

Глобальные Практические Рекомендации
Всемирной Гастроэнтерологической Организации

Кисты поджелудочной железы

Март 2019



A Resource Sensitive Solution

Авторы обзора

Juan Malagelada (Председатель, Испания), **Nalini Guda** (Сопредседатель, США),
Khean-Lee Goh (Малайзия), Thilo Hackert (Германия), Peter Layer (Германия), Xavier
Molero (Испания), Stephen Pandol (США), Masao Tanaka (Япония), Muhammed Umar
(Пакистан), **Anton LeMair** (Нидерланды)

Содержание

Содержание Error! Bookmark not defined.

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Каскады и ключевые моменты в диагностике и ведении | 4 |
| 1.1 | Ключевые моменты и главные практические заявления..... | 4 |
| 1.2 | Каскады ВГО для кист поджелудочной железы..... | 4 |
| 2 | Вступление | 5 |
| 2.1 | Масштаб и цели..... | 5 |
| 2.2 | Определения..... | 5 |
| 3 | Кисты поджелудочной железы | 6 |
| 3.1 | Классификация кист поджелудочной железы..... | 8 |
| 3.2 | Интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы (PanIN)..... | 9 |
| 3.3 | Дифференциальный диагноз кист поджелудочной железы..... | 10 |
| 4 | Клиническая картина | 10 |
| 5 | Оценка кистозных поражений | 11 |
| 5.1 | Вступление..... | 11 |
| 5.2 | Варианты диагностического подхода..... | 12 |
| 5.2.1 | Лабораторные исследования..... | 13 |
| 5.2.2 | Визуальные методы исследования..... | 13 |
| 5.2.3 | Биопсии—анализ кистозного содержимого..... | 14 |
| 6 | Оценка пациента, ведение, динамическое наблюдение | 15 |
| 6.1 | Факторы риска злокачественного перерождения..... | 15 |
| 6.1.1 | Показания к консультации специалиста..... | 16 |
| 6.2 | Наблюдение..... | 17 |
| 6.3 | Интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы (PanIN)..... | 18 |
| 7 | Приложение | 19 |
| 7.1 | Сокращения..... | 19 |
| 7.2 | Сообщения о конфликте интересов авторов..... | 20 |
| 7.3 | Опубликованные практические рекомендации..... | 21 |
| 7.3.1 | Международные практические рекомендации..... | 21 |
| 7.3.2 | Региональные и другие практические рекомендации..... | 21 |
| 7.4 | Ссылки..... | 22 |

Список таблиц

| | | |
|------------------|--|-----------|
| Таблица 1 | Клинические признаки кист поджелудочной железы..... | 6 |
| Таблица 2 | Пересмотренная гистологическая классификация панкреатических новообразований ВОЗ..... | 8 |
| Таблица 3 | Типы кист и потенциальная клиническая картина..... | 11 |
| Таблица 4 | Показания к ЭУЗИ..... | 14 |
| Таблица 5 | Анализ содержимого кисты..... | 15 |
| Таблица 6 | Дифференциация панкреатических кист по отношению к высокому и низкому риску злокачественного перерождения..... | 16 |
| Таблица 7 | Стигматизация высокого риска Международной Ассоциации Панкреатологии (IAP) и тревожные признаки..... | 16 |

Таблица 8 Сокращения, используемые в данных практических рекомендациях ВГО . 19

Список рисунков

- Рис. 1 Алгоритм наблюдения при бессимптомных ВПМН боковых протоков. 18
Рис. 2 Предлагаемая стратегия оценки и ведения кист поджелудочной железы 19

1 Каскады и ключевые моменты в диагностике и ведении

1.1 Ключевые моменты и главные практические заявления

- Необходим тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента.
- При первичной аспирации содержимого кисты: определение карциноэмбрионального антигена (КЭА), амилазы и цитологическое исследование.
- Кисты должны быть оценены для определения риска малигнизации или осложнений.
У пациентов с **симптомными** кистами, кистами размером более 3 см, с солидными включениями, или с расширением протоков:
 - Проведение эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ) с тонкоигольной аспирацией (ТИА)* или без нее и рассмотрение вопроса о хирургическом лечении.
 - У пациентов с кистами, имеющими признаки **низкого риска**:
 - Продолжать неинвазивное наблюдение минимум 5 лет, основываясь на некоторых из практических рекомендаций, хотя долгосрочный риск развития малигнизации не совсем ясен.
 - Учитывать возраст пациента и сопутствующие заболевания и продолжать наблюдение до появления веских доказательств для его прекращения и стратификации рисков.
 - Необходимо учитывать пожелания пациента и понимание им риска.
 - У пациентов с **неопределенными** кистами:
 - Наблюдение с анализом кистозного содержимого и/или визуальными методами исследования.
- Молекулярные исследования стандартно не проводятся из-за ограниченности данных по их эффективности и стоимости, но в перспективе они могут применяться.
- Подробное обсуждение с пациентом диагноза, существующей дилеммы между диагнозом и лечением, эмоциональной и экономической составляющих исследований, которые должны быть проведены перед определением стратегии наблюдения.

* ТИА не может быть проведена, если киста расположена в теле или хвосте железы, или при малейшем подозрении на злокачественность, так как существует риск обсеменения по ходу канала ТИА, которое подлежит последующему хирургическому лечению. При расположении кист в теле или хвосте поджелудочной железы желудок не резецируется, в то время как при расположении кисты в головке железы при хирургическом вмешательстве удаляется 12-перстная кишка.

1.2 Каскады ВГО для кист поджелудочной железы

Каскады ВГО: иерархический набор диагностических, лечебных вариантов и вариантов ведения пациента с учетом заболевания и риска, ранжированный в зависимости от доступных ресурсов.

Практические рекомендации и каскады ВГО предназначены для освещения соответствующих, контекст- и ресурсочувствительных вариантов ведения пациентов во всех географических зонах, вне зависимости от их статуса «развивающихся», «полуразвитых» или «развитых». Каскады ВГО предоставляют варианты, которые не обязательно должны описываться исключительно приоритетом ресурсов, и могут, например, также включать факторы стоимости – эффективности, предпочтения пациентов и доступности оборудования, наличия специальных знаний и опыта.

В странах с богатыми ресурсами большинство бессимптомных, случайно выявленных кист, диагностируется при проведении визуальных методов исследований по поводу

симптомов, не обязательно связанных с заболеваниями поджелудочной железы. В Азиатско-Тихоокеанском регионе, например, две недавно опубликованные статьи из Японии и Южной Кореи – богатых стран – сообщают о частоте бессимптомных кист в 2.2% и 3.5% [1,2]. В странах с ограниченными ресурсами большинство диагнозов устанавливается при хирургическом лечении или при аутопсии.

Таким образом, авторы данных практических рекомендаций решили не использовать «традиционную» каскадную схему, а дать рекомендации на основе существующих на данный момент доказательств. Мы осознаем, что не все ресурсы доступны повсеместно, и информированное решение должно приниматься при обсуждении с пациентом с учетом риска малигнизации, доступных ресурсов и стоимости лечения.

2 Вступление

2.1 Масштаб и цели

Данные практические рекомендации ставят своей целью довести до врачей во всем мире логичный, современный подход к ведению кист поджелудочной железы. Так как надлежащие ресурсы в различных регионах мира не одинаково доступны, применять данные рекомендации необходимо с учетом местных реалий и предпочтений пациента.

2.2 Определения

“Кисты поджелудочной железы” – это традиционный термин, описывающий четко ограниченное образование в поджелудочной железе, содержащее жидкость. Большинство маленьких кист обнаруживаются при сканировании, не связанном с симптомами заболеваний поджелудочной железы. Этиология кист поджелудочной железы разнообразна; она может быть воспалительной, посттравматической или оставаться неизвестной. В то время как большинство маленьких кист доброкачественны, некоторые образования могут малигнизироваться и, следовательно, требуют дополнительных исследований, динамического наблюдения и принятия решений по ведению. Таким образом, необходим тщательный сбор анамнеза и оценка природы кисты с помощью необходимых методов обследования для оценки риска злокачественного перерождения. Так как нельзя достоверно отличить доброкачественное или злокачественное течение только на основании клинических и морфологических симптомов, могут потребоваться дальнейшие оценки и/или наблюдение.

Предраковые кисты поджелудочной железы включают муцинозные кистозные новообразования и внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования. Как упомянуто выше, некоторые кисты поджелудочной железы могут быть вовлечены в развитие аденокарциномы [3].

Поскольку *протоковая аденокарцинома поджелудочной железы* (ПАКПЖ) и *псевдопапиллярные опухоли* редко проявляются в виде кистозных поражений, в данных практических рекомендациях они не описываются.

Псевдокисты поджелудочной железы, у которых отсутствует четкая кистозная стенка, обычно выявляются у пациентов с панкреатитом или травмой в анамнезе. Псевдокисты доброкачественны и часто разрешаются спонтанно без необходимости какого-либо вмешательства, если только они не сопровождаются развитием симптоматики; они также не являются предметом рассмотрения данных практических рекомендаций. Тем не менее, важно убедиться, что образование на самом деле является псевдокистой, а не истинной кистой поджелудочной железы. В то время как ведение доброкачественных или очевидно злокачественных образований представляется

достаточно ясным, выбор лечения кист с неопределенным или сомнительным риском не так понятен, и мы надеемся, что данные практические рекомендации могут помочь в соответствующем обследовании и ведении пациентов.

3 Кисты поджелудочной железы

Кисты поджелудочной железы нередко бессимптомны; чаще носят доброкачественный характер, но некоторые несут в себе потенциал малигнизации.

Кисты поджелудочной железы могут быть классифицированы как:

- *Доброкачественные кисты* — например, простые кисты, псевдокисты и серозные кистозные новообразования (СКН)
- *Кисты с потенциалом малигнизации* — например, панкреатические кистозные новообразования (ПКН), такие как муцинозные кистозные новообразования (МКН) и внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (ВПМН)
- *Злокачественные кисты*: неопластические кисты, такие как аденокарциномы поджелудочной железы с кистозной дегенерацией и кистозные панкреатические нейроэндокринные опухоли

Панкреатические кистозные новообразования могут обладать потенциалом малигнизации - МКН и ВПМН. Альтернативно, кисты могут не иметь такого потенциала - серозные кистозные новообразования (СКН). Доброкачественные кисты подлежат консервативному ведению, в то время как кисты с выраженным потенциалом малигнизации нуждаются в хирургическом вмешательстве [4].

Таблица 1 Клинические признаки кист поджелудочной железы

| Тип кисты, клинические признаки | Обычный возраст при появлении | Обычная локация в поджелудочной железе | Уровень малигнизации* |
|--|-------------------------------|--|-----------------------|
| Муцинозное кистозное новообразование — Муцин-продуцирующее — Чаще у женщин (> 95% женщины) — Отсутствует/редкое сообщение с протоком — Диагностируется строма яичникового типа | 40–60 л | Тело и хвост | 10–17% |
| Серозная цистаденома — Преобладает у женщин (прибл. 75% женщины) — Доброкачественная, медленно растущая — Редко сообщается с протоком — Микрокистозный вариант может иметь вид пчелиных сот с центральным рубцом; | 50–70 л | Любая (50% тело/хвост) | < 1% |

| Тип кисты, клинические признаки | Обычный возраст при появлении | Обычная локация в поджелудочной железе | Уровень малигнизации* |
|--|-------------------------------------|---|--------------------------|
| <p>макрокистозный вариант при визуальных методах исследования выглядит подобно муцинозным кистам</p> <p>— Множественные при синдроме фон Хиппеля–Линдау</p> | | | |
| <p>Солидное псевдопапиллярное новообразование</p> <p>— Встречается не часто</p> <p>— Преобладает у женщин (> 80%)</p> <p>— В основном доброкачественное</p> <p>— Редко сообщается с протоком</p> <p>— Морфологические признаки: крупное, смешанное солидно-кистозное образование</p> | 20–40 л | Любая | 8–20% |
| <p>Кистозное нейроэндокринное новообразование</p> <p>— В основном нефункционирующее</p> <p>— Малая вероятность метастазирования</p> <p>— Может быть связано с множественной эндокринной неоплазией тип 1 (MEN1)</p> <p>— Нейроэндокринные опухоли (НЭО) склонны к большему размеру, если они кистозные, и к меньшему размеру, если они солидные</p> | | | 6–31% |
| <p>Внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (ВПМН)†</p> <p>— Обычно сообщается с протоком</p> | 60–70 л | В основном головка | |
| <p>— I тип – боковых панкреатических протоков (ветвей) (БП): расширение одной или множественных ветвей протоков ≥ 10 мм, сообщение с главным панкреатическим протоком; диаметр главного панкреатического протока < 5 мм. Прибл. 55% - женщины (если БП расширены, но диаметр</p> | 12–47% | | |

| Тип кисты, клинические признаки | Обычный возраст при появлении | Обычная локация в поджелудочной железе | Уровень малигнизации* |
|---|-------------------------------|--|-----------------------|
| < 10 мм, описывается как “дилатированные БП” | | | |
| — II тип - главного протока (ГП): расширенный проток диаметром > 10 мм обладает высоким, а 5–9 мм низким потенциалом малигнизации; у пациента может наблюдаться картина панкреатита, вторичного по отношению к обструкции главного панкреатического протока | 38–68% | | |
| — III тип - смешанный: ветвь протока с расширенным > 5 мм главным протоком | 38–65% | | |
| Другие кистозные поражения | | | |
| Ретенционная киста | | В основном головка | 0% |
| — Редко сообщается с протоком | | | |
| Псевдокиста | 40–60 у | Любое (65% тело/хвост) | 0% |
| — Часто сообщается с протоком | | | |
| — Чаще у мужчин (< 25% женщины) | | | |

* Описывается как карцинома *in situ* и инвазивная болезнь.

† ГП-ВПМН и смешанные типы чаще встречаются у мужчин, особенно в Азии. До 40% БП-ВПМН (большинство случайно выявленных кист поджелудочной железы) мультифокальны.

Таблица в основном базируется на данных по западным странам, которые оказывают влияние на данные по «глобальной» частоте патологии [5–9].

3.1 Классификация кист поджелудочной железы

В Таблице 2 представлена гистологическая классификация кист поджелудочной железы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), которая также включает солидные псевдопапиллярные новообразования.

Знание происхождения образований необходимо для решения вопроса о ведении:

- Прогрессирование внутрипротокового папиллярного муцинозного новообразования (ВПМН)
- Прогрессирование муцинозного кистозного новообразования (МКН)

Таблица 2 Пересмотренная гистологическая классификация панкреатических кистозных новообразований ВОЗ

| Класс | Группа | Подгруппы | Тип |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Серозное кистозное | 1 Серозная цистаденома | a Серозная микрокистозная аденома | Доброкачественное |

| Класс | Группа | Подгруппы | Тип |
|---|---|---|--------------------------|
| новообразова- ние (СКН) | | b Серозная олигокистозная аденома | |
| | 2 Серозная цистаденокарцинома | | Злокачественное |
| Муцинозное кистозное новообразова- ние (МКН) | 1 Муцинозная цистаденома | | Доброкачествен- ное |
| | 2 Муцинозное кистозное новообразование | a Низкая степень | Пограничное |
| | | b Высокая степень* | Карцинома <i>in situ</i> |
| 3 Муцинозная цистаденокарцинома | a Неинвазивная | Злокачественное | |
| | b Инвазивная | | |
| Внутрипротоко- вое папиллярное муцинозное новообразова- ние (ВПМН) | 1 Внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование | a Низкая степень | Пограничное |
| | | b Высокая степень * | Карцинома <i>in situ</i> |
| | 2 Внутрипротоковая папиллярная муцинозная карцинома | a Неинвазивная | Злокачественное |
| | | b Инвазивная | |
| Солидное псевдопапил- лярное новообразова- ние (?) | 1 Солидное псевдопапиллярное новообразование | | Пограничное |
| | 2 Солидная псевдопапиллярная карцинома | | Злокачественное |

* Двухуровневая классификация, низкая степень против высокой степени, была рекомендована для замещения ранее существовавшей трехуровневой классификации для панкреатического интраэпителиального новообразования (PanIN), ВПМН и МКН. Ранее существовавшие категории PanIN-2 и дисплазия промежуточной степени ВПМН/МКН сейчас описываются как низкая степень. Термин “высокая степень” должен быть сохранен только для верхней границы спектра — т.е., для наиболее выраженной дисплазии. Дисплазия высокой степени иногда описывается как «карцинома *in situ*» [3]. Источники: [3,10–13].

3.2 Панкреатическое интраэпителиальное новообразование (PanIN)

Многие специалисты могли бы согласиться, что главным различием между ВПМН и PanIN является размер: PanIN представляют собой микроскопические плоские или папиллярные образования, возникающие в мелких интралобулярных панкреатических протоках, обычно менее 5 мм размером, очень редко развивающиеся из кистозных структур, и часто неопределяемые при перекрестном визуальном исследовании или при ЭУЗИ. Maire et al. [14] постарались коррелировать находки при ЭУЗИ и гистопатологическом исследовании в избранной популяции. Когда образование больше 10 мм, предпочтительным термином является ВПМН, в то время как при размере менее 10 мм более подходит термин «дилатированная боковая ветвь». Выражались сомнения относительно гистологической характеристики образований размерами от 0.5 до 1 см. Дифференцированию между PanIN и ВПМН могут помочь молекулярные, генетические или эпигенетические маркеры [3,14].

3.3 Дифференциальный диагноз кист поджелудочной железы

Нижеприведенный список выделяет наиболее частые потенциально запутывающие явления, о которых необходимо помнить при дифференциальном диагнозе:

- Хронический панкреатит против внутрипротоковых папиллярных муцинозных новообразований
- Постпанкреатические псевдокисты против серозных новообразований против муцинозных кистозных новообразований
- Серозные кистозные новообразования против внутрипротоковых папиллярных муцинозных новообразований ветвей протока против ацинарной цистаденомы
- Солидные варианты серозного кистозного новообразования (СКН) против нейроэндокринной опухоли против солидных псевдопапиллярных опухолей
- Кистозные формы любой солидной опухоли
- Редкие панкреатические или перипанкреатические кистозные образования (например, эпителиальные кисты)

4 Клиническая картина

Большинство кист поджелудочной железы - *бессимптомны и выявляются случайно* при диагностических исследованиях, выполняемых по поводу несвязанных с кистами симптомов или причин. В гораздо более редких случаях первичная клиническая картина может быть вызвана симптомной кистой и манифестировать в виде острого панкреатита, кровотечения, желтухи или пальпаторно определяемого образования. В тех регионах мира, где недоступны качественные технологии визуальных методов исследования, или они применяются по ограниченным критериям, кисты поджелудочной железы могут обнаруживаться в более поздних стадиях, что обычно реферирует к их большому размеру или прогрессированию в неоплазию.

У пациентов с *симптомными кистами* наиболее частым проявлением является боль. Боль может предупредить врача о возможном злокачественном перерождении, особенно при постпанкреатических псевдокистах, и риск малигнизации может быть связан с длительностью симптоматики [15,16]. Другие симптомы включают желтуху, тошноту и рвоту, вторичные по отношению к сдавливанию желудка, или обструкцию на выходе из желудка, связанной с внешним сдавливанием просвета двенадцатиперстной кишки.

У пациентов с *МКН* также может наблюдаться боль, образование в брюшной полости или потеря веса, которые могут присутствовать в течение нескольких лет до установления диагноза [17]. Тем не менее, большинство МКН выявляются при перекрестном визуальном исследовании у бессимптомных пациентов.

Расспрос пациента: анамнез заболевания и общие сведения

- Причины для обращения к врачу
- Демографические параметры
- Семейный и личный анамнез, включая заболевания поджелудочной железы (например, рак поджелудочной железы, панкреатит, диабет)
- Употребление алкоголя, курение, наркотики, лекарственные препараты
- Индекс массы тела

Потенциальные клинические признаки, связанные со специфическими типами кист: необходимо отметить, что большинство пациентов с кистами поджелудочной железы бессимптомны.

Таблица 3 Типы кист и потенциальная клиническая картина

| Тип кисты | Клиническая картина | |
|--|---------------------|---|
| Серозное кистозное новообразование (СКН) | Симптомы | — Большинство пациентов в целом бессимптомны — Большие кисты могут быть связаны с дискомфортом в брюшной полости |
| | Признаки | Большие кисты: пальпируемое образование |
| | Другие черты | Большие кисты: обструкция желчного протока, обструкция выхода из желудка |
| Муцинозное кистозное новообразование (МКН) | Симптомы | — Большинство пациентов бессимптомны — Абдоминальная боль, боли в спине |
| | Признаки | Может присутствовать пальпируемое образование |
| | Другие черты | — Рецидивирующий панкреатит, обструкция выхода из желудка — Желтуха и потеря веса чаще встречаются при злокачественных образованиях |
| Внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (ВПМН) | Симптомы и признаки | — В основном бессимптомно — У некоторых пациентов отмечаются симптомы, позволяющие предположить хронический панкреатит, возникающие из-за преходящей обструкции панкреатического протока слизистыми пробками — Такие проявления, как боли в спине, желтуха, потеря веса, анорексия, стеаторея и диабет являются предвестниками малигнизации |
| | Другие черты | У некоторых пациентов имеется длительный анамнез рецидивирующего острого панкреатита |
| СOLIDное псевдопапиллярное новообразование (СПН) | Симптомы | — Может проявляться абдоминальной болью, тошнотой, рвотой и потерей веса — Другие симптомы включают обструкцию привратника или кишки, анемию, желтуху и панкреатит |
| | Признаки | Пальпируемое образование (наиболее частый признак, встречающийся у детей) |
| Нейроэндокринные опухоли (НЭО) | | — Редко могут манифестировать как кисты — Чаще всего бессимптомны, но могут присутствовать симптомы или признаки, вторичные по отношению к продукции гормонов |

5 Оценка кист

5.1 Вступление

Все увеличивающееся количество пациентов по всему миру с выявленными кистами требует дальнейшего улучшения рекомендаций, уточняющих причины для назначения визуальных методов исследования [6,8].

Подход к панкреатическим кистам продолжает быть проблематичным за счет отсутствия достоверных данных по естественной истории патологии, малого количества исследований по длительному динамическому наблюдению и возможной предвзятости, так как большинство сообщений поступает из учреждений, специализирующихся на лечении заболеваний панкреато-билиарной зоны.

- В целом, пациенты с образованиями меньшего размера (< 2 см) имеют меньшую вероятность развития симптоматики, и такие образования часто выявляются случайно.
- В основном, кисты маленького размера имеют меньшую вероятность появления тревожных радиологических признаков малигнизации (например, солидных компонентов или расширения протоков), по сравнению с кистами больших размеров (> 3 см).
- Частота появления кист поджелудочной железы возрастает с возрастом, частично за счет увеличения числа визуальных исследований у пациентов старшего возраста с большим количеством сопутствующих заболеваний (например, злокачественных новообразований в анамнезе). Таким образом, в большинстве случаев кисты, выявляются случайно, когда компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансное исследование (МРИ) проводятся по другим причинам.
- В 95% случаев спектр кистозной неоплазии включает внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (ВПМН), муцинозное кистозное новообразование (МКН), серозное кистозное новообразование и солидное псевдопапиллярное новообразование (СПН).
- Риск малигнизации варьирует от 0% до более чем 60%. Следовательно, диагностические процедуры направлены на дифференцирование между неопластическими и не-неопластическими кистозными образованиями, а также между серозными и муцинозными кистами, поскольку они обладают различным потенциалом злокачественного перерождения.
- Точный диагноз необходим для соответствующего выбора вариантов динамического наблюдения или терапевтической стратегии. Это может быть осуществлено с помощью анализа данных визуальных методов исследования в комбинации с биохимическими данными содержимого кисты и клинической картины.
- У пациентов с низкой вероятностью малигнизации или трансформации необходимо избегать резекции поджелудочной железы [6,18,19].

Развивающиеся технологии, такие как молекулярный анализ (молекулярные маркеры, генетическое исследование), совместно с результатами исследований первой линии (цитология, визуальные методы и анализ содержимого кисты), могут позволить более точное определение потенциала малигнизации кист поджелудочной железы по сравнению с диагностическими методами, применяющимися в настоящее время [20]. На настоящий момент, тем не менее, не все доступные технологии включены в стандартную клиническую практику.

5.2 Варианты диагностического подхода

Пациенты с кистами поджелудочной железы должны оцениваться с учетом:

- Потенциальных рисков для пациента при ошибочном диагнозе
- Потенциальных рисков для пациента при инвазивных процедурах и хирургическом вмешательстве
- Суммарной стоимости лечения
- Неизвестного влияния на качество жизни — частые обследования, неуверенность в диагнозе, риск малигнизации и финансовая нагрузка

Традиционно маленькие кисты (< 2 см), не осложненные симптоматикой, требуют относительно ограниченной диагностической оценки и могут вестись только с помощью

динамического наблюдения. На другом краю спектра, большие кисты с выраженными солидными включениями или с признаками расширения протоков могут рассматриваться как предмет срочного хирургического лечения для того, чтобы избежать сложных и дорогостоящих диагностических процедур.

Промежуточную группу составляют образования, при которых наиболее уместным является тщательная углубленная оценка, так как хирургическое лечение несет в себе значительный риск осложнений и смертности.

5.2.1 Лабораторные исследования

Для оценки кистозных образований поджелудочной железы не существует доступных специфических серологических тестов; при злокачественных кистозных образованиях может повышаться сывороточный уровень СА-19-9, в то время как повышенные уровни амилазы и липазы отмечаются при симптомных кистах в сочетании с сопутствующим панкреатитом. См. также Таблицы 4 и 5.

5.2.2 Визуальные методы исследования

Для лучшей характеристики кист применяются визуальные методы исследования. Таким образом, используемые методы зависят от первичного визуального метода, которым и было выявлено образование.

Если ресурсы ограничены, то лучшим выбором для оценки кисты поджелудочной железы является КТ.

Протокол для КТ поджелудочной железы:

- КТ полезна для подтверждения и определения характеристик кистозного образования, которое первично было обнаружено с помощью ультразвукового исследования.
- КТ должна проводиться с учетом радиационной нагрузки, особенно если необходимо проведение множественных/повторных исследований.

Протокол для магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ):

- МРХПГ полезна для определения связи между кистой и билиарным и панкреатическим протоками.
- МРИ имеет то преимущество, что при ее проведении нет радиационной нагрузки, а панкреатический проток лучше визуализируется. Это полезно при идентификации ВПМН боковых протоков.
- Недостатки МРИ: это более дорогое исследование; оно не повсеместно доступно; оно не может выполняться у пациентов, имеющих в организме какие-либо металлические имплантаты. Если МРИ не доступно, дорого, или имеются противопоказания – логичным вариантом становится КТ.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) - высокоточный метод и:

- Обеспечивает возможность проведения тонкоигольной аспирации (ТИА).
- Не имеет радиационной нагрузки. Тем не менее, это – инвазивная процедура.
- Оно особенно эффективно в случае изменения морфологической картины в кисте или при развитии симптоматики у пациента, так как позволяет проведение повторной ТИА.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ):

- Показания к исследованию редки.
- Образцы ткани не обладают достаточной диагностической информативностью (по контрасту с ЭУЗИ).
- При ВПМН нет доказанных преимуществ панкреатоскопии.

Таблица 4 Показания к ЭУЗИ

| Тест | Клиническая польза | Положительный результат | Чувствительность (%) | Специфичность (%) | Отношение правдоподобия |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| ЭУЗИ | Оценка/ТИА | Размер/пристеночный узел | 75 | 83 | – |
| Исследование кистозного содержимого | Серозное/слизистое | Слизь | 78–97 | 100 | – |
| КЭА кистозного содержимого | Серозное/слизистое | < 5 нг/мл | 100 | 86 | – |
| | | > 192 нг/мл | 73 | 84 | 4.56 |
| Цитология | Риск малигнизации | Злокачественные клетки | Poor | 96 | – |
| | | Атипия | 72–83 | 85–88 | 4.8–6.92 |

КЭА, карциноэмбриональный антиген; ЭУЗИ, эндоскопическое ультразвуковое исследование; ТИА, тонкоигольная аспирация. Адаптировано из Stark et al. 2016 [5].

5.2.3 Биопсии — анализ кистозного содержимого

ТИА под контролем ЭУЗ

Для цитологической оценки и дренажа кисты с целью дифференцировки между серозным и слизистым образованием может быть выполнена тонкоигольная аспирация под контролем ЭУЗ. Там, где она доступна, ТИА под контролем ЭУЗ является наиболее предпочтительным методом по сравнению с чрезкожной аспирацией под контролем КТ или ультразвука.

- Может быть исследован уровень карциноэмбрионального антигена в кистозной жидкости.
- Возможна цитологическая идентификация образования с высоким риском малигнизации.
- По оценке молекулярных маркеров в кистозном содержимом в настоящее время имеются только ограниченные данные.

Цитология, мазки

Анализ кистозного содержимого. После получения содержимого рекомендуется проведение тестов в описанной последовательности, зависящей от объема аспирата:

- Цитология: клетки богатые гликогеном (СКН) или муцинсодержащие клетки (МКН и ВПМН), однако, чувствительность метода низка.
- Маркеры опухоли: уровень КЭА, точный опухолевый маркер для диагностики муцинозного ПКН (точность и определяемые границы варьируют между лабораториями).
- Диагностические молекулярные маркеры: *KRAS*, *GNAS*, *VHL*, *CTNNB1*.
- Прогностические молекулярные маркеры: *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN*.
- Муцины: оценка кистозного муцина комплементарна по отношению к уровню КЭА в кисте и цитологии [21,22].
- Вязкость: принцип «струны» [22,23] – это не прямое, недорогое, но субъективное измерение вязкости, оцениваемой размещением образца аспирированной жидкости между большим и указательным пальцами руки и замером максимальной длины перед разрывом слизистого тяжа. Leung et al. описали средний показатель как 0 при доброкачественных кистах и 3.5 мм при муцинозных кистах, с риском перерождения в муцинозную кисту, увеличивающимся на 116% с увеличением тяжа на каждый 1 мм. Необходимо проведение исследований, подтверждающих эти данные.

- Амилаза (или липаза).

Таблица 5 Анализ кистозного содержимого

| Тест | Характеристики | Диагноз |
|--------------------------|---|--|
| «Струна» ≥ 1 см ≥ 1 с | Специфичность 95%, ППУ 94% | Муцинозная |
| Цитология | Чувствительность 63% | Муцинозная против злокачественной |
| Цитология стенки кисты | Повышение диагностической ценности на 29% | Муцинозная против злокачественной |
| КЭА > 192 нг/мл | Чувствительность 75%, специфичность 84% | Муцинозная |
| КЭА < 5 нг/мл | Чувствительность 50%, специфичность 85% | Серозная цистаденома, псевдокиста, НЭО |
| Амилаза < 250 ед/л | Чувствительность 44%, специфичность 98% | Исключает псевдокисту |

КЭА, карциноэмбриональный антиген; НЭО, нейроэндокринная опухоль; ППУ, позитивный прогностический уровень.

Основано на различных опубликованных исследованиях; показатели могут измениться при получении новых данных [24–28].

6 Оценка, ведение, динамическое наблюдение

6.1 Факторы риска злокачественного перерождения

Оценка следующих факторов помогает в принятии решения о дальнейшем ведении: наблюдение или хирургическое лечение. Пациенты с двумя из нижеперечисленных факторов, как минимум, имеют примерно 15%-ный риск развития злокачественного заболевания поджелудочной железы:

- Размер образования, превышающий 3 см: несет трехкратное увеличение риска малигнизации.
- Наличие пристеночных узлов: несет восьмикратное увеличение риска малигнизации.
- Дилатация главного панкреатического протока вероятно несет риск злокачественного перерождения. Данные, подтверждающие это, получены в ретроспективных исследованиях [29,30].

Другие факторы также могут являться прогностическими для повышенного риска малигнизации [31–38]:

- Семейный анамнез рака поджелудочной железы (повышается риск ВПМН)
- Мутации, вызывающие предрасположенность к раку поджелудочной железы (особенно *BRCA2*)
- Повышение уровня СА-19-9 в крови
- Необъясненный острый панкреатит, особенно у пациентов старше 50 лет
- Недавно возникший сахарный диабет
- Избыточный вес
- Низкие сывороточные уровни панкреатической амилазы и липазы
- Грубая кальцификация

В дополнение к этому, малигнизация может произойти в остатках поджелудочной железы после частичной резекции по поводу ранее имевшегося неопластического образования, поскольку предраковые изменения могут быть мультифокальными. Согласно Lafemina et al. [39], у пациентов с ВПМН существует 2.8%-ный риск инвазивного рака в любом отделе поджелудочной железы.

Риск хирургического лечения может быть значительным, с 2% риска смертности и до 40% риска осложнений, которые должны быть взвешены по сравнению с риском малигнизации, учитывая все вышеизложенные факторы. Необходимо учитывать возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний, поскольку они значительно влияют на степень риска.

Таблица 6 Дифференциация кист поджелудочной железы по отношению к высокому и низкому риску злокачественного перерождения [5]

| Риск малигнизации: | | |
|--|---|---|
| имеющиеся симптомы | Низкий риск | Высокий риск |
| Нет симптомов | Нет | Да |
| Диаметр главного панкреатического протока | < 5 мм | ≥ 10 мм; тревожный признак, если 5–9 мм |
| Лимфоаденопатия | Нет | Да |
| Изменения диаметра главного панкреатического протока | Нет | Внезапные |
| Наличие пристеночных узлов | Нет | Да |
| Увеличение солидной составляющей | Нет | Да |
| Утолщенные стенки | Нет | Да |
| Размер кисты | < 3 см; доказательства сильнее, если < 2 см | ≥ 3 см |

6.1.1 Показания для консультации специалиста

Кисты поджелудочной железы часто могут быть выявлены случайно при проведении перекрестных визуальных методов исследования по поводу неспецифических или не желудочно-кишечных симптомов. При этой первичной стадии выявления врач общей практики, терапевт или хирург должны взять на себя ответственность за оценку состояния.

Неосложненные кисты маленького (< 2 см) размера, не имеющие очевидных стигмат малигнизации не требуют консультации специалиста, поскольку для них достаточно наблюдения с соответствующим интервалом.

Таблица 7 Стигматизация высокого риска Международной Ассоциации Панкреатологии (IAP) и тревожные признаки [8,40]. См. также Рис. 1 и Таблицу 6

Стигматы высокого риска малигнизации

- Обструктивная желтуха у пациента с кистозным поражением в головке поджелудочной железы
- Увеличение пристеночного узла ≥ 5 мм
- Главный панкреатический проток ≥ 10 мм

Тревожные клинические признаки

- Панкреатит

Тревожные визуальные признаки

- Киста ≥ 3 см
 - Увеличение пристеночного узла < 5 мм
 - Утолщенные/увеличенные стенки кисты
 - Главный проток 5–9 мм
 - Неувеличенный пристеночный узел
 - Внезапное изменение диаметра панкреатического протока с дистальной панкреатической атрофией
 - Лимфоаденопатия
 - Повышение сывороточного уровня СА-19-9
 - Скорость роста кисты ≥ 5 мм / 2 года
-

6.2 Наблюдение

Оценка, ведение и динамическое наблюдение могут выполняться консервативно, если существует уверенность в правильном диагнозе.

Серозные цистаденомы единообразно доброкачественны. Муцинозные образования считаются предраковыми состояниями. Риск малигнизации, вероятно, выше у образований, размером превышающих 3 см на момент установления диагноза, следовательно, в данном случае рекомендуется хирургическое лечение. Кисты меньшего размера можно наблюдать.

К сожалению, способность достоверно дифференцировать серозные и муцинозные образования ограничена. Традиционные радиологические исследования, такие как КТ или УЗИ, с точностью классифицируют эти патологические состояния по данным некоторых исследований только в 10–15% случаев. В дополнение к этому, стенка кисты часто частично оголена, поэтому даже внутриоперационная биопсия бывает недостоверна. В Таблице 7 показаны стигматы высокого риска и тревожные признаки.

Размер и скорость роста кист при динамических обследованиях могут служить показателями необходимости проведения резекции. Если при МРИ/МРХПГ тревожные признаки не выявлены [41], то МРИ должно быть проведено повторно через 1 год, и, в последующем, через 2 года.

- Практические рекомендации по радиологии указывают, что наблюдение должно быть приостановлено после 2 лет стабильности [42]. Практические рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (AGA) включают подобное указание, но после 5 лет стабильности [43].
- Эффективная программа наблюдения для ВПМН типа I пока еще не определена. На настоящий момент стандартом является КТ-сканирование, чередующееся с МРХПГ каждые 6 месяцев (некоторые специалисты предлагают удлинить интервал скрининга после 2 лет стабильности).
- Консенсусные критерии Sendai для прогнозирования малигнизации и клинического ведения ВПМН боковых протоков были проанализированы в недавно проведенном мета-анализе и показали совокупную чувствительность (данные 12 исследований) в 56%, со специфичностью в 74% [44].

- Критерии Sendai для резекции: клинические симптомы, позитивная цитология, наличие пристеночных узлов, расширение главного панкреатического протока (ГПП) > 6 мм и размер кисты > 3 см [45].

Были отмечены некоторые расхождения, касающиеся способа наблюдения за пациентами с предраковыми кистозными образованиями поджелудочной железы. Из системного обзора и мета-анализа Choi et al. [46] видно, что частота прогрессирования ВПМН с низким риском (без вовлечения главного панкреатического протока или пристеночных узлов) в рак составляет 1.4% за 3 года, 3.1% за 5 лет и 7.7% за 10 лет. Уровни выше для ВПМН, имеющих некоторые факторы риска: 5.7% за 3 года, 9.7% за 5 лет и 24.7% за 10 лет. Авторы рекомендуют продолжающееся длительное наблюдение для всех типов ВПМН [46].

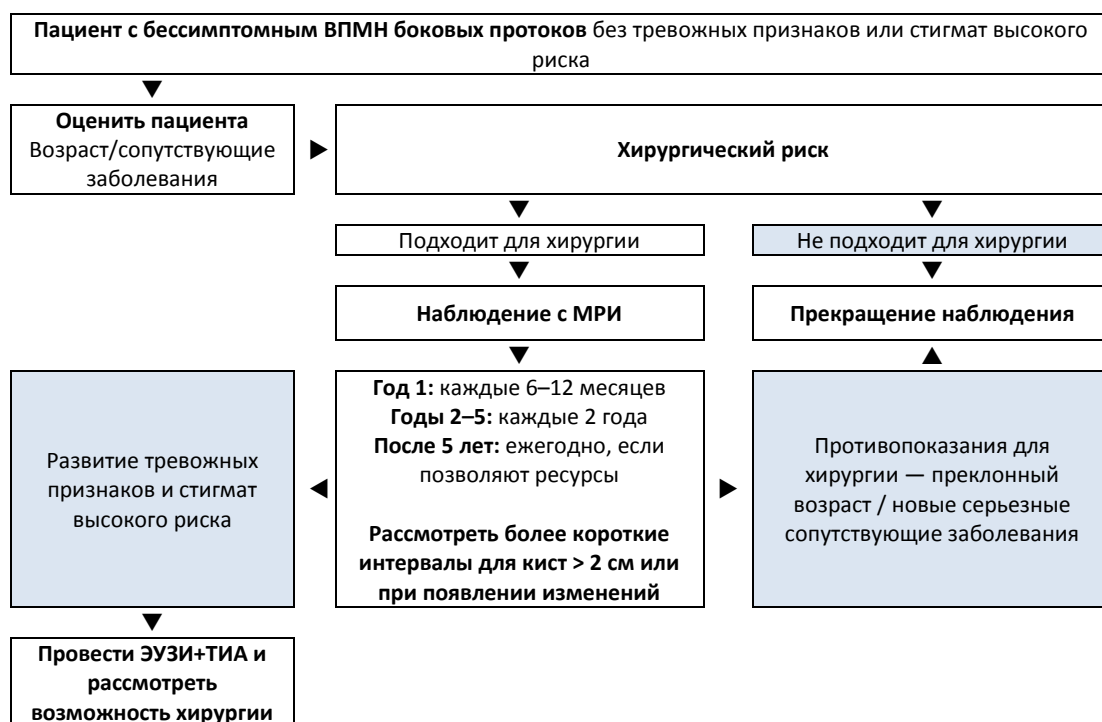
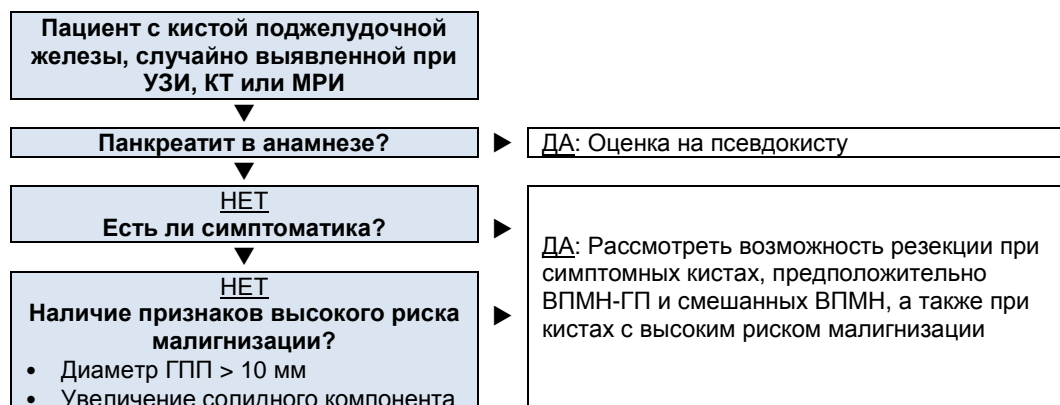


Рис. 1 Алгоритм наблюдения при бессимптомных внутрипротоковых папиллярных муцинозных новообразованиях боковых протоков (ВПМН) [47].

6.3 Внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (ВПМН)

Показания к хирургическому лечению [5,48]:



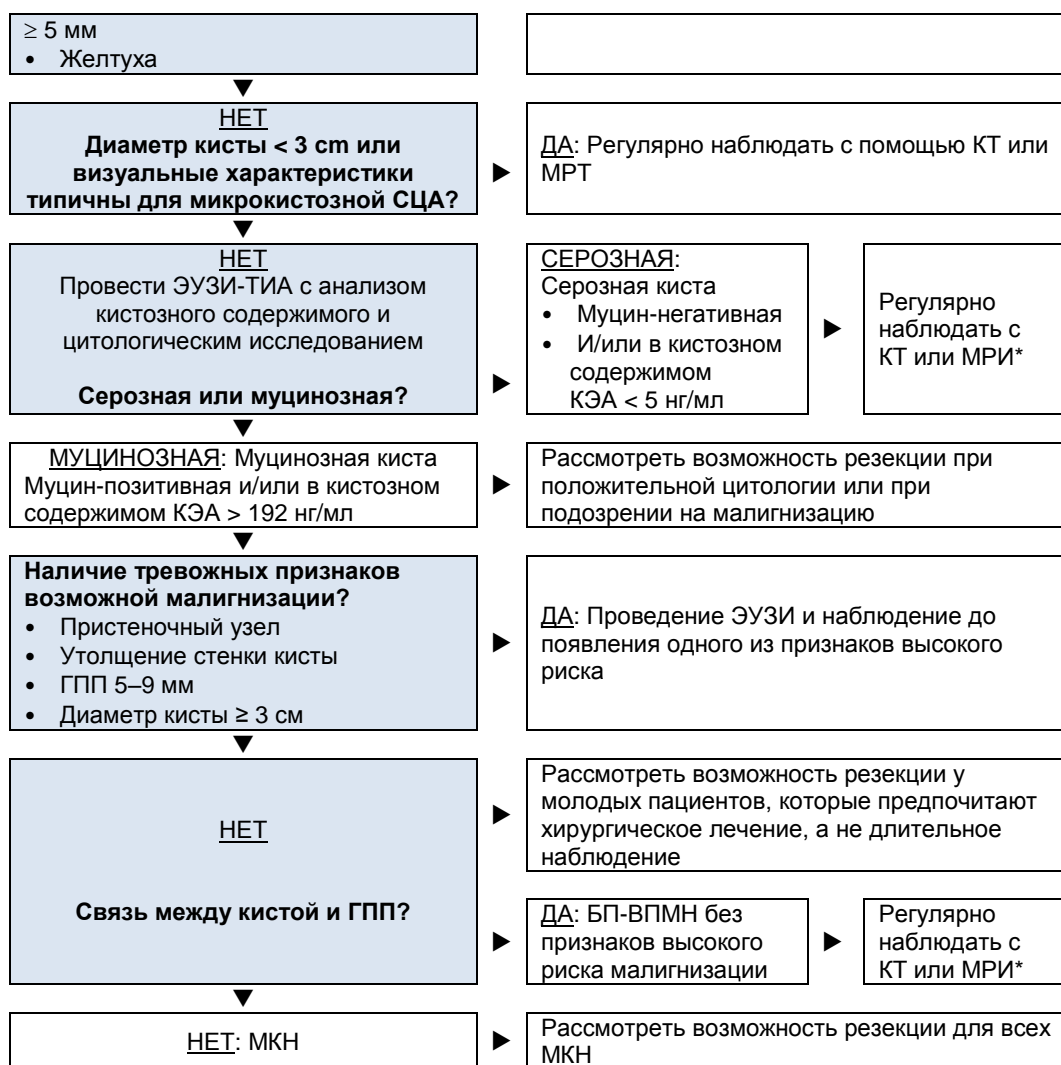


Рис. 2 Предлагаемая стратегия для оценки и ведения кисты поджелудочной железы [5].
* МРИ рекомендовано (при доступности) для снижения риска при радиационной нагрузке.
БП-ВПМН, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование боковых протоков; КЭА, карциноэмбриональный антиген; КТ, компьютерная томография; ЭУЗИ-ТИА, тонкоигольная аспирация под контролем эндоскопического ультразвука; ВПМН, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование; МКН, муцинозное кистозное новообразование; ГП-ВПМН, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование главного протока; ГПП, главный панкреатический проток; МРИ, магнитно-резонансное исследование; СЦА, серозная цистаденома.

7 Приложение

7.1 Сокращения

Таблица 8 Сокращения, используемые в данных практических рекомендациях ВГО

| | |
|---------|--|
| AGA | Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация |
| БП | боковой проток (ветвь) |
| БП-ВПМН | внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование бокового протока |
| СА-19-9 | раковый антиген 19-9 |

| | |
|---------|--|
| КЭА | карциноэмбриональный антиген |
| КТ | компьютерная томография |
| ЭРХПГ | эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография |
| ЭУЗИ | эндоскопическое ультразвуковое исследование |
| ТИА | тонкоигольная аспирация |
| IAP | Международная Ассоциация Панкреатологии |
| ВПМН | внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование |
| МКН | муцинозное кистозное новообразование |
| ГП | главный проток |
| ГП-ВПМН | внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование главного протока |
| MEN1 | множественная эндокринная неоплазия, тип 1 |
| ГПП | главный панкреатический проток |
| МРХПГ | магнитно-резонансная холангиопанкреатография |
| МРИ | магнитно-резонансное исследование |
| НЭО | нейроэндокринная опухоль |
| PanIN | интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы |
| ПКН | панкреатическое кистозное новообразование |
| ППАК | панкреатическая протоковая аденокарцинома |
| ППУ | позитивный прогностический уровень |
| СЦА | серозная цистаденома |
| СКН | серозное кистозное новообразование |
| СПН | солидное псевдопапиллярное новообразование |
| ВГО | Всемирная Гастроэнтерологическая Организация |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |

7.2 Сообщения о конфликте интересов авторов

| Автор | Страна | Конфликт интересов |
|-----------------------------------|----------|-------------------------------|
| Juan Malagelada (Председатель) | Испания | Нет |
| Nalini Guda (Сопредседатель) | США | Бостонская Научная Корпорация |
| Khean-Lee Goh | Малайзия | Нет |
| Thilo Hackert | Германия | Нет |
| Peter Layer | Германия | Нет |
| Xavier Molero | Испания | Нет |
| Stephen Pandol | США | Нет |
| Masao Tanaka | Япония | Нет |
| Muhammed Umar | Пакистан | Нет |

| Автор | Страна | Конфликт интересов |
|--------------|------------|---|
| Anton LeMair | Нидерланды | Действует как консультант по разработке практических рекомендаций для ВГО |

7.3 Опубликованные практические рекомендации

7.3.1 Международные практические рекомендации

- 2018 Gut. **European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms** [29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890653/>
- 2018 Am J Gastroenterol. **ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts** [49].
- 2017 J Am Coll Radiol. **Management of incidental pancreatic cysts: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee** [50]. Available from: [https://www.jacr.org/article/S1546-1440\(17\)30318-6/fulltext](https://www.jacr.org/article/S1546-1440(17)30318-6/fulltext)
- 2017 Pancreatology. **Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas** [40].
- 2015 Gastroenterology. **AGA guidelines for the management of pancreatic cysts** [43].
- 2015 World J Gastroenterol. **International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms** [51]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566378/>
- 2015 Ann Transl Med [Internet]. **International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas** [45]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671873/>
- 2013 Dig Liver Dis. **European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas** [52].
- 2012 Pancreatology. **International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas** [8].
- 2006 Pancreatology. **International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas** [53].

7.3.2 Региональные и другие практические рекомендации

- 2015 J Hepatobiliary Pancreat Sci. **Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points** [54].
- 2015 Gastroenterology. **American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts** [55].
- 2015 Gastroenterology. **AGA Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts** [41].
- 2015 Gastroenterology. **AGA guidelines for the management of pancreatic cysts** [43].
- 2015 Ann Oncol. **Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** [56].
- 2015 Am J Gastroenterol. **ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes** [57].

- 2014 Saudi Med J. **Saudi Oncology Society clinical management guideline series. Pancreatic cancer** [58].
- 2014 RöFo. **S3 guideline for chronic pancreatitis—diagnosis, classification and therapy for the radiologist** [59].
- 2014 Pancreas. **American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines** [60].
- 2014 Jpn J Clin Oncol. **EBM-based clinical guidelines for pancreatic cancer (2013) issued by the Japan Pancreas Society: a synopsis** [61].
- 2014 Dig Liver Dis. **Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms** [62].
- 2014 Diagn Cytopathol. **Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for pancreatobiliary cytology** [63].
- 2014 Diagn Cytopathol. **Postbrushing and fine-needle aspiration biopsy follow-up and treatment options for patients with pancreatobiliary lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines** [64].
- 2014 Diagn Cytopathol. **Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines** [65].
- 2014 Cancer Cytopathol. **Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: a review** [66].
- 2013 Am J Gastroenterol. **American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis** [67].
- 2012 J Natl Compr Canc Netw. **Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines** [68].
- 2012 Ann Oncol. **Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** [69].
- 2008 Ann Oncol. **Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** [70].
- 2005 Ann Surg Oncol. **Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?** [71].
- 2004 Gastrointest Endosc. **ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas** [72].
- Am J Surg Pathol. **An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms** [73].

7.4 Ссылки

1. Ohno E, Hirooka Y, Kawashima H, Ishikawa T, Kanamori A, Ishikawa H, et al. Natural history of pancreatic cystic lesions: A multicenter prospective observational study for evaluating the risk of pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):320–8.
2. Chang YR, Park JK, Jang J-Y, Kwon W, Yoon JH, Kim S-W. 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.

3. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1730–41.
4. de Pretis N, Mukewar S, Aryal-Khanal A, Bi Y, Takahashi N, Chari S. Pancreatic cysts: diagnostic accuracy and risk of inappropriate resections. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2017 Apr;17(2):267–72.
5. Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic cyst disease: a review. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1882–93.
6. 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 Apr;212(4):590–600; discussion 600–603.
7. Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016 Jun;29(2):155–61.
8. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J-Y, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012 Jun;12(3):183–97.
9. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2339–49.
10. Aaltonen L, Hamilton S, Lambert R. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. 2000. p. 217–51.
11. Levy MJ. Pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2009 Feb;69(2 Suppl):S110–116.
12. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs [Internet]. 4th ed. WHO IARC; 2017 [cited 2018 Apr 27]. 355 p. (IARC WHO Classification of Tumours (Book 10); vol. 10). Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
13. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas: an update in the classification, definition, and molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol*. 2018 Jun 14;
14. Maire F, Couvelard A, Palazzo L, Aubert A, Vullierme M-P, Rebours V, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: the interest of endoscopic ultrasonography. *Pancreas*. 2013 Nov;42(8):1262–6.
15. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, Sadakari Y, Mori Y, Aishima S, et al. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype. *Pancreatology*. 2010;10(6):707–12.
16. Traverso LW, Moriya T, Hashimoto Y. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: making a disposition using the natural history. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Apr;14(2):106–11.
17. 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. *Pancreatology*. 2016 Dec;16(6):1028–36.
18. Schmid RM, Siveke JT. Approach to cystic lesions of the pancreas. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2014 Feb;164(3–4):44–50.
19. Lévy P, Rebours V. Differential diagnosis of cystic pancreatic lesions including the usefulness of biomarkers. *Viszeralmedizin*. 2015 Feb;31(1):7–13.
20. Al-Haddad MA, Kowalski T, Siddiqui A, Mertz HR, Mallat D, Haddad N, et al. Integrated molecular pathology accurately determines the malignant potential of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2015 Feb;47(2):136–42.
21. Morris-Stiff G, Lentz G, Chalikonda S, Johnson M, Biscotti C, Stevens T, et al. Pancreatic cyst aspiration analysis for cystic neoplasms: mucin or carcinoembryonic antigen—which is better? *Surgery*. 2010 Oct;148(4):638–44; discussion 644–645.

22. Rockacy M, Khalid A. Update on pancreatic cyst fluid analysis. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(2):122–7.
23. Leung KK, Ross WA, Evans D, Fleming J, Lin E, Tamm EP, et al. Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management. *Ann Surg Oncol.* 2009 Oct;16(10):2818–24.
24. 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.
25. 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.
26. Maker AV, Lee LS, Raut CP, Clancy TE, Swanson RS. Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Ann Surg Oncol.* 2008 Nov;15(11):3187–92.
27. Hong S-KS, Loren DE, Rogart JN, Siddiqui AA, Sendecki JA, Bibbo M, et al. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2012 Apr;75(4):775–82.
28. Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1236–45.
29. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018 May;67(5):789–804.
30. Hackert T, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous nNeoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg.* 2015 Nov;262(5):875–80; discussion 880-881.
31. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Gonzalez-Gonzalez LA, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery.* 2015 Nov;158(5):1219–25.
32. Konings ICAW, Harinck F, Poley J-W, Aalfs CM, van Rens A, Krak NC, et al. Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer. *Pancreas.* 2017 Jan;46(1):28–34.
33. 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.
34. Ohtsuka T, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Tsutsumi K, Sadakari Y, et al. An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery.* 2012 Jan;151(1):76–83.
35. Perez-Johnston R, Narin O, Mino-Kenudson M, Ingkakul T, Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C, et al. Frequency and significance of calcification in IPMN. *Pancreatol.* 2013 Feb;13(1):43–7.
36. Yagi Y, Masuda A, Zen Y, Takenaka M, Toyama H, Sofue K, et al. Predictive value of low serum pancreatic enzymes in invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2016 Oct;16(5):893–9.
37. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg.* 2011 Jan;98(1):104–10.
38. Chang Y-T, Tien Y-W, Jeng Y-M, Yang C-Y, Liang P-C, Wong J-M, et al. Overweight increases the risk of malignancy in patients with pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(20):e797.
39. Lafemina J, Katabi N, Klimstra D, Correa-Gallego C, Gaujoux S, Kingham TP, et al. Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):440–7.

40. 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. *Pancreatology*. 2017 Sep;17(5):738–53.
41. 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 822–823.
42. Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, Takahashi N, Chari S, Fernandez-del Castillo C. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):343–54.
43. Lennon AM, Ahuja N, Wolfgang CL. AGA guidelines for the management of pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):825.
44. Heckler M, Michalski CW, Schaeffle S, Kaiser J, Büchler MW, Hackert T. The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN—a meta-analysis on their accuracy. *Pancreatology*. 2017 Mar;17(2):255–62.
45. Tanaka M. International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Transl Med*. 2015 Nov;3(19):286.
46. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of unresected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1509–1520.e4.
47. Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, Capurso G, Romano L, Brunori MP, et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1153–61.
48. Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;11(8):913–21; quiz e59–60.
49. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464–79.
50. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of incidental pancreatic cysts: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol JACR*. 2017 Jul;14(7):911–23.
51. Goh BK. International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Sep 14;21(34):9833–7.
52. Del Chiaro M, 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;45(9):703–11.
53. 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.
54. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2015 Jun;22(6):433–45.
55. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):824–848.e22.
56. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56–68.
57. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223–62; quiz 263.

58. Rahal MM, Bazarbashi SN, Kandil MS, Al-Shehri AS, Alzahrani AM, Aljubran AH, et al. Saudi Oncology Society clinical management guideline series. Pancreatic cancer 2014. *Saudi Med J*. 2014 Dec;35(12):1534–7.
59. Schreyer AG, Jung M, Riemann JF, Niessen C, Pregler B, Grenacher L, et al. S3 guideline for chronic pancreatitis—diagnosis, classification and therapy for the radiologist. *RöFo*. 2014 Nov;186(11):1002–8.
60. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1143–62.
61. Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, et al. EBM-based clinical guidelines for pancreatic cancer (2013) issued by the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Oct;44(10):883–8.
62. Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists, Italian Association for the Study of the Pancreas, Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, De Angelis C, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis*. 2014 Jun;46(6):479–93.
63. Layfield LJ, Ehya H, Filie AC, Hruban RH, Jhala N, Joseph L, et al. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for pancreatobiliary cytology. *Diagn Cytopathol*. 2014 Apr;42(4):351–62.
64. Kurtycz D, Tabatabai ZL, Michaels C, Young N, Schmidt CM, Farrell J, et al. Postbrushing and fine-needle aspiration biopsy follow-up and treatment options for patients with pancreatobiliary lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol*. 2014 Apr;42(4):363–71.
65. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol*. 2014 Apr;42(4):338–50.
66. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreatobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review. *Cancer Cytopathol*. 2014 Jun;122(6):399–411.
67. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400–15; 1416.
68. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2012 Jun 1;10(6):703–13.
69. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii33-40.
70. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-130.
71. Jang J-Y, Kim S-W, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):199–205.
72. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005 Mar;61(3):363–70.
73. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004 Aug;28(8):977–87.

