76,77) Stoga razina CEA < 5 ng/mL upućuje da se radi o nemucinoznoj cisti (pseudocista, SCN, cNET) sa specifičnošću od 95 %, ali je osjetljivost takvog testa tek 50 % pošto se i u nemucinoznim cistama često nađu povećane razine CEA.(78) Zato se prema sadašnjim smjernicama za postavljanje dijagnoze mucinozne ciste uzima vrijednost CEA ≥ 192 ng/mL.(20,23) Metaanaliza dosadašnjih istraživanja pokazuje da koristeći ovu graničnu vrijednost, mjerenje razine CEA ima specifičnost 88,6 %, a osjetljivost 60,4 %.(79) Nekoliko istraživanja pak pokazuje da bi se koristeći puno manju graničnu vrijednost, do čak 30-40 ng/mL, mogla povećati osjetljivost testa na oko 80 % bez utjecaja na specifičnost.(73,80,81) S druge strane, postoje i podatci iz istraživanja koja pokazuju kako je trenutna granična vrijednost od 192 ng/mL suboptimalna te bi se trebala povećati kako bi se zadržala specifičnost testa.(82,83) Zbog svega navedenog postoji potreba za usuglašavanjem oko

optimalne granične vrijednosti ili uvođenjem novih biomarkera u dijagnostički algoritam jer mjerenje razine CEA je i dalje najtočnija pojedinačna metoda za razlikovanje mucinoznih od nemucinoznih cisti u usporedbi s dosadašnjim metodama, kao što su EUS, citološke pretrage, drugi biomarkeri (CA 19-9, CA 125, CA 72-4, CA 15-3) i korištenje 'string sign'.(77,80,84)

Još jedna često korištena biokemijska pretraga je određivanje razine amilaza u cističnoj tekućini. Povišene razine se očekuju kod cisti koje komuniciraju s vodovima gušterače (IPMN i pseudociste) dok se kod SCN ili MCN, koje ne komuniciraju s vodovima gušterače, očekuju vrlo niske razine. Međutim, pokazano je kako nema statistički značajne razlike između tih dviju skupina cisti te se amilaze ne mogu koristiti kao biomarker za distinkciju mucinoznih od nemucinoznih cisti niti za razlikovanje pojedinih cističnih tumora gušterače. Najveća vrijednost određivanja razine amilaza je isključivanje pseudociste u diferencijalnoj dijagnozi. Ukoliko je koncentracija amilaza < 250 U/L praktički je isključena dijagnoza pseudociste jer je specifičnost testa 98 %, ali problem predstavlja njegovala osjetljivost od svega 44 %.(75,78)

Relativno novija biokemijska metoda u dijagnostici mucinoznih cisti je određivanje razine glukoze unutar cističnog sadržaja. Kao što je već rečeno, prema trenutačnim smjernicama CEA je najvažniji pojedinačni biomarker u razlikovanju mucinoznih i nemucinoznih cisti. Međutim, njegovo određivanje je uvelike nepraktično i kompleksno zbog potrebe referentnog laboratorija, veće količine uzorka potrebne za njegovo određivanje, visoke cijene i dugotrajnosti pretrage, a problem predstavljaju i niska osjetljivost te nedostatak konsenzusa oko idealne granične vrijednosti. Upravo određivanje razine glukoze predstavlja potencijalno rješenje pošto je ova pretraga vrlo jednostavna, široko dostupna, brza, jeftina i zahtjeva puno manju količinu uzorka za provođenje.(85,86) Dodatno, nedavne velike metaanalize pokazuju kako koristeći vrijednost glukoze u cističnoj tekućini < 50 mg/dL za dijagnozu mucinoznih cisti ima značajno veću osjetljivost u usporedbi s mjerenjem razine CEA (91 % naspram 59

%), a bez statistički značajne razlike u specifičnosti (86 % naspram 95 %), odnosno ima statistički značajno veću dijagnostičku točnost (95 % naspram 86 %).(87–89) Trenutačno postoji nekoliko manjih istraživanja koja upućuju kako bi se daljnjim metaboličkim profiliranjem cisti i drugi metaboliti, poput laktata i kinurenina, mogli koristiti kao potencijalni biomarkeri za razlikovanje cističnih tumora gušterače.(90,91)

Citološke pretrage imaju sličnu ili čak manju dijagnostičku točnost u diferencijaciji cista gušterače u usporedbi s prethodno nabrojanim metoda, ponajviše zbog toga što je cistična tekućina vrlo često acelularna.(77,78) Tome u prilog govori i drastična razlika u osjetljivosti metode među metaanalizama, koja se kreće između 42-63 %, nasuprot vrlo dobre specifičnosti od oko 90 %.(92–94) Kombinacijom citoloških pretraga, 'string sign' i mjerenjem CEA postiže se najveća točnost u interpretaciji rezultata stoga se uvijek preporuča ispred pojedinačnih testova.(20,72,77) Iako citologija može poslužiti u distinkciji mucinoznih od nemucinoznih cisti i određivanju stupnja displazije stanica (često podcijenjen zbog oskudne količine materijala), najčešće nije korisna u razlikovanju pojedinih vrsta cističnih tumora, pogotovo kod česte dijagnostičke dvojbe između IPMN i MCN. Oba tumora sadrže kolumnarne stanice koje produciraju mucin te ih je jedino moguće razlikovati po ovarijskog stromi koja je specifična za MCN, a koja vrlo često nije prisutna u aspiriranom sadržaju ovih tumora.(24)

Nova metoda kojom bi se mogla dobiti točna patohistološka dijagnoza cističnog tumora gušterače, a ne samo razlikovati radi li se o mucinoznoj ili nemucinoznoj cisti je endoskopskim ultrazvukom vođena biopsija kroz iglu (EUS-TTNB). Izvodi se uz pomoć standardne 19-gauge igle koja se koristi kod EUS-FNA te mikroforcepsa koji se uvodi kroz iglu i s njim uzima uzorak tkiva sa stijenke, papila ili muralnih nodulusa cisti.(95) Ova metoda ima odličnu tehničku uspješnost od 98 % (najčešće poteškoće nastanu jer se mikroforceps ne može uvesti kroz jako nakošenu iglu) te se u oko 90 % slučajeva uspije

prikupiti adekvatan uzorak za patohistološku analizu. U usporedbi s krajnjom patohistološkom dijagnozom nakon resekcije tumora koja se uzima kao zlatni standard, EUS-TTNB pokazuje točnost od oko 90 %, što je značajno više naspram citoloških pretraga koje samo u malom broju slučajeva mogu predvidjeti točan tip cističnog tumora. Relativni problem ove pretrage je nešto veća učestalost komplikacija od 7,5 % u usporedbi s 3 % kod EUS-FNA. Najčešće komplikacije su bol u trbuhu, intracistično krvarenje, pankreatitis i infekcija ciste, ali uglavnom su komplikacije blage i ne zahtijevaju hospitalizaciju.(96,97) U budućnosti bi se uz upotrebu ove procedure kod značajnog broja bolesnika mogao prevenirati nastanak karcinoma, a istovremeno kod drugih bi se mogle izbjeći nepotrebne operacije i njihove komplikacije što sa dosadašnjim metodama, koje nisu pružale točnu patohistološku dijagnozu, vrlo često nije bilo moguće niti pretjerano uspješno.

Molekularna analiza cistične tekućine je dodatna vrijedna pretraga kojom se mogu razlikovati mucinozne i nemucinozne, benigne i maligne, ali i pojedine vrste cističnih tumora gušterače. Naspram citoloških pretraga koje su često neuspješne zbog neadekvatne količine stanica u uzorku, amplifikacijom DNA koju odljuštene, mrtve stanice otpuštaju u cističnu tekućinu, moguće je uspješno provesti molekularnu analizu i otkriti specifične mutacije u genima.(98) Mutacije ili delecije VHL gena su vidljive u oko 60 % seroznih cistadenoma i ne javljaju se ni u jednoj drugoj vrsti cista gušterače.(99,100) Gotovo sve solidne pseudopapilarne neoplazme imaju mutaciju CTNNB1 gena, ali ona može biti vidljiva i u drugim cističnim tumorima. Ono što je specifično za SPN-ove je izolirana mutacija CTNNB1 gena odnosno nedostatak gubitka heterozigotnosti (LOH), aneuploidije ili postojanja mutacije u nekom od drugih najčešće analiziranih gena (VHL, KRAS, GNAS, RNF43).(101,102) Mutacije KRAS/GNAS gena su karakteristične za mucinozne ciste sa specifičnošću od 100 %, ali osjetljivost se bitno razlikuje između studija i iznosi 54-89 %. Ova velika razlika bi se mogla objasniti razlikom u uzorku među istraživanjima. Naime, prevalencija mutacija KRAS gena kod MCN-ova ovisi o

stupnju displazije tumora i veća je što je viši stupanj displazije. S druge strane, prevalencija ove mutacije je veća kod IPMN-ova s niskim stupnjem displazije, BD-IPMN-ova te želučanog i pankreatobilijarnog histološkog podtipa IPMN-a u usporedbi s intestinalnim. Mutacija GNAS gena je korisna u razlikovanju mucinoznih cisti jer se nikada ne pojavljuje kod MCN-ova, a kod IPMN-ova je prisutna u oko 60 % slučajeva i to nešto češće kod intestinalnog podtipa i tumora s višim stupnjem displazije.(99–104)

4. LIJEČENJE CISTIČNIH TUMORA GUŠTERAČE

4.1. Kirurško liječenje

Cistični tumori gušterače imaju različito biološko ponašanje, odnosno maligni potencijal, stoga ne postoji potreba za invazivnim i radikalnim kirurškim zahvatima kod svih vrsta tumora. Cilj sveukupnog liječenja je prevenirati nastanak karcinoma iz premalignih lezija i liječiti sve simptomatske bolesnike, a istodobno izbjeći nepotrebne operacije koje su povezane sa značajnim rizikom mortaliteta i morbiditeta. Serozni cistadenomi se generalno smatraju benignim tvorbama te se njihovo kirurško liječenje ne preporuča. Iznimka su pacijenti sa simptomima koji nastaju posljedično kompresiji okolnih organa tumorom, kod kojih se operacija smatra opravdanom. U takvim se slučajevima mogu primijeniti poštenije operacije s očuvanjem slezene i što većeg tkiva gušterače.(20,21) Solidne pseudopapilarne neoplazme su maligni tumori koji mogu mjestimično infiltrirati okolno tkivo gušterače, želudac, slezenu i duodenum ili čak u 5-15 % slučajeva metastazirati u jetru ili peritoneum. Ipak, radi se o tumorima niskog stupnja malignosti kod kojih je ukupno petogodišnje preživljenje nakon resekcije veće od 95 %, a čak i pacijenti s metastazama nakon resekcije mogu ponekad živjeti dulje od 10 godina.(105,106) Zato je kod svih SPN-ova, ukoliko je izvedivo, indicirano kirurško liječenje, uključujući i pacijente s rekurentnom i metastatskom bolešću. Iako SPN-ovi rijetko metastaziraju u regionalne limfne čvorove, radikalni kirurški zahvat s negativnim resekcijskim rubom uz limfadenektomiju se preporuča ispred poštenijih operacija gušterače kako bi se spriječio povratak bolesti.(20,21) Važni prediktivni faktori maligne alteracije i agresivnog biološkog ponašanja cNET-ova su veličina tumora i proliferacijska aktivnost tumora. Resekcija je stoga indicirana kod tumora s rastom ≥ 5 mm unutar godine dana ili ukupne veličine ≥ 2 cm, tumora sa srednjom i visokom proliferacijskom aktivnošću te kod simptomatskih pacijenata. Poštenje operacije poput enukleacije tumora ili ograničene resekcije gušterače su uglavnom metode izbora ako je

moгуće očuvati egzokrinu i endokrinu funkciju gušterače. Petogodišnje preživljenje nakon kirurškog zahvata je 60-80 % i najviše ovisi o prisutnosti već navedenih pozitivnih prediktivnih faktora.(20,107)

Mucinozne cistične neoplazme i intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme predstavljaju premaligne lezije gušterače koje mogu, ali i ne moraju progredirati u karcinome tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Stoga se kirurški zahvat kod asimptomatskih pacijenata smatra opravdanim jedino kod tumora s visokim stupnjem displazije ili kod već nastalog invazivnog karcinoma. U tu svrhu, opisani su brojni klinički i radiološki znakovi koji upućuju na malignu progresiju tumora i time čine apsolutne ili relativne indikacije za kirurško liječenje prema različitim smjernicama. Internacionalne Fukuoka smjernice preporučuju resekciju svih MCN-ova neovisno o veličini promjene.(23) Ipak, pokazano je kako tumori manji od 4 cm bez faktora rizika gotovo nikada ne prelaze u invazivne karcinome.(108) Prema tome, Europske smjernice preporučuju resekciju asimptomatskih MCN-ova bez faktora rizika tek kod veličine ≥ 4 cm, a resekcija simptomatskih tumora i tumora s vidljivim muralnim nodulusima je indicirana neovisno o njihovoj veličini.(20) Standardna metoda liječenja MCN-ova s radiološkim obilježjima koja upućuju na malignu progresiju (veličina tumora ≥ 4 cm, muralni nodulusi) je segmentalna resekcija gušterače s negativnim resekcijskim rubom uz limfadenektomiju. Kod ostalih MCN-ova u obzir dolaze i manje radikalni kirurški zahvati (enukleacija tumora, ograničene resekcije gušterače, distalna pankreatektomija s očuvanjem slezene). Petogodišnje preživljenje nakon kirurškog zahvata kod pacijenata s neinvazivnim tumorima je gotovo 100 %, a kod pacijenata s invazivnim tumorima oko 60 % i najviše ovisi o TNM stadiju bolesti.(108) Prema internacionalnim Fukuoka smjernicama visoko prediktivni klinički i radiološki znakovi koji upućuju na malignu progresiju IPMN-ova su tumorom uzrokovana opstruktivna žutica, muralni nodulusi ≥ 5 mm, dilatacija MD ≥ 10 mm te citološkim pretragama dokazan karcinom ili displazija visokog stupnja. Ovi znakovi ujedno

predstavljaju i apsolutne indikacije za kirurško liječenje.(23) Istovjetne preporuke daju i Europske smjernice uz dodatak da i prisutnost bilo koje druge solidne komponentne unutar koje se nakuplja kontrast, a ne samo muralnih nodulusa, također predstavlja apsolutnu indikaciju za operaciju.(20) Klinički i radiološki znakovi koji nisu visoko prediktivni, ali se povezuju s povećanim rizikom maligne progresije, predstavljaju relativne indikacije za kirurško liječenje IPMN-ova i donekle se razlikuju među smjernicama. Prema internacionalnim Fukuoka smjernicama relativne indikacije su povišena serumska razina CA 19-9, rast ciste ≥ 5 mm unutar 2 godine, cista veličine ≥ 3 cm, MD širine 5-9 mm, akutni pankreatitis uzrokovan tumorom, muralni nodulus < 5 mm, limfadenopatija, nagla promjena širine MD s distalnom atrofijom gušterače te zadebljana stijenka ciste ili nakupljanje kontrasta u stijenci ciste.(23) Znakovi koji se smatraju relativnim indikacijama prema Europskim smjernicama su serumska razina CA 19-9 > 37 U/mL (u odsutnosti žutice), rast ciste ≥ 5 mm unutar godine dana, cista veličine ≥ 4 cm, MD širine 5-9 mm, novonastali dijabetes melitus ili akutni pankreatitis uzrokovan tumorom te muralni nodulus < 5 mm.(20) Ukoliko postoji neka od relativnih indikacija, odluka o kirurškom liječenju se donosi uzimajući u obzir vrstu IPMN-a (tumori koji zahvaćaju MD imaju puno veći rizik maligne progresije), lokaciju tumora (konzervativniji pristup se može primijeniti kod tumora glave gušterače) te pacijentovu dob, komorbiditete i očekivano trajanje života.(20,23) Koristeći ove smjernice, maligna progresija IPMN-ova se može točno detektirati u preko 90 % slučajeva, ali problem i dalje ostaje velik broj nepotrebnih operacija zbog čega postoji potreba pronalaska pouzdanijih prediktivnih faktora.(109) Dodatan radiološki znak koji bi mogao pridonijeti točnijem predviđanju maligne progresije IPMN-ova je prisutnost kalcifikacija u gušterači pošto se značajno češće javljaju uz maligne oblike tumora.(51,52) Segmentalna resekcija gušterače s negativnim resekcijskim rubom uz limfadenektomiju je generalno kirurška metoda izbora za liječenje IPMN-ova. Poštednije operacije gušterače se uglavnom ne preporučuju zbog čestih

komplikacija i zbog toga što bi operacija trebala biti indicirana samo kod onih pacijenata kod kojih postoji sumnja na malignu progresiju tumora pa postoji opasnost od nepotpunog uklanjanja lezije, povratka bolesti i potrebe za reoperacijom. Kod multifokalnih BD-IPMN-ova svaka lezija se procjenjuje zasebno te samo one koje pokazuju znakove maligne progresije trebaju biti resecirane, a ostale se nastavljaju pratiti prema zadanim vremenskim rokovima. U slučajevima kada je cijeli glavni izvodni kanal gušterače proširen preporuča se napraviti cefaličnu duodenopankreatektomiju i nastaviti daljnju resekciju dok se ne postigne negativan resekcijski rub, a u slučaju da se distalno od mjesta resekcije nalazi muralni nodulus ili intraoperativni nalaz na neki drugi način sugerira malignu promjenu indicirana je totalna pankreatektomija.(20,23) Petogodišnje preživljenje nakon kirurškog zahvata kod pacijenata s neinvazivnim tumorima je oko 85 %, a kod pacijenata s invazivnim karcinomima oko 50 % i najviše ovisi o tipu karcinoma (tubularni imaju lošiju prognozu naspram koloidnih karcinoma) te TNM stadiju bolesti.(110,111)

4.2. Adjuvantno i neoadjuvantno liječenje

Adjuvantna kemoterapija je indicirana kod pacijenata s reseciranim invazivnim karcinomima nastalima iz IPMN-a ili MCN-a. Najčešće korišteni citostatici su gemcitabin i 5-fluorouracil, istovjetno standardnoj adjuvantnoj kemoterapiji duktalnih adenokarcinoma gušterače budući da ove dvije vrste karcinoma pokazuju brojne sličnosti. Najveću korist adjuvantna kemoterapija pokazuje kod bolesnika s uznapredovalim karcinomima dok kod bolesnika s nižim stadijima bolesti, u kojima nema zahvaćanja limfnih čvorova, ne pokazuje značajno povećanje ukupnog preživljenja.(112) Neoadjuvantno liječenje invazivnih karcinoma nastalih iz IPMN-a ili MCN-a se trenutačno ne preporuča, iako su opisani slučajevi u kojima se preoperativnom primjenom gemcitabina i oksaliplatine uspjela postići regresija bolesti koja je omogućila resekciju do tada neoperabilnog tumora.(113) Kod SPN-ova resekcija primarnog tumora, ali i metastaza je i dalje uglavnom jedini način liječenja. U slučaju neoperabilnog

tumora, sistemska primjena gemcitabina može dovesti do smanjenja veličine tvorbe i omogućiti operativno liječenje.(114) Citostatici se također mogu primjenjivati i intraperitonealno kod rijetkih bolesnika s peritonealnom karcinomom kao metoda adjuvantnog liječenja.(115) Upotreba adjuvantnog i neoadjuvantnog liječenja kod SPN-ova je bazirana na pojedinačnim slučajevima te se zbog nedostatka velikih istraživanja ne preporuča kao standardna metoda liječenja. Zbog sličnosti s duktalnim adenokarcinomom gušterače, kod neresektabilnih karcinoma koji nastaju iz IPMN-a i MCN-a može se pokušati s primjenom sistemske palijativne kemoterapije, iako dokaza o njejoj uspješnosti trenutačno nema.(20)

5. PRAĆENJE CISTIČNIH TUMORA GUŠTERAČE

5.1. Metode i način praćenja

Nakon početne evaluacije, sve smjernice preporučuju daljnje redovito kliničko i radiološko praćenje pacijenata s IPMN-om i cNET-om kod kojih ne postoji indikacija za kirurškim liječenjem zbog moguće maligne alteracije tumora u nekom trenutku.(20,23,107) Kod cNET-ova se inicijalna kontrola preporuča nakon 6 mjeseci uz pomoć EUS-a, CT-a ili najbolje MR-a s MRCP-om, a daljnje praćenje uz iste radiološke metode se može nastaviti svakih 12 mjeseci ukoliko tumor pokazuje nisku proliferacijsku aktivnost i stabilnu veličinu. Ako se u bilo kojem trenutku zabilježi promjena u proliferacijskoj aktivnosti ili veličini tumora prelazi se na kraći interval praćenja od 6 mjeseci ili ukoliko je indicirano na kirurško liječenje.(107) Ovakav način praćenja se pokazao sigurnim čime je kod mnogih pacijenata moguće izbjeći nepotrebnu operaciju.(116) Preporuke među smjernicama se međutim razlikuju u pogledu najbolje radiološke metode i intervala praćenja IPMN-ova. Prema internacionalnim Fukuoka smjernicama interval praćenja i radiološka metoda određeni su veličinom tumora (kod multifokalnih IPMN-ova veličinom najvećeg tumora). Tumori manji od 1 cm prate se CT-om ili MR s MRCP-om, inicijalno nakon 6 mjeseci, a ukoliko nema promjena svake 2 godine. Ako je tumor veličine 1-2 cm prati se također uz pomoć CT-a ili MR-a s MRCP-om, u prvoj godini svakih 6 mjeseci, svakih 12 mjeseci u iduće 2 godine, a ukoliko nema promjena interval praćenja se može produžiti na 2 godine. Kod tumora veličine 2-3 cm preporuča se inicijalno napraviti EUS u roku 3-6 mjeseci te ukoliko nema promjena produžiti interval praćenja na jednom godišnje, koristeći EUS i MR s MRCP-om naizmjenično. Ako se u bilo kojem trenutku detektira neki od visoko prediktivnih kliničkih ili radiološki znakova maligne progresije apsolutno je indicirano kirurško liječenje. Ukoliko se kod pacijenata ustanovi neka relativna indikacija za kirurško liječenje, a ne odluči se pristupiti operacijskom zahvatu preporuča se kraći interval praćenja od 3-6 mjeseci koristeći EUS i MR s MRCP-om

naizmjenično.(23) S druge strane, Europske smjernice preporučuju ujednačene intervale praćenja neovisno o veličini tumora te MR s MRCP-om kao najbolju radiološku metodu za praćenje IPMN-ova. U prvoj godini pacijenti se prate svakih 6 mjeseci, a ako nema promjena nastavljaju se pratiti jednom godišnje. Za starije pacijente, pacijente s teškim komorbiditetima te one s relativnim indikacijama za kirurško liječenje kod kojih se nije odlučilo ići na operacijski zahvat preporuča se konstantan interval praćenja od 6 mjeseci.(20) Najbolji način i radiološka metoda praćenja IPMN-ova nisu dokazani u velikim istraživanjima stoga izbor preporuka ostaje na pojedincu, ali uzimajući u obzir sve prednosti i mane različitih radioloških pretraga te karakteristike tumora i samih pacijenata kako bi se odredila najbolja individualizirana metoda praćenja. Redovito i dugoročno praćenje IPMN-ova je nužno, ne samo zbog mogućnosti maligne progresije same lezije, već i zbog većeg rizika nastanka konkomitantnog duktalnog adenokarcinoma gušterače. Tijekom petogodišnjeg i desetogodišnjeg razdoblja praćenja kumulativna incidencija konkomitantnog adenokarcinoma iznosi 2,6 % odnosno 8,8%.(117,118) Nadalje, Europske smjernice osim praćenja IPMN-ova i cNET-ova preporučuju i praćenje asimptomatskih MCN-ova manjih od 4 cm bez prisutnih muralnih nodulusa dok internacionalne Fukuoka smjernice za sve MCN-ove preporučuju kirurško liječenje. Interval praćenja bi trebao biti svakih 6 mjeseci unutar prve godine, a ukoliko nema promjena može se produžiti na svakih 12 mjeseci. Radiološka metoda izbora je MR s MRCP-om ili EUS ili kombinacija obje pretrage.(20,23) Konzervativan pristup Europskih smjernica se pokazao opravdanim budući da MCN-ovi manji od 4 cm bez faktora rizika gotovo nikada ne progrediraju u invazivne karcinome.(108) Pacijenti kod kojih je ustanovljena SPN se nikada ne prate jer je kod njih uvijek indiciran kirurški zahvat. Serozni cistadenomi se smatraju benignim tvorbama te se zbog toga radiološki prate samo u prvoj godini od postavljanja dijagnoze, a daljnje praćenje je isključivo kliničko odnosno usmjereno na eventualnu pojavu simptoma koji predstavljaju indikaciju za operativno liječenje.(20)

5.2. Postoperativno praćenje

Svi pacijenti koji su imali IPMN, čak i ako se radilo o neinvazivnom tumoru, nakon kirurškog zahvata zahtijevaju daljnje praćenje zbog mogućeg povratka bolesti u preostalom tkivu gušterače. Kod povratka bolesti može se raditi o progresiji rezidualnog invazivnog karcinoma koji nije odstranjen kirurškim zahvatom, o potpuno novoj IPMN (niskog ili visokog stupnja displazije ili čak s udruženim invazivnim karcinomom) ili o konkomitantnom duktalnom adenokarcinomu gušterače. Nova IPMN ili nastanak konkomitantnog adenokarcinoma se može vidjeti i nakon 10 godina od operacije stoga je redovito i doživotno praćenje apsolutno indicirano. Ukupni petogodišnji rizik povratka bolesti nakon resekcije IPMN je oko 20 %. Značajno je veći kod invazivnih nego kod neinvazivnih tumora (45 % naspram 9 %).(119) Uzimajući u obzir samo neinvazivne tumore, rizik je značajno veći kod tumora s visokim stupnjem displazije u usporedbi s tumorima s niskim stupnjem displazije (13,3 % naspram 4 %).(120) Pacijente koji su imali IPMN s udruženim invazivnim karcinomom se zbog velikog rizika povratka bolesti preporuča pratiti na isti način kao i pacijente s reseciranim duktalnim adenokarcinomima gušterače. Praćenje bi trebalo uključivati klinički pregled, CT i određivanje serumske razine CA 19-9 svakih 6 mjeseci prve 2-3 godine, a kasnije se interval praćenja može produžiti na svakih 12 mjeseci.(119) Što se tiče praćenja pacijenata s neinvazivnim IPMN-ovima nakon resekcije, preporuke se razlikuju. Za pacijente s reseciranim IPMN-ovima s visokim stupnjem displazije i IPMN-ovima koji su zahvaćali glavni izvodni kanal gušterače Europske smjernice preporučuju kontrolu pomoću EUS-a ili MR-a s MRCP-om svakih 6 mjeseci unutar prve dvije godine , a kasnije jednom godišnje. Nasuprot tome, pacijenti s reseciranim BD-IPMN-ovima s niskim stupnjem displazije se prate istovjetno kao i pacijenti s nereseciranim IPMN-ovima.(20) Ovakav način praćenja je utemeljen na istraživanjima koja pokazuju kako je rizik povratak bolesti veći kod tumora s visokim stupnjem displazije i tumora koji zahvaćaju glavni izvodni kanal gušterače pa ih

posljedično zbog toga treba intenzivnije pratiti.(120) S druge strane, internacionalne Fukuoka smjernice preporučuju intenzivnije praćenje od najmanje dva puta godišnje kod pacijenata kod kojih je u resekcijskom rubu pri krajnjem patohistološkom pregledu nađena displazija visokog stupnja ili invazivni karcinom te kod pacijenata s reseciranim želučanim i pankreatobilijarnim podtipom IPMN-a ili obiteljskom anamnezom duktalnog adenokarcinoma gušterače. Svi ostali pacijenti se mogu pratiti samo jednom godišnje.(23) Kao i kod praćenja nereseciranih IPMN-ova, najbolja radiološka metoda i interval praćenja nisu dokazani u velikim istraživanjima. Kod neinvazivnih MCN-ova ne postoji rizik od povratka bolesti stoga ne postoji ni potreba za daljnjim praćenjem nakon resekcije.(108) Invazivni MCN-ovi zahtijevaju daljnje praćenje nakon resekcije jer postoji mogućnost povratka bolesti iz rezidualnog tumora koji nije uklonjen kirurškim zahvatom, a način praćenja je isti kao i kod pacijenata s reseciranim duktalnim adenokarcinomom gušterače.(20,55) Nakon resekcije SPN-ova, kod bolesnika je indicirano dugoročno praćenje zbog mogućeg povratka bolesti nakon dugog niza godina. Ukupni rizik povratka tumora nakon resekcije kod pacijenata bez metastaza je 2,6 %. Prediktivni faktori povratka bolesti su muški spol, pozitivni limfni čvorovi, pozitivan resekcijski rub i prisutna limfovaskularna invazija tumorom. Uzimajući u obzir vrlo mali rizik povratka bolesti, ali i podatak da se u 70 % slučajeva dogodi unutar prvih 5 godina od operacije, dugoročnije učestalo praćenje bi se moglo primjenjivati samo kod pacijenata s pozitivnim prediktivnim faktorima dok bi se kod ostalih moglo razmisliti o prekidu praćenja ili povremenim kontrolama s dužim intervalima praćenja. Preporuka o najboljoj radiološkoj metodi i intervalima praćenja nema zbog nedostatka istraživanja budući da se radi o rijetkim cističnim tumorima gušterače.(121)

6. ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada, želim izraziti svoju duboku zahvalnost svima koji su na bilo koji način doprinijeli njegovom nastanku.

Prije svega, želim se zahvaliti svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Nevenu Baršiću, dr. med., na strpljenju i uloženom trudu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, majci Zrinki i ocu Slavku, na neizmjerljivoj ljubavi i podršci kroz sve godine studiranja, ali i na ogromnom strpljenju tijekom čitavog života bez čega ovaj uspjeh ne bi bio moguć. Također, hvala i bratu Franku na nesebičnoj pomoći tijekom svih ovih godina.

Na kraju, zahvaljujem se svim svojim prijateljima, koji su me svojim savjetima, podrškom i ohrabrenjem stalno motivirali. Zajednička druženja, rasprave i suradnja učinili su ovo iskustvo nezaboravnim.

7. LITERATURA

1. 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 Int J Pathol*. 2004 Aug;445(2):168–78.
2. Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2001;1(6):641–7.
3. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, Falconi M, Arcidiacono PG, Capurso G. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2019 Jan;19(1):2–9.
4. Ikeda M, Sato T, Morozumi A, Fujino MA, Yoda Y, Ochiai M, et al. Morphologic changes in the pancreas detected by screening ultrasonography in a mass survey, with special reference to main duct dilatation, cyst formation, and calcification. *Pancreas*. 1994 Jul;9(4):508–12.
5. Soroida Y, Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Sato M, Gotoh H, et al. Pancreatic cysts in general population on ultrasonography: Prevalence and development of risk score. *J Gastroenterol*. 2016 Dec;51(12):1133–40.
6. Zanini N, Giordano M, Smerieri E, Cipolla d'Abruzzo G, Guidi M, Pazzagli G, et al. Estimation of the prevalence of asymptomatic pancreatic cysts in the population of San Marino. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2015;15(4):417–22.
7. Chang YR, Park JK, Jang JY, Kwon W, Yoon JH, Kim SW. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(51):e5535.
8. 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 Sep;191(3):802–7.
9. Martínez B, Martínez JF, Aparicio JR. Prevalence of incidental pancreatic cyst on upper endoscopic ultrasound. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):90–5.
10. Sey MSL, Teagarden S, Settles D, McGreevy K, Coté GA, Sherman S, et al. Prospective Cross-Sectional Study of the Prevalence of Incidental Pancreatic Cysts During Routine Outpatient Endoscopic Ultrasound. *Pancreas*. 2015 Oct;44(7):1130–3.
11. Moris M, Bridges MD, Pooley RA, Raimondo M, Woodward TA, Stauffer JA, et al. Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016 Apr;14(4):585-593.e3.
12. 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 Apr;36(2):196–205.

13. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):138–45.
14. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology*. 2002 May;223(2):547–53.
15. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 1995 Dec;18(3):197–206.
16. Matsuda Y, Kimura W, Matsukawa M, Aida J, Takubo K, Ishiwata T, et al. Association Between Pancreatic Cystic Lesions and High-grade Intraepithelial Neoplasia and Aging: An Autopsy Study. *Pancreas*. 2019 Sep;48(8):1079–85.
17. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, et al. Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination. *Pancreas*. 2017 Jul;46(6):801–5.
18. Capurso G, Boccia S, Salvia R, Del Chiaro M, Frulloni L, Arcidiacono PG, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):1003–9.
19. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Clinical Guidelines Committee, American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):819–22; quiz 12–13.
20. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789–804.
21. Chiaro MD, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013 Sep 1;45(9):703–11.
22. 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. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2012;12(3):183–97.
23. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2017;17(5):738–53.
24. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editors. *Digestive system tumours*. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2019. (World health organization classification of tumours).
25. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, et al. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas*. 2004 Apr;28(3):241–6.

26. Nagai K, Doi R, Kida A, Kami K, Kawaguchi Y, Ito T, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg.* 2008 Feb;32(2):271–8; discussion 279–280.
27. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 2010 Mar;251(3):470–6.
28. D’Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg.* 2004 Mar;239(3):400–8.
29. 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 Jul;28(7):839–48.
30. Koh YX, Zheng HL, Chok AY, Tan CS, Wyone W, Lim TKH, et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery.* 2015 Mar;157(3):496–509.
31. Adsay NV, Merati K, Andea A, Sarkar F, Hruban RH, Wilentz RE, et al. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2002 Oct;15(10):1087–95.
32. Sun MRM, Strickland CD, Tamjeedi B, Brook A, Morteale KJ, Brook OR, et al. Utility of transabdominal ultrasound for surveillance of known pancreatic cystic lesions: prospective evaluation with MRI as reference standard. *Abdom Radiol N Y.* 2018 May;43(5):1180–92.
33. Sumi H, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Itoh Y, Nakamura Y, et al. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image. *Eur J Radiol.* 2014 Aug;83(8):1324–31.
34. Jeon JH, Kim JH, Joo I, Lee S, Choi SY, Han JK. Transabdominal Ultrasound Detection of Pancreatic Cysts Incidentally Detected at CT, MRI, or Endoscopic Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Mar;210(3):518–25.
35. Nakao M, Katayama K, Fukuda J, Okagaki S, Misu K, Miyazaki S, et al. Evaluating the ability to detect pancreatic lesions using a special ultrasonography examination focusing on the pancreas. *Eur J Radiol.* 2017 Jun;91:10–4.
36. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernández-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Sep;193(3):722–31.
37. Kim YC, Choi JY, Chung YE, Bang S, Kim MJ, Park MS, et al. Comparison of MRI and Endoscopic Ultrasound in the Characterization of Pancreatic Cystic Lesions. *Am J Roentgenol.* 2010 Oct;195(4):947–52.

38. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2008 Jan;12(1):101–9.
39. Kim JH, Eun HW, Park HJ, Hong SS, Kim YJ. Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct. *Eur J Radiol*. 2012 Nov;81(11):2927–35.
40. Del Chiaro M, Segersvärd R, Pozzi Mucelli R, Rangelova E, Kartalis N, Ansorge C, et al. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1539–44.
41. Donahue TR, Hines OJ, Farrell JJ, Tomlinson JS, Eibl G, Reber HA. Cystic neoplasms of the pancreas: results of 114 cases. *Pancreas*. 2010 Nov;39(8):1271–6.
42. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol JACR*. 2010 Oct;7(10):754–73.
43. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):175–84.
44. Gress F, Gottlieb K, Cummings O, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000 Apr;95(4):961–5.
45. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GG. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3295–300.
46. 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. *Gastrointest Endosc*. 2003 Jul;58(1):59–64.
47. Harima H, Kaino S, Shinoda S, Kawano M, Suenaga S, Sakaida I. Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2015 May 28;21(20):6252–60.
48. Fujita M, Itoi T, Ikeuchi N, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, et al. Effectiveness of contrast-enhanced endoscopic ultrasound for detecting mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and for making therapeutic decisions. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(6):377–83.
49. Yamashita Y, Ueda K, Itonaga M, Yoshida T, Maeda H, Maekita T, et al. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2013 Jan;32(1):61–8.
50. Kim JH, Hong SS, Kim YJ, Kim JK, Eun HW. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: differentiate from chronic pancreatitis by MR imaging. *Eur J Radiol*. 2012 Apr;81(4):671–6.

51. Wang W, Chai L, Zhu N, Wang Q, Zhou Y, Chai W. Clinical significance of pancreatic calcifications: a 15-year single-center observational study. *Eur J Med Res.* 2022 Jun 25;27(1):99.
52. Tsujimae M, Masuda A, Shiomi H, Toyama H, Sofue K, Ueshima E, et al. Significance of pancreatic calcification on preoperative computed tomography of intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;34(9):1648–55.
53. Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. *Ann Surg.* 1998 Nov;228(5):685–91.
54. Rodrigues JP, Fernandes S, Proença L, Carvalho J. Fish-Eye Ampulla: A Rare Pathognomonic Sign. *GE Port J Gastroenterol.* 2019 Aug;26(5):375–7.
55. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, Merchant N, Parikh A, Idrees K, et al. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surg.* 2017 Jan 1;152(1):19–25.
56. Curry CA, Eng J, Horton KM, Urban B, Siegelman S, Kuszyk BS, et al. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jul;175(1):99–103.
57. Gore RM, Wenzke DR, Thakrar KH, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. The incidental cystic pancreas mass: a practical approach. *Cancer Imaging.* 2012 Sep 28;12(2):414–21.
58. Muraki R, Jindou O, Ochiai H, Fukazawa A, Suzuki S, Suzuki S. [Solid serous cystic neoplasm of the pancreas showing a gradual tumor enlargement for over five years: a case report]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol.* 2019;116(11):934–43.
59. Leite I, Palmeiro M, Farchione A, Matos C, Bali MA, Demetter P, et al. Unilocular macrocystic serous cystadenoma of the pancreas--atypical features: a case report. *Clin Imaging.* 2014;38(3):336–9.
60. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut.* 2016 Feb;65(2):305–12.
61. Yamaguchi K, Hirakata R, Kitamura K. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: radiological and pathological characteristics in 11 cases. *Br J Surg.* 1990 Sep;77(9):1000–3.
62. Lee DH, Yi BH, Lim JW, Ko YT. Sonographic findings of solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2001 Nov;20(11):1229–32.
63. Ligneau B, Lombard-Bohas C, Partensky C, Valette PJ, Calender A, Dumortier J, et al. Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001 Jun;25(6):752–60.
64. Tarantino I, Fabbri C, Di Mitri R, Pagano N, Barresi L, Mocciaro F, et al. Complications of endoscopic ultrasound fine needle aspiration on pancreatic cystic lesions: final results from

- a large prospective multicenter study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2014 Jan;46(1):41–4.
65. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 Mar;3(3):231–6.
66. 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 Mar;40(3):204–8.
67. Guarner-Argente C, Shah P, Buchner A, Ahmad NA, Kochman ML, Ginsberg GG. Use of antimicrobials for EUS-guided FNA of pancreatic cysts: a retrospective, comparative analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jul;74(1):81–6.
68. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy*. 2012 Feb;44(2):190–206.
69. Hirooka Y, Goto H, Itoh A, Hashimoto S, Niwa K, Ishikawa H, et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;18(11):1323–4.
70. Yoon WJ, Daglilar ES, Fernández-del Castillo C, Mino-Kenudson M, Pitman MB, Brugge WR. Peritoneal seeding in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas patients who underwent endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: the PIPE Study. *Endoscopy*. 2014 May;46(5):382–7.
71. Ngamruengphong S, Xu C, Woodward TA, Raimondo M, Stauffer JA, Asbun HJ, et al. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. *Endoscopy*. 2013 Aug;45(8):619–26.
72. Bick BL, Enders FT, Levy MJ, Zhang L, Henry MR, Abu Dayyeh BK, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2015 Jul;47(7):626–31.
73. Sbeit W, Kadah A, Shahin A, Khoury T. The Yield of String Sign in Differentiating Mucinous from Non-Mucinous Pancreatic Cysts: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Medicina (Mex)*. 2021 Jul 15;57(7):716.
74. Ngamruengphong S, Bartel MJ, Raimondo M. Cyst carcinoembryonic antigen in differentiating pancreatic cysts: a meta-analysis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013 Nov;45(11):920–6.
75. Al-Rashdan A, Schmidt CM, Al-Haddad M, McHenry L, LeBlanc JK, Sherman S, et al. Fluid analysis prior to surgical resection of suspected mucinous pancreatic cysts. A single centre experience. *J Gastrointest Oncol*. 2011 Dec;2(4):208–14.

76. Park WGU, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, Smyrk TC, O’Kane D, Clain JE, et al. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):42–5.
77. Oh SH, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Woo YS, Noh DH. The Combination of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen, Cytology and Viscosity Increases the Diagnostic Accuracy of Mucinous Pancreatic Cysts. *Gut Liver*. 2017 Mar;11(2):283–9.
78. 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 Sep;62(3):383–9.
79. Khan I, Baig M, Bandepalle T, Puli SR. Utility of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen in Differentiating Mucinous and Non-mucinous Pancreatic Cysts: An Updated Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022 Sep;67(9):4541–8.
80. Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas*. 2011 Oct;40(7):1024–8.
81. Sharma RK, Bush N, Rana SS, Srinivasan R, Nada R, Gupta R, et al. Lower cyst fluid carcinoembryonic antigen cutoff is helpful in the differential diagnosis of mucinous versus non-mucinous pancreatic cysts. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2022 Aug;41(4):397–404.
82. Gaddam S, Ge PS, Keach JW, Mullady D, Fukami N, Edmundowicz SA, et al. Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2015 Dec;82(6):1060–9.
83. Kwan MC, Pitman MB, Fernandez-Del Castillo C, Zhang ML. Revisiting the performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen as a diagnostic marker for pancreatic mucinous cysts: a comprehensive 20-year institutional review. *Gut*. 2024 Mar 7;73(4):629–38.
84. 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 May;126(5):1330–6.
85. Zikos T, Pham K, Bowen R, Chen AM, Banerjee S, Friedland S, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):909–14.
86. Ribeiro T, Lopes S, Moutinho-Ribeiro P, Macedo G, Vilas-Boas F. Performance of Intracystic Glucose Measurement for the Characterization of Pancreatic Cystic Lesions. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2024 Mar 30;33(1):74–8.
87. Mohan BP, Madhu D, Khan SR, Kassab LL, Ponnada S, Chandan S, et al. Intracystic Glucose Levels in Differentiating Mucinous From Nonmucinous Pancreatic Cysts: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2):e131–6.

88. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021 Oct;94(4):698-712.e6.
89. Guzmán-Calderón E, Md BMM, Casellas JA, Aparicio JR. Intracystic Glucose Levels Appear Useful for Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2022 Jun;67(6):2562–70.
90. Park WG, Wu M, Bowen R, Zheng M, Fitch WL, Pai RK, et al. Metabolomic-derived novel cyst fluid biomarkers for pancreatic cysts: glucose and kynurenine. *Gastrointest Endosc.* 2013 Aug;78(2):295-302.e2.
91. Rossi G, Petrone MC, Tacelli M, Zaccari P, Crippa S, Belfiori G, et al. Glucose and lactate levels are lower in EUS-aspirated cyst fluid of mucinous vs non-mucinous pancreatic cystic lesions. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2024 May;56(5):836–40.
92. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, Conlon K. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review. *HPB.* 2015 May;17(5):377–86.
93. Thornton GD, McPhail MJW, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2013;13(1):48–57.
94. 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 Oct;55(10):2756–66.
95. Mittal C, Obuch JC, Hammad H, Edmundowicz SA, Wani S, Shah RJ, et al. Technical feasibility, diagnostic yield, and safety of microforceps biopsies during EUS evaluation of pancreatic cystic lesions (with video). *Gastrointest Endosc.* 2018 May;87(5):1263–9.
96. Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barchiesi M, Barresi L, Capurso G, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound through-the-needle microforceps biopsy of pancreatic cystic lesions: Systematic review with meta-analysis. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2020 Nov;32(7):1018–30.
97. Westerveld DR, Ponniah SA, Draganov PV, Yang D. Diagnostic yield of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy versus EUS-FNA of pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2020 May;8(5):E656–67.
98. Khalid A, McGrath KM, Zahid M, Wilson M, Brody D, Swalsky P, et al. The role of pancreatic cyst fluid molecular analysis in predicting cyst pathology. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2005 Oct;3(10):967–73.
99. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, Masica DL, Jiao Y, Kinde I, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1501–10.

100. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018 Dec;67(12):2131–41.
101. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, Maitra A, de Wilde RF, Wood LD, et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 27;108(52):21188–93.
102. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, McGrath KM, Pai RK, Ohori NP, et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Aug 15;20(16):4381–9.
103. Nikiforova MN, Khalid A, Fasanella KE, McGrath KM, Brand RE, Chennat JS, et al. Integration of KRAS testing in the diagnosis of pancreatic cystic lesions: a clinical experience of 618 pancreatic cysts. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2013 Nov;26(11):1478–87.
104. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 2011 Jul 20;3(92):92ra66.
105. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg*. 2005 Jun;200(6):965–72.
106. Cai Y, Ran X, Xie S, Wang X, Peng B, Mai G, et al. Surgical management and long-term follow-up of solid pseudopapillary tumor of pancreas: a large series from a single institution. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2014 May;18(5):935–40.
107. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71.
108. Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, Millastre Bocos J, Marijijnissen van Zanten M, Antila A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2016;16(6):1028–36.
109. van Huijgevoort NCM, Hoogenboom SAM, Lekkerkerker SJ, Busch OR, Del Chiaro M, Fockens P, et al. Diagnostic accuracy of the AGA, IAP, and European guidelines for detecting advanced neoplasia in intraductal papillary mucinous neoplasm/neoplasia. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2023 Apr;23(3):251–7.
110. Aronsson L, Bengtsson A, Torén W, Andersson R, Ansari D. Intraductal papillary mucinous carcinoma versus pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2019 Nov;71:91–9.
111. Koh YX, Zheng HL, Chok AY, Tan CS, Wyone W, Lim TKH, et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2015 Mar;157(3):496–509.

112. McMillan MT, Lewis RS, Drebin JA, Teitelbaum UR, Lee MK, Roses RE, et al. The efficacy of adjuvant therapy for pancreatic invasive intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). *Cancer*. 2016 Feb 15;122(4):521–33.
113. Di Marco M, Vecchiarelli S, Macchini M, Pezzilli R, Santini D, Casadei R, et al. Preoperative gemcitabine and oxaliplatin in a patient with ovarian metastasis from pancreatic cystadenocarcinoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2012 May;6(2):530–7.
114. Maffuz A, Bustamante F de T, Silva JA, Torres-Vargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumour of the pancreas. *Lancet Oncol*. 2005 Mar;6(3):185–6.
115. Honore C, Goere D, Dartigues P, Burtin P, Dumont F, Elias D. Peritoneal carcinomatosis from solid pseudopapillary neoplasm (Frantz's tumour) of the pancreas treated with HIPEC. *Anticancer Res*. 2012 Mar;32(3):1069–73.
116. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, Cardinali L, Fendrich V, Bartsch DK, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(1):34–41.
117. Matsuda R, Miyasaka Y, Ohishi Y, Yamamoto T, Saeki K, Mochidome N, et al. Concomitant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is an Independent Predictive Factor for the Occurrence of New Cancer in the Remnant Pancreas. *Ann Surg*. 2020 May;271(5):941–8.
118. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas*. 2010 Jan;39(1):36–40.
119. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemo KD, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg*. 2015 Dec;262(6):1108–14.
120. Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg*. 2014 Aug;260(2):356–63.
121. Ganeshan DM, Paulson E, Tamm EP, Taggart MW, Balachandran A, Bhosale P. Solid pseudo-papillary tumors of the pancreas: current update. *Abdom Imaging*. 2013 Dec;38(6):1373–82.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 17.05.1999. godine u Vinkovcima. Pohađao sam Osnovnu školu Antun Gustav Matoš u Vinkovcima, a srednjoškolsko obrazovanje sam stekao u Gimnaziji Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam akademske godine 2018./2019. Za vrijeme studija sudjelovao sam u brojnim sportskim izvannastavnim aktivnostima te bio član rukomentne i teniske sekcije Sportmef-a s kojima sam postigao brojne uspjehe. Osim toga, bio sam i član vodstva Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju te Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju. Kao član Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju nagrađen sam posebnom Dekanovom nagradom za izniman doprinos ugledu Medicinskog fakulteta u akademskoj godini 2022./2023.