

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-85-92

Потенциал малигнизации кистозных неоплазий поджелудочной железы

Кашченко В. А.¹, Солоницын Е. Г.^{1,2}, Данилов И. Н.², Ванян А. В.¹, Глистенкова Д. Д.², Неклюдова П. И.², Камалова В. Ф.^{1,2}¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9² ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The potential of the malignancy of cystic neoplasms of the pancreas

V. A. Kashchenko¹, E. G. Solonitsyn^{1,2}, I. N. Danilov², A. V. Vanyan¹, D. D. Glistenkova², P. I. Neklyudova², V. F. Kamalova^{1,2}¹ St. Petersburg State University, 199034, University emb, 7/9, St. Petersburg, Russia² FSBU "National Almazov Medical Research Centre", Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Кашченко В. А., Солоницын Е. Г., Данилов И. Н., Ванян А. В., Глистенкова Д. Д., Неклюдова П. И., Камалова В. Ф. Потенциал малигнизации кистозных неоплазий поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;164(4): 85–92. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-85-92

For citation: Kashchenko V. A., Solonitsyn E. G., Danilov I. N., Vanyan A. V., Glistenkova D. D., Neklyudova P. I., Kamalova V. F. The potential of the malignancy of cystic neoplasms of the pancreas. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4): 85–92. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-85-92

Кашченко Виктор Анатольевич, заведующий кафедрой факультетской хирургии

Солоницын Евгений Геннадьевич, заведующий эндоскопическим отделением; доцент кафедры факультетской хирургии

Данилов Иван Николаевич, Заведующий отделением хирургических методов лечения онкологических больных

Ванян Арсен Валерьевич, Кафедра факультетской хирургии

Глистенкова Диана Дмитриевна, эндоскопическое отделение

Неклюдова Полина Игоревна, эндоскопическое отделение

Viktor Kashchenko, Head of the Department of Faculty Surgery

Evgeny Solonitsyn, Head of the Endoscopic Department; Associate Professor, Department of Faculty Surgery

Ivan Danilov, Head of the Department of surgical treatment of cancer patients

Arsen Vanyan, Department of Faculty Surgery

Diana Glistenkova, Endoscopic Department

Neklyudova Polina, Endoscopic Department

Department of Faculty Surgery, St. Petersburg State University

Endoscopic Department of the Almazov National Medical Research Centre

✉ Corresponding author:

Солоницын

Евгений Геннадьевич

Evgeny G. Solonitsyn

sevgen@mail.ru

Резюме

Кистозные неоплазии поджелудочной железы представляют собой группу неопластических изменений эпителия протоков или паренхимы данного органа и являются сложной диагностической проблемой современной медицины. С улучшением методов диагностики увеличилась частота выявления инцидентных кист. В статье обсуждаются дифференциально-диагностические признаки, особенности морфологического строения и потенциал малигнизации кистозных неоплазий поджелудочной железы.

Ключевые слова: кисты поджелудочной железы, кистозные неоплазии поджелудочной железы, инцидентные кисты, инциденталомы, рак поджелудочной железы, IPMN, MCN, SCN, ЭндоУЗИ, ЭУС

Summary

Cystic neoplasms of the pancreas is a group of neoplastic changes in the epithelium of the ducts or parenchyma, which are the difficult diagnostic problems of modern medicine. With the improvement of diagnostic methods, the frequency of detection of incident cysts has increased. The article discusses the differential diagnostic characters, morphological features, and the potential for malignancy of pancreatic cystic neoplasms.

Keywords: pancreatic cysts, cystic neoplasias of the pancreas, incident cysts, incidentaloma, pancreatic cancer, IPMN, MCN, SCN, EUS

Введение

Кистозные неоплазии поджелудочной железы представляют собой группу неопластических изменений эпителия протоков или паренхимы данного органа и являются сложной диагностической проблемой современной медицины. С улучшением методов диагностики увеличилась частота выявления инцидентных кист. Большое количество кист выявляется во время ультразвуковой диагностики (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Зачастую, исследования выполняются по поводам, не предполагающим наличие патологии поджелудочной железы. Выявленные таким образом образования обозначаются термином инциденталом [1]. Известно, что вероятность выявления кист поджелудочной железы у бессимптомных пациентов составляет 2,4–13,5% и увеличивается с возрастом [2].

По данным Chernyak V et. al, инцидентные панкреатические кисты, обнаруженные при КТ или МРТ исследованиях, ассоциированы с повышенным риском летальности у пациентов моложе 65 лет [3]. Муцинозные неоплазии признаны предшественниками аденокарциномы поджелудочной железы и требуют раннего хирургического лечения, или усиленного наблюдения [4]. Другие кисты, такие как серозная кистозная неоплазия, не имеют, или имеют крайне низкий потенциал малигнизации. Ряд кистозных неоплазий изначально несет в себе признаки злокачественности и представляет

непосредственную угрозу (солидная псевдопапиллярная неоплазия, нейроэндокринная кистозная неоплазия).

Одна из сложностей выбора тактики ведения пациентов с кистозными неоплазиями поджелудочной железы заключается в том, что единственный метод радикального лечения – хирургическая операция. При этом известно, что хирургия поджелудочной железы сама по себе является серьезным фактором риска летальности и может значительно снижать качество жизни пациентов [5–7]. Так, операционная летальность составляет ок. 2,1%, а риск значимых осложнений до 30% [8].

Экономическая целесообразность выполнения хирургического лечения так же является сложным дискуссионным вопросом. Не вызывает сомнений, что операция, предотвратившая рак поджелудочной железы клинически и экономически выгодна. С другой стороны, развившаяся аденокарцинома критически снижает 5-ти летнюю выживаемость пациентов. Тактика усиленного наблюдения за пациентом, требует выполнения дорогостоящих исследований, значимо повышающих стоимость таких программ. В идеале, операция должна быть выполнена у пациента с гарантированным прогнозом аденокарциномы, до момента ее развития [9].

Таким образом, для выбора диагностической или лечебной тактики, важно понимать риски малигнизации различных кистозных неоплазий поджелудочной железы.

Классификация кист поджелудочной железы

Принципиально, все кисты поджелудочной железы можно разделить на две большие группы [10,11] (рис. 1):

1. Не неопластические
2. Неопластические

Большая часть не неопластических кист – панкреатические псевдокисты, которые являются осложнением течения панкреатита и не несут рисков малигнизации.

В среднем, около 20% всех кист являются неопластическими. Их доля значительно повышается с возрастом [12,13]. Неопластические кисты обозначаются как панкреатические кистозные неоплазии. Среди них целесообразно выделить две группы: муцинозные и не муцинозные кисты. Среди муцинозных кист выделяют еще две группы кистозных неоплазий – муцинозная кистозная неоплазия (MCN) и внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия (IPMN).

Рисунок 1.
Классификация кист поджелудочной железы [81]



протоковая папиллярная муцинозная неоплазия (IPMN). Основные предшественники не муцинозных кистозных неоплазий – серозная кистозная неоплазия (SCN), солидно-псевдопапиллярная неоплазия (SPN), а так же кистозная форма нейроэндокринной неоплазии. Пропорция кистозных неоплазий между

собой варьирует в зависимости от популяции. Так, в Западном полушарии SCN составляют 32%-39%, MCN – 10%-40%, IPMN – 11%-33%, SPN – менее 10%. Несколько другие данные показывают исследователи из Кореи: IPMN – 41%, MCN – 25,2%, SPN – 18,3%, SCN 15,2%, other – 0,3% [14].

Потенциал малигнизации кистозных неоплазий поджелудочной железы

Известно, что онкогенез в поджелудочной железе проходит несколько этапов, которые заключаются в образовании предракового изменения (прекурсор), дальнейшем изменении степени дисплазии и формировании очагов малигнизации [15]. Одна из стратегий, раннего обнаружения рака поджелудочной железы – выявление изменений, предшествующих его развитию.

Риск малигнизации всех инцидентных кист в сумме не большой. В момент диагностики 0,25% инцидентных кист являются злокачественными [8]. Вероятность конверсии кистозной неоплазии в инвазивную карциному составляет 0,24% в год [16].

В одном проспективном исследовании авторы наблюдали за двумя группами пациентов. В группу А входили пациенты с кистами поджелудочной железы (N=755), в группу В – пациенты без изменений паренхимы поджелудочной железы (N=520215) по данным КТ. За период наблюдения в 7 лет, рак поджелудочной железы был выявлен у 2,3% пациентов из группы А и лишь у 0,2% из группы В. Отличия в группах были признаны достоверными [17].

В другом когортном исследовании Lekkerkerker et al [18] наблюдали за 146 пациентами с инцидентными кистами поджелудочной железы, в среднем в течении 29 месяцев. 11 (7,5%) пациентов были

прооперированы. Лишь в одном наблюдении была выявлена аденокарцинома. Результаты морфологического исследования показали, что из 11 кист в одном случае была выявлена аденокарцинома, четыре IPMN две MCN, одна нейроэндокринная опухоль, одна SCN, одна воспалительная киста и одна лимфангиома. Данное исследование хорошо показывает полиморфность и сложность предоперационной диагностики инцидентных кист поджелудочной железы.

Кисты размером более 2 см имеют значимо больший потенциал малигнизации, однако встречаются достаточно редко. По данным большого мультицентрового исследования, включившего 25 195 наблюдений, распространенность больших кист составила лишь 0,8% от общего числа [8]. В этом же исследовании, при анализе 2 796 оперированных пациентов, кисты, резецированные во время хирургического вмешательства, содержали элементы рака поджелудочной железы в 15% случаев. Нужно отметить, что вмешательства осуществлялись при наличии тревожных признаков, или признаков высокого риска.

Таким образом, для выбора правильной лечебной тактики, необходимо четко представлять какие типы кист обладают потенциалом малигнизации.

IPMN

Из доброкачественных кистозных неоплазий муцинозные кисты обладают наиболее высоким злокачественным потенциалом. Так, риск развития инвазивной карциномы в IPMN составляет 27,6% – 68% [19,20]. Большой метаанализ 99 исследований, включивший в сумме 9249 пациентов, показал, что внутрипротоковые муцинозные кистозные неоплазии (IPMN), резецированные во время хирургического вмешательства в 42% содержали тяжелую дисплазию или аденокарциному [21]. Необходимо отметить, что с улучшением качества диагностики, суммарный риск малигнизации IPMN снижается, т.к. увеличивается процент выявления небольших кист данного типа, а они в свою очередь имеют значительно меньший потенциал конверсии в карциному.

IPMN определяется, как кистозная неоплазия, формирующаяся из муцин-секретирующих, папиллярных клеток, находящихся на поверхности протоков поджелудочной железы [12,23]. Если неоплазия формируется в эпителии главного протока, то она носит название IPMN главного протока (main duct), или MD-IPMN. Неоплазия, формирующаяся из эпителия бокового протока, носит названия IPMN бокового протока (branch duct),

или BD-IPMN. В ряде случаев неоплазия имеет признаки обоих типов и называется IPMN смешанного типа, а по тактике ведения приравнивается к MD-IPMN [24].

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, которые описывают естественное развитие IPMN, в основном бокового типа. Недостатками таких исследований являются малое количество наблюдений и, в большинстве случаев, отсутствие морфологического подтверждения диагноза.

Интересна работа австралийских авторов Liu K et al [25], в которой они оценивают динамику IPMN-BD у пациентов после трансплантации печени, находящихся на иммуносупрессивной терапии. Все кисты были размером менее 2 см. Из 28 пациентов в среднем за 40 месяцев не было выявлено динамики роста.

Американскими авторами был проведен большой метаанализ, включивший 3236 пациентов. В данной работе авторы разделили все IPMN на группу низкого и высокого риска, в зависимости от наличия внутренних узлов и расширения главного протока поджелудочной железы. Совокупная

частота возникновения тяжелой дисплазии и карциномы в группе низкого риска составила 0,02% за 1-й год, 3,12% за 5 лет и 7,77% за 10 лет. В группе кист высокого риска совокупная частота составила 1,95%, 9,77% и 24,68% соответственно [26].

Согласно классификации ВОЗ, IPMN подразделяются на три морфологические подгруппы, в соответствии со степенью дисплазии: I – IPMN с дисплазией легкой или умеренной степени; II – IPMN с дисплазией высокой степени (по сути рак *in situ*), III – IPMN, ассоциированная с инвазивной карциномой [27,28]. Кроме того, выделяют четыре гистологических субтипа IPMN: желудочный, кишечный, панкреатобилиарный и онкоцитарный. Так, для BD-IPMN более характерен желудочный тип, в то время как для MD-IPMN – кишечный [29]. Известно, что пациенты с желудочным типом IPMN имеют лучший прогноз, в то время, как панкреатобилиарный и кишечный тип имеют плохой

прогноз [30]. Вероятность развития инвазивной карциномы составляет 9,4% для желудочного типа IPMN, 41,6% – для кишечного, 63,2% для панкреатобилиарного и 45,8% для онкоцитарного. В зависимости от гистологического субтипа развиваются различные типы карциномы, соответственно отличается процент послеоперационных рецидивов и пятилетняя выживаемость [31]. Например, из кишечного типа IPMN наиболее часто развивается тубулярный или коллоидный тип инвазивной карциномы [32]. Так, как в подавляющем большинстве случаев, BD-IPMN относятся к желудочному гистологическому подтипу, то прогноз этих неоплазий благоприятный, с пятилетней выживаемостью при инвазивной карциноме 70–93,7% [33,34]. Кроме того, отдельные кисты могут иметь смешанный или не классифицируемый характер эпителия. В связи с этим, предоперационное определение субтипа IPMN носит ограниченный характер [32].

MCN

MCN определяется как кистозная эпителиальная неоплазия, не связанная с протоком поджелудочной железы, и состоящая из цилиндрического, муцинпродуцирующего протокового эпителия с подлежащей стромой овариального типа [12].

Для MCN вероятность развития инвазивной карциномы составляет порядка 15% – 30% [31,36,37]. Возраст пациента является значимым фактором увеличения риска развития карциномы из MCN [32]. Кроме того, независимыми факторами, увеличивающими риск малигнизации являются размер, толщина стенки и наличие внутрикистозного солидного компонента [38–40]. Так же, как и IPMN, MCN гистологически делится на три типа в зависимости от тяжести диспластических изменений: I – MCN с дисплазией легкой или умеренной степени; II – MCN с дисплазией высокой степени (по сути рак *in situ*); III – MCN, ассоциированная с инвазивной карциномой [27].

В среднем пятилетняя выживаемость при MCN составляет 75%–93%. При этом оперативное лечение приводило к близкой к 100% пятилетней выживаемости в группе MCN с неинвазивной карциномой и 26% – 57% для инвазивной карциномы [41,42].

В международном консенсусе [4] и в классификации ВОЗ [27] рекомендовано не использовать термин “*carcinoma in situ*”, а приравнять его к дисплазии высокой степени. Определение малигнизированной муцинозной неоплазии применимо только для инвазивной карциномы.

SCN

SCN – кистозное образование, происходящее из centroacinarных клеток, и состоящее из кубических, богатых гликогеном клеток, заполненное серозной жидкостью [12].

Риск малигнизации SCN считается крайне низким и разными авторами оценивается в 0,2–3% [46–48]. Tseng et al. [49] изучили скорость роста и биологию опухоли. Команда пришла к выводу, что биологические особенности образования могут

Известны визуальные признаки малигнизации обоих типов муцинозных неоплазий. Такие признаки разделены на две группы: (1) признаки высокого риска (High-risk stigmata) и (2) тревожные признаки (worrisome features) (таблица 1) [4]. Критерии международного консенсуса очень близки к критериям европейской группы [44] (таблица 2) и рекомендациям американского гастроэнтерологического колледжа (таблица 3) [21], хотя отличаются по некоторым параметрам. Так, расширение главного протока поджелудочной железы более 10 мм является положительным предсказательным фактором малигнизации IPMN в 56–89%

В большом ретроспективном анализе, в котором авторы оценили 349 резецированных MCN, независимыми факторами, ассоциированными с малигнизацией были признаны возраст, мужской пол, размер образования, расширение главного протока поджелудочной железы, присутствие солидного компонента или внутренних узлов. В то же время, авторы отметили низкую предсказательную ценность цитологического исследования, определения муцина, раково-эмбрионального антигена. Однако оценка СА 19–9 была достаточно специфична для малигнизации или наличия дисплазии высокой степени (в среднем 210 и 15 U/mL соответственно для малигнизированных и не малигнизированных кист) [45].

меняться в зависимости от размера опухоли, так как, трансформация больших образований становится более агрессивной.

В 1989 году George et al. [50] описали злокачественный вариант SCN, назвав его серозной цистаденокарциномой. С тех пор, в литературе периодически появляются сообщения о злокачественном варианте SCN [51–59]. Серозная цистаденокарцинома проявляется метастазами в смежные

Признаки высокого риска
Механическая желтуха у пациентов с кистозным поражением головки поджелудочной железы
Солидный компонент с контрастным усилением внутри кисты
Диаметр главного протока поджелудочной железы > 10 мм
Цитологическое подозрение или положительное исследование на малигнизацию
Тревожные признаки
Киста > 3 см
Толстая, контрастно-усиленная стенка кисты
Внутренние узелки без контрастного усиления
Лимфоаденопатия
Панкреатит
Факторы с высокой вероятностью предсказывающие малигнизацию
Желтуха
Контрастно-усиленные узлы (≥5 мм)
Солидный компонент
Положительная цитология
Главный проток поджелудочной железы ≥10 мм
Повышенные риски для дисплазии высокой степени или малигнизации
Расширение главного протока поджелудочной железы между 5–9,9 мм
Скорость роста кисты ≥5 мм/год
Высокий уровень СА 19.9 (>37 U/mL) в крови
Увеличенные внутренние узлы (<5 мм)
Киста диаметром ≥40 мм
Симптомы
Желтуха, вызванная кистой
Панкреатит, вызванный кистой
Повышение СА 19–9 при отсутствии видимых причин
Визуальные находки
Внутренние узлы или солидный компонент в кисте или панкреатической паренхиме
Главный проток поджелудочной железы > 5 мм
Изменение диаметра главного протока поджелудочной железы, с развившейся вышележащей атрофией железы.
Киста размером более 3 см.
Увеличение размера кисты со скоростью ≥ 3 мм в год
Цитология
Дисплазия высокой степени или рак

Таблица 1.
Признаки высокого риска и тревожные признаки согласно Международного консенсуса – 2012 [4]

Таблица 2.
Факторы, с высокой вероятностью предсказывающие малигнизацию и Повышенные риски для дисплазии высокой степени и малигнизации согласно Европейскому руководству по панкреатическим кистам и кистозным неоплазиям [44]

Таблица 3.
Характеристики высокого риска для муцинозных кист поджелудочной железы, согласно рекомендациям Американского Гастроэнтерологического Колледжа [21]

органы и ткани. В большинстве случаев поражается печень и локорегиональные лимфатические узлы. Все злокачественные образования были симптоматическими и в большинстве случаев их размер составлял более 10 см. При этом, сосудистая и переневральная инвазия, а так же местная инвазия в желудок, двенадцатиперстную кишку или печень не являются признаком злокачественности SCN так как, даже эти характеристики не приводят к метастазированию [60,61]. В исследовании Fukasawa M. et al [62] длительное наблюдение за SCN не привело к малигнизации образований ни в одном из случаев. Хирургическая резекция выполнялась из-за роста неоплазии и невозможности детально оценить

все отделы образования. Кроме того, Европейская группа по изучения кистозных образований поджелудочной железы сообщает, что по существу, не известно случаев смерти, которые были бы связаны со злокачественной природой SCN. Исследователи отмечают, что известные случаи выявления серозных цистаденокарцином [63–65] не соответствуют критериям ВОЗ. Авторы предлагают считать потенциал малигнизации SCN приближающийся к нулю [44].
Не смотря на отсутствие потенциала малигнизации, в ряде случаев SCN стремительно увеличиваются в размерах, что приводит к появлению клинической симптоматики. Описаны случаи

летального исхода в результате кровотечения из серозной неоплазии, или ее обструкции билиарных, панкреатических протоков или желудочно-кишечного тракта [66]

Таким образом, на современном этапе хирургическое лечение бессимптомных, небольшого

размера серозных образований несет большие операционные риски, чем риски наблюдения за неоплазией [67]. Более того, наблюдение за SCN может иметь симптоматический характер, в случае, если через год после обнаружения опухоли, рост образования не выявлен [44].

SPN

Солидно-псевдопапиллярная неоплазия – высококодифференцированное злокачественное новообразование, состоящее из мономорфных эпителиальных клеток, которые образуют твердые и псевдопапиллярные структуры [12]. Морфологически SPN сочетает в себе псевдопапиллярный солидный компонент и кистозный компонент, возникающий в результате геморрагических некрозов.

Солидно-псевдопапиллярные неоплазии классифицируются, как опухоли с низким потенциалом злокачественности [68,69]. Они могут метастазировать без морфологических критериев малигнизации, таких как периневральная, сосудистая инвазия, или инфильтрация окружающих тканей [14]. Частота

метастазирования 10–15% и зависит от размера образования [68,70–73]. В одном из исследований Song H. et al [74] показали, что из 53 резецированных образований в 10-ти случаях (18%) были выявлены признаки малигнизации, заключающиеся в наличии инвазивного роста или метастазирования. При этом, метастазы в лимфатические узлы не были выявлены ни в одном из случаев.

В связи с этим рекомендовано хирургическое лечение данных образований независимо от наличия симптомов или размера [44]. Прогноз после оперативного лечения благоприятный, даже не смотря на наличие локальных метастазов. Пятилетняя выживаемость оставляет около 95% [75].

Кистозная форма нейроэндокринной неоплазии

Предполагаются следующие механизмы развития кистозной формы нейроэндокринной неоплазии поджелудочной железы: (1) результат геморрагического некроза, (2) нарушение кровоснабжения паренхимы, из-за капсулы образования, (3) внутрипротоковый рост [76,77]. Остается спорным вопрос, о возможности изначального роста нейроэндо-

кринной опухоли в кистозной форме. Несмотря на механизм возникновения, нет клинической разницы между солидной и кистозной формой нейроэндокринной неоплазии [78]. В сравнительных исследованиях не определили значительной разницы в пятилетней выживаемости между солидными и кистозными формами неоплазии [79,80].

Заключение

Таким образом, разные формы кистозных неоплазий обладают разным потенциалом малигнизации, что значительно влияет на тактику ведения пациентов с такими образованиями поджелудочной железы. Понимание процессов онкогенеза в под-

желудочной железе помогает принимать правильные диагностические и лечебные решения. В цели данной статьи не входили вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения пациентов с инцидентными кистами поджелудочной железы.

Литература | References

1. Megibow AJ, Baker ME, Gore RM, Taylor A. The incidental pancreatic cyst. *RadiolClin North Am* 2011; 49(2):349–359.
2. de Jong K, Nio CY, Hermans JJ et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 806–11.
3. Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, Rozenblit AM, Bellin E. Incidental Pancreatic Cystic Lesions: Is There a Relationship with the Development of Pancreatic Adenocarcinoma and All-Cause Mortality? *Radiology: Volume 274: Number 1—January 2015*
4. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. // *Pancreatol* 2012; 12(3): 183–197.
5. Birkmeyer J. D., Finlayson S. R., Tosteson A. N., Sharp S. M., Warshaw A. L., Fisher E. S. “Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy,” *Surgery*, vol. 125, no. 3, pp. 250–256, 1999.
6. Gomez D., Rahman S. H., Wong L. F., Verbeke C. S., Menon K. V. “Predictors of malignant potential of cystic lesions of the pancreas,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 34, no. 8, pp. 876–882, 2008.
7. Birkmeyer J. D., Warshaw A. L., Finlayson S. R., Grove M. R., Tosteson A. N. “Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy,” *Surgery*, vol. 126, no. 2, pp. 178–183, 1999.
8. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 824–48
9. Javia S, Munigala S, Guha S, Agarwal B. EUS Morphology Is Reliable in Selecting Patients with Mucinous Pancreatic Cyst(s) Most Likely to Benefit from Surgical Resection. // *Gastroenterology Research and Practice* 2017.
10. Lee LS. Diagnostic approach to pancreatic cysts. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:511–517.

11. Goh BK, Tan YM, Tan PH, Ooi LL. Mucinous nonneoplastic cyst of the pancreas: a truly novel pathological entity? *World J Gastroenterol* 2005; 11:2045–2047
12. Yoon WJ, Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:103–18.
13. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239:651–7; discussion 657–9.
14. Brugge WR. “Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas” *J Gastrointest Oncol* 2015;6(4):375–388
15. Niki A. et al. «Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Pancreatic Tumorigenesis Of Mice and Men» // *Arch Pathol Lab Med* – Vol 133, March 2009
16. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 824–48.
17. Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst // *Gastrointestinal Endoscopy* 2016 No. 1: Volume 84 pp 81–86
18. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Buschb OR. Long-term follow-up of neoplastic pancreatic cysts without high-risk stigmata: how often do we change treatment strategy because of malignant transformation? // *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 2016 VOL. 51, NO. 9, 1138–1143
19. Adsay, N.V.; Longnecker, D.S.; Klimstra, D. S. Pancreatic tumors with cystic dilatation of the ducts: Intraductal papillary mucinous neoplasms and intraductal oncocytic papillary neoplasms. *Semin. Diagn. Pathol.* 2000, 17, 16–30.
20. Distler, M.; Kersting, S.; Niedergethmann, M.; Aust, D.E.; Franz, M.; Ruckert, F.; Ehehalt, F.; Pilarsky, C.; Post, S.; Saeger, H.D.; et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann. Surg.* 2013, 258, 324–330
21. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 27 February 2018; doi: 10.1038/ajg.2018.14
22. Morales-Oyarvide V, Fong ZV, Fernández-Del Castillo C, Warshaw AL. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Strategic Considerations. // *Visc Med* 2017; 33(6): 466–476.
23. Farrell JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;55:701–14.
24. Bauer F. Pancreatic Cystic Lesions: Diagnostic, Management and Indications for Operation. Part II *Chirurgia* (2018) 113: 318–334 No. 3, May – June
25. Liu K, Joshi V, Camp L et al. Prevalence and outcomes of pancreatic cystic neoplasms in liver transplant recipients // *World J Gastroenterol* 2017 December 28; 23(48): 8526–8532
26. Choi SH, Park SH, Kim KW et al. Progression of unresected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1509–20.
27. WHO Classification of Tumours of the Digestive System // Ed.by Bosman FT et al, 2010, Lyon
28. Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. Baltimore Consensus Meeting: A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1730–1741.
29. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011;60:509–16.
30. Morales-Oyarvide V, Fong ZV, Castillo CF, Warshaw AL. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Strategic Considerations *Visc Med* 2017;33:466–476 467
31. Pusateri AJ, Krishna SG. Pancreatic Cystic Lesions: Pathogenesis and Malignant Potential Diseases 2018, 6, 50; doi:10.3390
32. Pittman ME, Rao R, Hruban RH. Classification, Morphology, Molecular Pathogenesis, and Outcome of Premalignant Lesions of the Pancreas *Arch Pathol Lab Med* – Vol 141, December 2017
33. Grutzmann, R.; Niedergethmann, M.; Pilarsky, C.; Kloppel, G.; Saeger, H. D. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: Biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2010, 15, 1294–1309.
34. Koh, Y.X.; Zheng, H.L.; Chok, A.Y.; Tan, C.S.; Wyone, W.; Lim, T.K.; Tan, D.M.; Goh, B. K. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2015, 157, 496–509.
35. Kechagias D, Laspas F. (2015) Imaging of Pancreatic Cystic Neoplasms. In: Sakorafas G, Smyrniotis V, Sarr M, (Eds). *Pancreatic Cystic Neoplasms: From Imaging to Differential Diagnosis and Management*. Springer, Milano, Italia, pp. 37–52.
36. Baker, M.L.; Seeley, E.S.; Pai, R.; Suriawinata, A.A.; Mino-Kenudson, M.; Zamboni, G.; Kloppel, G.; Longnecker, D. S. Invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Exp. Mol. Pathol.* 2012, 93, 345–349.
37. Bai, X.; Ye, L.; Zhang, Q.; Prasoon, P.; Wang, J.; Liang, T. Surgical resection and outcome of pancreatic cystic neoplasms in China: Analysis of a 16-year experience from a single high-volume academic institution. *World J. Surg. Oncol.* 2014, 12, 228
38. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, et al. (2004) Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 239(5):651–657.
39. Jang KT, Park SM, Basturk O, et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(2):179–187
40. Di Paola V, Manfredi R, Mehrabi S, et al. Pancreatic mucinous cystadenomas and cystadenocarcinomas: differential diagnosis by means of MRI. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150536. doi:10.1259/bjr.20150536.
41. Jang, K.T.; Park, S.M.; Basturk, O.; Bagci, P.; Bandyopadhyay, S.; Stelow, E.B.; Walters, D.M.; Choi, D.W.; Choi, S.H.; Heo, J.S.; et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: Implications for management and prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015, 39, 179–187.
42. Crippa, S.; Salvia, R.; Warshaw, A.L.; Dominguez, I.; Bassi, C.; Falconi, M.; Thayer, S.P.; Zamboni, G.; Lauwers, G.Y.; Mino-Kenudson, M.; et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: Lessons from 163 resected patients. *Ann. Surg.* 2008, 247, 571–579.
43. Dijkstra WP, Groot VP, Brosens LA, Hagendoorn J, Rinkes IB, et al. IQ Rare Case of an Epithelial Cyst in an Intrapancreatic Accessory Spleen Treated by Robot-Assisted Spleen Preserving Distal Pancreatectomy. // *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2016; Volume 2016.
44. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. *Gut* 2018;67:789–804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
45. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study // *JAMA Surg.* 2017 January 01; 152(1): 19–25.

46. Bauer F. Pancreatic Cystic Lesions: Diagnostic, Management and Indications for Operation. Part I. // *Chirurgia (Bucur)* 2017; 112(2):97–109.
47. Graham R, Smyrk T. Pathology of Pancreatic Cystic Neoplasms. In Sakorafas G, Smyrniotis V, Sarr M, editors. *Pancreatic Cystic Neoplasms: From Imaging to Differential Diagnosis and Management*. Ed. Springer; 2015. p. 11–24.
48. Strobel O, Z'raggen K, Schmitz-Winnenthal FH, et al. Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion* 2003; 68: 24–33.
49. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rate and recommendations for treatment. *Ann Surg* 2005; 242: 413–421.
50. George DH, Murphy F, Michalski R, et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a new entity? *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 61–66.
51. Kamei K, Funabiki T, Ochiai M, Amano H, Kasahara M, et al. Multifocal pancreatic serous cystadenoma with atypical cells and focal perineural invasion. // *Int J Pancreatol* 1991; 10(2): 161–172.
52. Yoshimi N, Sugie S, Tanaka T, Aijin W, Bunai Y, et al. A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas. // *Cancer* 1992; 69(10): 2449–2453.
53. Ohta T, Nagakawa T, Itoh H, Fonseca L, Miyazaki I, et al. A case of serous cystadenoma of the pancreas with focal malignant changes. // *Int J Pancreatol* 1993; 14(3): 283–289.
54. Widmaier U, Mattjekdt T, Siech M, Beger HG. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas. // *Int J Pancreatol* 1996; 20(2): 135–139.
55. Eriguchi N, Aoyagi S, Nakayama T, Hara M, Miyazaki T, et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas with liver metastases. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(4): 467–470.
56. Abe H, Kubota K, Mori M, Miki K, Minagawa M, et al. Serous cystadenoma of the pancreas with invasive growth: benign or malignant? // *Am J Gastroenterol* 1998; 93(10): 1963–1966.
57. Shintaku M, Arimoto A, Sakita N. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas. // *PatholInt* 2005; 55(7): 573–580.
58. Matsumoto T, Hirano S, Yada K, Shibata K, Sasaki A, et al. Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature. // *J ClinGastroenterol* 2005; 39(3): 253–256.
59. Friebe V, Keck T, Mattern D, Schmitt-Graeff A, Werner M, et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: management of a rare entity. // *Pancreas* 2005; 31(2): 182–187.
60. Hruban RH, Klimstra DS, Pitman MB. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Pancreas*. 4th series. Washington, American Institute of Pancreatology, 2006, pp 45–47.
61. Reid MD, Choi HJ, Memis B, et al. Serous neoplasms of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 193 cases and literature review with new insights on macrocystic and solid variants and critical reappraisal of so-called “serous cystadenocarcinoma.” *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1597–1610.
62. Fukasawa M, Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, Osanai M, et al. (2010) Clinical Features and Natural History of Serous Cystic Neoplasm of the Pancreas. *Pancreatol* 10(6):695–701.
63. Strobel O, Z'raggen K, Schmitz-Winnenthal FH, et al. Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion* 2003; 68: 24–33.
64. Galanis C, Zamani A, Cameron JL, et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007;11:820–6.
65. Khashab MA, Shin EJ, Amateau S, et al. Tumor size and location correlate with behavior of pancreatic serous cystic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1521–6.
66. Abe H, Kubota K, Mori M, et al. Serous cystadenoma of the pancreas with invasive growth: benign or malignant? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1963–1966.
67. Hwang HK, Chung YE, Kim HK et al. Serous Cystic Neoplasm: Do We Have to Wait Till It Causes Trouble? *Korean Journal of HBP Surgery* Vol. 15, No. 2, May 2011
68. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, et al. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2006;93:733–7.
69. Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22(3): 1236–1245
70. S. Reddy, J.L. Cameron, J. Scudiere et al. “Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi Tumors): a large single-institutional series,” *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 208, no. 5, pp. 950–957, 2009.
71. Jani N, Hani MB, Schulick RD, Hruban R, Cunningham SC. *Diagnosis and Management of Cystic Lesions of the Pancreas Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* Volume 2011, Article ID478913, 10 pages
72. Martin RCG, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. “Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma?” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 9, no. 1, pp. 35–40, 2002.
73. Chang MK, Kyung SK, Jin SC, Kim H, Woo JL, Byong RK. “Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential,” *Pancreas*, vol. 32, no. 3, pp. 276–280, 2006.
74. Song H, Dong M, Zhou J, Sheng W, Zhong B, Gao W. Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: Clinicopathologic Feature, Risk Factors of Malignancy, and Survival Analysis of 53 Cases from a Single Center // *Hindawi BioMed Research International* Volume 2017, Article ID5465261, 7 pages
75. Bauer F. Pancreatic Cystic Lesions: Diagnostic, Management and Indications for Operation. Part II *Chirurgia* (2018) 113: 318–334 No. 3, May – June
76. Koh YX, Chok AY, Zheng HL, et al. A systematic review and metaanalysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery*. 2014; 156(1): 83–96.e2, doi: 10.1016/j.surg.2014.03.026, indexed in Pubmed: 24878455.
77. Hurtado-Pardo L, A Cienfuegos J, Ruiz-Canela M, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors (cPNETs): a systematic review and meta-analysis of case series. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109(11): 778–787, doi: 10.17235/reed.2017.5044/2017, indexed in Pubmed: 29072081.
78. Caglià P, Cannizzaro MT, Tracia A, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: To date a diagnostic challenge. *Int J Surg*. 2015; 21 Suppl 1: S44–S49, doi: 10.1016/j.ijsu.2015.04.087, indexed in Pubmed: 26118611.
79. Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani D, et al. Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type? *J Am Coll Surg*. 2008; 206(6): 1154–1158, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.040, indexed in Pubmed: 18501813.
80. Dąbkowski K, Kos-Kudł B, Andrysiak-Mamos E, Syrenicz A, Pilch-Kowalczyk J, Starzyńska T. “Cystic pancreatic neuroendocrine tumours – a gastroenterologist’s point of view” *Endokrynologia Polska* Tom/Volume 69; Numer/Number 3/2018
81. Kashchenko VA, Solonitsyn EG, Vasyukova EL, Berko OM, Bakirov II. Differential Diagnosis of Pancreatic Cyst Tumors // *Gastroenterology Medicine & Research* 2018; ISSN2637–7632 Volume 2 Issue 3