

Санкт-Петербургский государственный университет

МОИСЕЕВА Алёна Александровна

Выпускная квалификационная работа

Эндоскопическая ультрасонография в диагностике кистозных
новообразований поджелудочной железы

Уровень образования: специалитет

Направление «Медицина»

Основная образовательная программа 31.05.01 «Лечебное дело»

Научный руководитель:

д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи
ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России,
заведующий кафедрой факультетской хирургии СПбГУ

Кащенко Виктор Анатольевич

Научный консультант:

к.м.н., заведующий НИЛ онкологических заболеваний
пищеварительной системы НЦМУ «Центр персонализированной медицины»,
доцент кафедры факультетской хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Солоницын Евгений Геннадьевич

Рецензент:

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии им. Н.Д. Монастырского
ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет»

Акимов Владимир Павлович

Санкт-Петербург

2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	6
1.1. Строение поджелудочной железы.....	6
1.2. Эпидемиология.....	7
1.3. Причины возникновения и механизм развития.....	8
1.4. Клиническая картина.....	9
1.5. Классификация.....	10
1.6. Диагностика.....	13
1.7. Оперативное лечение.....	16
1.8. Наблюдение пациентов.....	17
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	19
2.1. Материалы исследования.....	19
2.2. Методы исследования.....	20
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	34
ВЫВОДЫ.....	35
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	36

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПП — главный панкреатический проток

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ПЖ — поджелудочная железа

РЭА — раковый эмбриональный антиген

ЭУС — эндоскопическая ультрасонография

ЭУС-ТАП — тонкоигольная аспирационная пункция

AGA — American Gastroenterological Association;

ACG — American College of Gastroenterology

ACR — The ACR Incidental Findings Committee

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования:

Кистозные новообразования поджелудочной железы представляют собой различную по морфологии и прогнозу группу неопластических изменений эпителия протоков или паренхимы поджелудочной железы и являются сложной диагностической проблемой современной медицины. [3]

Они включают широкий спектр образований, от доброкачественных неопухолевых кист до потенциально злокачественных и злокачественных новообразований. Кисты могут быть сходны по клиническому течению и внешним проявлениям, что затрудняет диагностику этих поражений. [4]

В настоящее время вопрос диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы является крайне актуальным, так как некоторые из них имеют высокий потенциал малигнизации. Но при своевременном оперативном лечении их прогноз благоприятен, в отличие от рака поджелудочной железы.

С улучшением методов медицинской визуализации увеличилась частота выявления кист. Большое количество кист выявляется во время УЗИ, КТ или МРТ, выполненных по другому поводу. [3]

При этом как наиболее эффективный метод предоперационного определения характера образования поджелудочной железы рассматривается ЭУС, преимуществом которого является детальная визуализация внутреннего строения кисты, но его роль до сих пор не определена. [4]

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) — это современный вид эндоскопического исследования, во время которого специальным датчиком, располагающимся на дистальном конце эндоскопа, производится ультразвуковое сканирование стенки ЖКТ, а также прилежащих к ней органов, анатомических структур и тканей. [3,4]

Тонкоигольная аспирационная пункция под контролем ЭУС (ЭУС-ТАП) и биопсия игольчатыми микрощипцами, которые могут быть выполнены во время ЭУС исследования, являются многообещающими методами, которые используются в дифференциальной диагностике различных по морфологическому строению кист поджелудочной железы. [4]

Цель работы: определить эффективность метода ЭУС в диагностике кистозных новообразований поджелудочной железы

Задачи:

- Оценить возможности ЭУС в визуальной диагностике кистозных неоплазий поджелудочной железы.
- Оценить возможности ЭУС в определении признаков малигнизации кистозных неоплазий.
- Оценить динамику кистозных неоплазий при повторных исследованиях.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Строение поджелудочной железы

Поджелудочная железа представляет собой удлинённо дольчатый паренхиматозный орган серовато-розоватого оттенка, который расположен в брюшной полости позади желудка, тесно примыкая к двенадцатиперстной кишке.

Орган залегает в верхнем отделе на задней стенке полости живота в забрюшинном пространстве, располагаясь поперечно на уровне тел I—II поясничных позвонков. Длина железы взрослого человека — 14—22 см, ширина — 3—9 см (в области головки), толщина — 2—3 см. Масса органа — около 70—80 г. [1]

По строению это сложная альвеолярно-трубчатая железа. С поверхности орган покрыт тонкой соединительнотканной капсулой. Основное вещество разделено на дольки, между которых залегают соединительнотканые тяжи, заключающие выводные протоки, сосуды, нервы, а также нервные ганглии и пластинчатые тела. [1]

Железа обладает внешнесекреторной и внутреннесекреторной функциями. Внешнесекреторная функция органа реализуется выделением панкреатического сока, содержащего пищеварительные ферменты. Производя гормоны, поджелудочная железа принимает важное участие в регуляции углеводного, жирового и белкового обмена. [1]

Поджелудочная железа расположена забрюшинно, лежит позади желудка на задней брюшной стенке в эпигастральной области, заходя своей левой частью в левое подреберье. От желудка её отделяет сальниковая сумка. Сзади прилежит к нижней полой вене, левой почечной вене и аорте. [1]

Поджелудочная железа делится на головку с крючковидным отростком, на тело и хвост. Головка железы охвачена двенадцатиперстной кишкой и располагается на уровне I и верхней части II поясничных позвонков. Выводной проток поджелудочной железы, или вирсунгов проток, принимает многочисленные ветви, которые впадают в него почти под прямым углом; соединившись с протоком холедоха, проток открывается общим отверстием с последним на большом дуоденальном сосочке. Кроме главного протока, почти постоянно имеется добавочный, который открывается на малом дуоденальном сосочке (около 2 см выше большого дуоденального сосочка). [1]

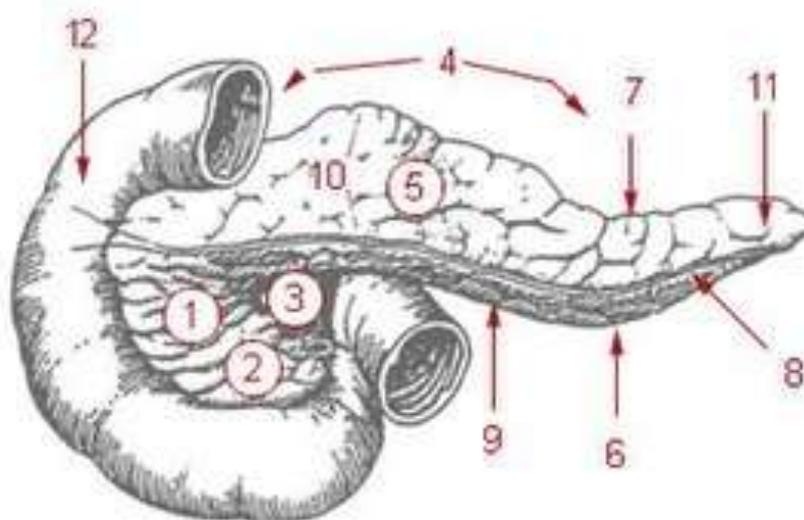


Рисунок 1. Строение поджелудочной железы

1 - головка, 2 - крючковидный отросток, 3 - панкреатическая вырезка, 4 - тело, 5 - передняя поверхность, 6 - нижняя поверхность, 7 - верхний край, 8 - передний край, 9 - нижний край, 10 - сальниковый бугор, 11 - хвост, 12 - двенадцатиперстная кишка

1.2. Эпидемиология кист поджелудочной железы

Кисты поджелудочной железы бывают симптоматическими (как псевдокиста) и бессимптомными или инцидентные — которые

обнаруживаются случайно при проведении диагностических исследований. Они выявляются в 20% случаев при проведении магнитно-резонансной томографии и в 3% случаев — при компьютерной томографии, чаще у пожилых пациентов. Ряд кист, например, группа муцинозных кист, могут иметь злокачественный потенциал. [4] Обзор инцидентных кист поджелудочной железы, проведенный Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA), оценил риск возникновения злокачественного новообразования в 0,24% в год с преобладающим риском злокачественного новообразования в 0,25% на момент выявления кисты. [5]

1.3. Причины возникновения и механизм развития кист поджелудочной железы

Наиболее частая причина возникновения кист поджелудочной железы — развитие в ней воспалительного процесса. Кисты могут образовываться и при остром, и при хроническом панкреатите, часто при чрезмерном употреблении алкоголя, реже после травм брюшной полости и поджелудочной железы. В ряде случаев, причина может быть неизвестной. Отдельно выделяют врожденные кисты. [2]

Условно поджелудочную железу разделяют на четыре отдела: головка, перешеек, тело и хвост. Она покрыта капсулой, от которой отходят перегородки, разделяющие ткань поджелудочной железы на мелкие дольки. Каждая долька имеет сложную систему выводных мелких протоков, которые, сливаясь друг с другом, образуют более крупные протоки, так как основными функциями поджелудочной железы являются выработка панкреатического сока, ферментов, гормонов, нормальное функционирование протоковой системы обуславливает нормальное функционирование всего органа и желудочно-кишечного тракта в целом. [1]

Ключевым механизмом образования кисты поджелудочной железы при панкреатите является повышение давления в протоках поджелудочной

железы. Внутри полости кисты давление может в три раза превышать нормальные показатели внутри протоков. [2]

Существует два основных пути формирования кист поджелудочной железы:

1. Закупорка мелких протоков поджелудочной железы. Непрерывающаяся выработка панкреатического сока и полная блокада его оттока приводят к расширению мелких протоков, которые увеличиваются в объеме и образуют кисту.
2. Разрушение ткани железы и протоков на фоне воспаления с их раскрытием в замкнутое пространство, преимущественно в клетчатку, окружающую поджелудочную железу. Вокруг очага воспаления образуется отграничивающая линия, которая со временем замещается плотной рубцовой тканью, что приводит к образованию замкнутой полости, в которую и продуцируется сок поджелудочной железы. Таким образом образуются воспалительные псевдокисты.
3. Механизм развития неопластических кист – синтез жидкости (слизи или серозной жидкости) в просвет кисты эпителием, выстилающим его стенку. Так образуются муцинозные и серозные кисты.
4. Могут возникать некрозы внутри опухоли – геморрагические при солидных псевдопапиллярных опухолях или ишемические при аденокарциноме. [2]

1.4. Клиническая картина кист поджелудочной железы

Псевдокисты являются осложнением течения острого панкреатита алкогольной, билиарной или другой природы, а также могут формироваться вследствие хирургического лечения, травм поджелудочной железы. [17, 18, 19, 20]. Таким образом, жалобами пациента при псевдокистах будут жалобы, характерные для панкреатита: боль в верхней части живота различной

интенсивности, зачастую с иррадиацией в спину, тошнота, метеоризм и вздутие живота, диарея, желтушность.

Неопластические кисты чаще бессимптомны и являются случайной находкой, так как не связаны с панкреатитом. Если киста уже имеет большой размер, а злокачественный процесс захватывает близлежащие структуры и нервные окончания, тогда пациент может жаловаться на боль в верхнем отделе живота, снижение массы тела и т.д. [6].

Опорными моментами в сборе анамнеза заболевания будут:

- Причины для обращения к врачу,
- Демографические параметры,
- Семейный и личный анамнез, включая заболевания поджелудочной железы,
- Употребление алкоголя, курение, наркотики, лекарственные препараты,
- Индекс массы тела, диета. [6]

1.5. Классификация кист поджелудочной железы

Кисты поджелудочной железы, принципиально, можно разделить на две большие группы (рис.1):

1. Не неопластические
2. Неопластические

Большую часть не неопластических кист составляют псевдокисты.

Примерно 20% всех кист являются неопластическими. Их доля значительно увеличивается с возрастом. Неопластические кисты обозначаются как панкреатические кистозные неоплазии.

Среди таких кист выделяют 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).

Основными представителями не муцинозных кистозных неоплазий являются серозная кистозная неоплазия (SCN), солидно-псевдопапиллярная неоплазия (SPN), а также кистозная форма нейроэндокринной неоплазии. [3]

Рисунок 2. Классификация кист поджелудочной железы



- *Псевдокиста*: отграничена выраженной гладкой фиброзной капсулой, не имеет эпителиальной выстилки, содержит текучую жидкость с большим количеством амилазы, окраска на муцин отрицательна, уровень онкомаркеров низкий. Чувствительность цитологического метода низкая.
- *IPMN-BD* – кистозное новообразование, сформированное в боковом протоке поджелудочной железы. Визуально напоминает гроздь винограда. Содержимое кисты – вязкая жидкость, с положительной окраской на муцин, высоким уровнем амилазы, высокие уровни РЭА, СА19-9. Необходимо доказать связь с протоком и отсутствие или

наличие признаков малигнизации. Такие кисты нередко множественные. Чувствительность цитологического метода низкая.

- *IPMN-MD* определяется по расширению протока поджелудочной железы (≥ 5 мм), без клинических симптомов, без других причин обструкции. Дополнительный признак – расширение устья большого дуоденального сосочка за счет пролабирования слизи в просвет ДПК. Чувствительность цитологического метода низкая.
- *MCN* – одиночная киста с четко выраженной внешней капсулой, внутренними перегородками, не связанная с панкреатическим протоком. Встречается преимущественно у женщин в период предменопаузы. Содержимое кисты вязкое, положительная окраска на муцин, низкий уровень амилазы, высокие уровни РЭА, СА19-9. Чувствительность цитологического метода низкая.
- *SCN* – тонкостенная опухоль с микрокистозным компонентом, не связанная с панкреатическим протоком. Жидкость при пункции светлая, прозрачная, текучая, с низким уровнем амилазы, онкомаркеров, окраска на муцин отрицательная. Чувствительность цитологического метода низкая.
- *SPN* – неоплазия, содержащая солидный и кистозный компоненты, встречающаяся преимущественно у молодых женщин в третьей декаде жизни. Жидкость кисты текучая, с геморрагическим окрашиванием, с низким уровнем амилазы, отрицательной окраской на муцин. Результаты ЭУС-ТАП чаще всего оказываются информативными. [3]

Также существуют другие классификации кист поджелудочной железы, предложенные Г.Д. Вилявиным в 1977 г. [2]

I. По этиологическому признаку:

- 1) После воспалительно-деструктивного панкреатита
- 2) Посттравматические кисты
- 3) Паразитарные

4) Опухолевые (первичные и метастатические)

5) Врожденные

II. По клиническим признакам:

1) По срокам кистообразования:

а) острые формы (до 2-3 мес существования кисты);

б) подострые формы (3-6 мес);

в) хронические формы (от 6 мес до нескольких лет).

2) По тяжести течения кист:

а) простые;

б) осложненные (нагноение, перфорация, перитонит, кровотечение, фистулообразование, злокачественное перерождение и др.).

III. Первичные и рецидивирующие кисты. [2]

1.6. Диагностика кист поджелудочной железы

Оценка пациента с инцидентной кистой поджелудочной железы должна начинаться с целенаправленного сбора анамнеза, сосредоточенного на остром или хроническом панкреатите и семейном анамнезе рака поджелудочной железы или наследственных синдромов рака, связанных с повышенным риском рака поджелудочной железы. Людям с инцидентными кистами следует провести МРТ поджелудочной железы с МРХПГ. МРТ имеет точность от 55% до 76% дифференцировки доброкачественных и злокачественных кист, в то время как точность диагностики конкретного типа кисты составляет всего 40-50%. МРТ, особенно в режиме МРХПГ, лучше подходит для выявления сообщения между главным протоком поджелудочной железы и кистой и, следовательно, лучше подходит для диагностики BD-IPMN. Если МРТ не может быть выполнена, следует получить протокол КТ поджелудочной железы с изображениями с контрастным усилением во время панкреатической и портальной венозной фаз. Результаты визуализации помогут определить,

требуется ли ЭУС для дальнейшей диагностической оценки, следует ли пациенту пройти хирургическую резекцию или начать программу наблюдения. [3,4]

Основные вопросы при просмотре изображений:

- Является ли киста злокачественной?
- Если нет, является ли киста муцинозной?
- Если это муцинозная киста, каков потенциал злокачественности?

Стандартное трансабдоминальное ультразвуковое исследование может быть предложено как метод скрининга. Однако учитывая разрешающую способность метода и сложности визуализации поджелудочной железы, данный метод не подходит для детальной оценки выявленных изменений. [4]

1.6.1. ЭУС

ЭУС не является методом первой линии диагностики. Метод позволяет провести детальную оценку кист, которые являются неопределенными или имеют признаки риска, способен выявить детали строения кисты, в том числе внутренних перегородок, определить участки микрокистозной трансформации, внутренние узлы и солидный компонент, признаки инвазивного роста. [3,4]

Исследование с контрастом (CH-EUS) позволяет определить особенности кровоснабжения неоплазии.

ЭУС-ТАП осуществляется для оценки содержимого кисты. Должна проводиться комплексная оценка пунктата. (см. табл. 1)

Определение РЭА кистозного содержимого в настоящее время считается наиболее точным маркером для дифференциации муцинозных кист от немучинозных, то есть IPMN и MCN от других типов кист. [12]

- Определение амилазы кистозной жидкости полезно для исключения псевдокисты. Низкий уровень амилазы жидкости кисты характерен для

SCN и MCN. Напротив, высокие уровни амилазы жидкости кисты обнаруживаются IPMN и псевдокистах. [12]

- Также можно исследовать онкомаркеры СА 72-4, СА 125, СА 19-9 и СА 15-3. Однако диагностическая точность уступает РЭА при различении муцинозных и немучинозных кист. Таким образом, эти маркеры не используются в клинической практике. [14,15]
- При исследовании молекулярных маркеров было обнаружено, что SPN имеют единственную мутацию в гене CTNNB1. IPMN и MCN имеют мутации в KRAS или RNF43, а IPMN содержат мутацию в GNAS, который не был идентифицирован ни в одном другом типе кисты. [16]

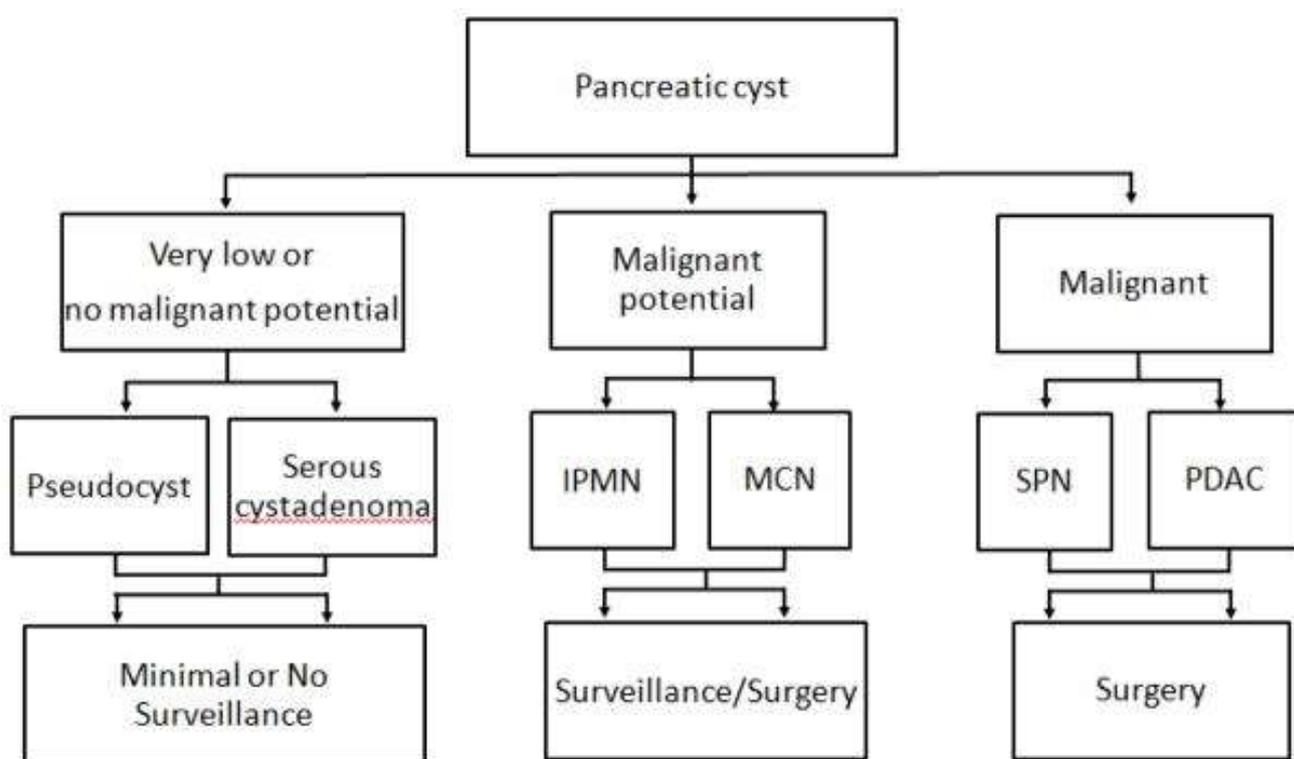
Таблица 1. Исследование кистозной жидкости [4].

Анализ кистозной жидкости	Характеристики испытаний	Диагноз
Признак струны (string sign) ≥ 1 см, ≥ 1 с	95% специфичность, 94% положительная прогностическая ценность	Муцинозная
Цитология кистозной жидкости	63% чувствительность	—
Цитология стенки кисты	на 29 % увеличение диагностической ценности	—
РЭА > 192 нг/мл	75% чувствительность, 84% специфичность	Муцинозная
РЭА < 5 нг/мл	50% чувствительность, 95% специфичность	Серозная цистаденома, псевдокиста, кистозная нейроэндокринная опухоль
Амилаза < 250 ЕД/л	44% чувствительность, 98% специфичность	Исключает псевдокисту
Глюкоза < 50 мг/дл	89% чувствительность, 78% специфичность	Муцинозная
Мутация KRAS / GNAS	89% чувствительность, 100% специфичность	Муцинозная

1.7. Оперативное лечение кист поджелудочной железы

Лечение кист поджелудочной железы сильно зависит от типа кисты поджелудочной железы (рис. 2). При отсутствии или очень низком злокачественном потенциале (псевдокисты и SCA) требуется минимальное последующее наблюдение или вообще не требуется при отсутствии симптомов, связанных с кистой. [12]

Рисунок 3. Алгоритм лечения кисты поджелудочной железы [12]



Хирургическое вмешательство следует рассматривать для пациентов с кистами, которые являются симптоматическими, злокачественными или с высоким риском малигнизации. Хирургическая резекция рекомендуется пациентам с размером кисты ≥ 3 см. [8,12] Из-за более высокого риска злокачественности кист MD-IPMN и IPMN смешанного типа также необходима хирургическая резекция, она возможна при BD-IPMN, ассоциированной с высоким риском [8,10].

Абсолютные показания к резекции:

- главный панкреатический проток ≥ 1 см,
- узел ≥ 5 мм,
- солидный компонент
- желтуха
- цитологические признаки, подозрительные или положительные на злокачественность.

Относительные показания к резекции BD-IPMN:

- главный панкреатический проток 5–9 мм,
- киста ≥ 4 см,
- узел < 5 мм,
- скорость роста ≥ 5 мм/год,
- СА 19-9 в сыворотке ≥ 37 ЕД/мл,
- острый панкреатит,
- новое начало диабета. [8]

1.8. Наблюдение пациентов с кистами поджелудочной железы

Пациенты с кистами с низким риском малигнизации и после резекции кист должны находиться под наблюдением. МРТ предпочтительнее КТ для наблюдения из-за меньшего облучения и лучшей способности обнаруживать связь с главным протоком поджелудочной железы и узлами. [9,10]

Рекомендуется наблюдение через различные промежутки времени для нерезецированных кистозных новообразований поджелудочной железы в зависимости от размера и других критериев в основных мировых руководствах (табл. 2) [8,9,10,11]

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению за кистами ПЖ

2015 AGA	2017 Fukuoka	2017 ACG	2017 ACR	2018 European Study Group
<p>Повторять 1 раз в год, затем каждые 2 года до 5 лет</p>	<p>< 1 см: каждые 2-3 года 1-2 см: 1 раз в год до 2 лет 2-3 см: ЭУС через 3-6 мес, затем увеличить интервал и чередовать с МРТ > 3 см: МРТ чередовать с ЭУС каждые 3-6 мес</p>	<p>< 1 см: каждые 2 года до 4 лет 1-2 см: 1 раз в год до 3 лет, затем каждые 2 года до 4 лет 2-3 см: МРТ/ЭУС каждые 6-12 мес до 3 лет, затем 1 раз в год до 4 лет > 3 см: направление в многопрофильный стационар; МРТ/ЭУС каждые 6 мес до 3 лет, затем 1 раз в год до 4 лет</p>	<p>< 1,5 см + < 65 лет: 1 раз в год до 5 лет, затем через 2 года < 1,5 см + ≥ 65 лет: каждые 2 года до 6 лет 1,5-1,9 см + связь с ГПП: 1 раз в год до 5 лет, затем через 2 года 2-2,5 см + связь с ГПП или 1,5-2,5 см без связи с ГП или > 2,5 см: каждые 6 мес до 4 лет, затем 1 раз в год до 2 лет, затем каждые 2 года до 6 лет</p>	<p>< 1,5 см: 1 раз в год до 3 лет, затем каждые 2 года ≥ 1,5 см: каждые 6 мес до 1 года, затем 1 раз в год IPMN или MCN: каждые 6 мес до 1 года, затем каждый 1 год</p>

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования

На базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» г. Санкт-Петербурга было проведено ретроспективное когортное исследование результатов ЭУС, а также ЭУС-ТАП, щипцовой биопсии, КТ, МРТ, УЗИ кистозных новообразований поджелудочной железы, выполненных в период 2016 — 2023 гг. Критерием включения являлось наличие протокола ЭУС кистозного новообразования поджелудочной железы. Критерием исключения являлось заключение ЭУС псевдокисты.

После анализа критериев включения/исключения, в исследование было включено 149 пациента возраста 56 — 72 лет, из которых было 40 мужчин и 109 женщин.

Для проведения статистического анализа дополнительно были выделены подгруппы пациентов:

- по количеству кист
- по размерам кист
- по локализации кист
- по визуальной принадлежности кист
- по эндоскопическим признакам наличия хронического панкреатита
- по размеру главного панкреатического протока

Методы исследования

Используемое оборудование

Сканирование проводилось конвексным (линейным) эхоэндоскопом марки Olympus GF-UCT180, с помощью ультразвуковых центров Olympus EU-ME1, EU-ME2, а также Aloka alfa7.

Протокол осмотра и пункции

Все исследования выполнялись под внутривенной седацией. Перед ЭУС проводилась эзофагогастродуоденоскопия для визуальной оценки слизистой верхних отделов ЖКТ, выявления грубых деформаций, язв и инфильтраций, которые могут менять пространственную анатомию или требовать изменения протокола сканирования панкреатобилиарной зоны.

Обязательным являлся детальный осмотр большого дуоденального сосочка.

Эхоэндоскоп под контролем видеодатчика свободно заводился в пищевод и желудок. Далее выполнялось сканирование панкреатобилиарной зоны по стандартной методике. Сканирование включало в себя осмотр всех отделов паренхимы и протоковой системы поджелудочной железы, магистральных сосудов, путей лимфоотока, а также ворота печени и ее левую долю.

Дополнительные методы исследования

Дополнительно были изучены заключения таких методов исследования, как ЭУС-ТАП, щипцовая биопсия, КТ, МРТ, УЗИ, если они выполнялись группе пациентов. По результатам КТ, МРТ, УЗИ оценивался размер, количество и локализация кист. По результатам морфологического исследования после выполнения ЭУС-ТАП и щипцовой биопсии — морфологический диагноз типа кисты и его соответствие с визуальной принадлежностью кисты по данным ЭУС.

Статистический анализ

Анализ полученных данных проводился с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26.

При оценке количественных признаков в основных группах и подгруппах проводилось определение нормальности распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилка при числе исследуемых < 50 и критерия Колмогорова-Смирнова при числе исследуемых 50 и более, эксцесса, асимметрии и анализа гистограммы.

При нормальном распределении количественные данные описывались с помощью среднего арифметического (M), среднеквадратичного отклонения (SD) и границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы, значений нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли.

Сравнение двух групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трёх групп по количественному признаку, распределение которого отличается от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В ходе post-hoc анализа использовалась поправка Бонферрони для множественных сравнений.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число менее 10) и критерия хи-квадрат Пирсона (если минимальное предполагаемое число больше или равно 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера при значениях ожидаемого явления менее 5 в более чем 20% ячеек и критерия хи-

квадрат Пирсона при предполагаемом числе наблюдений более 5 в более чем 20% ячеек.

Сравнение двух зависимых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Уилкоксона. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которых отличается от нормального, выполнялось с помощью критерия Фридмана.

Критический уровень статистической значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Визуализация данных осуществлялась с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26 и пакета Microsoft Excel 2019.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выборки

В ретроспективное когортное исследование включены 149 пациентов, обследованных с 2016 по 2023 год, из которых 26 проходили обследование неоднократно. Медиана возраста составила 64 (57-72) года. В исследование вошли 40 мужчин и 109 женщин, соотношение мужчин к женщинам составило 1:2,73. Распределение по полу и возрасту испытуемых представлено в табл. 3.

Таблица 3. Анализ возраста в подгруппах мужчин и женщин.

	Возраст, полных лет				p
	M±SD / Me	95% ДИ / Q1-Q3	min	max	
Мужчины (n=40)	64±11	61-68	36	84	0,630
Женщины (n=109)	64	56-72	19	89	

В исследуемой выборке локализация кист включала в себя:

- Изолированные кисты головки у 59 пациентов (39,6% от всех обследованных);
- Изолированные кисты тела у 26 (17,4%) пациентов
- Изолированные кисты хвоста у 23 (15,4%) пациентов
- 2 и более кисты у 41 (27,5%) пациентов (см. рис. 4)

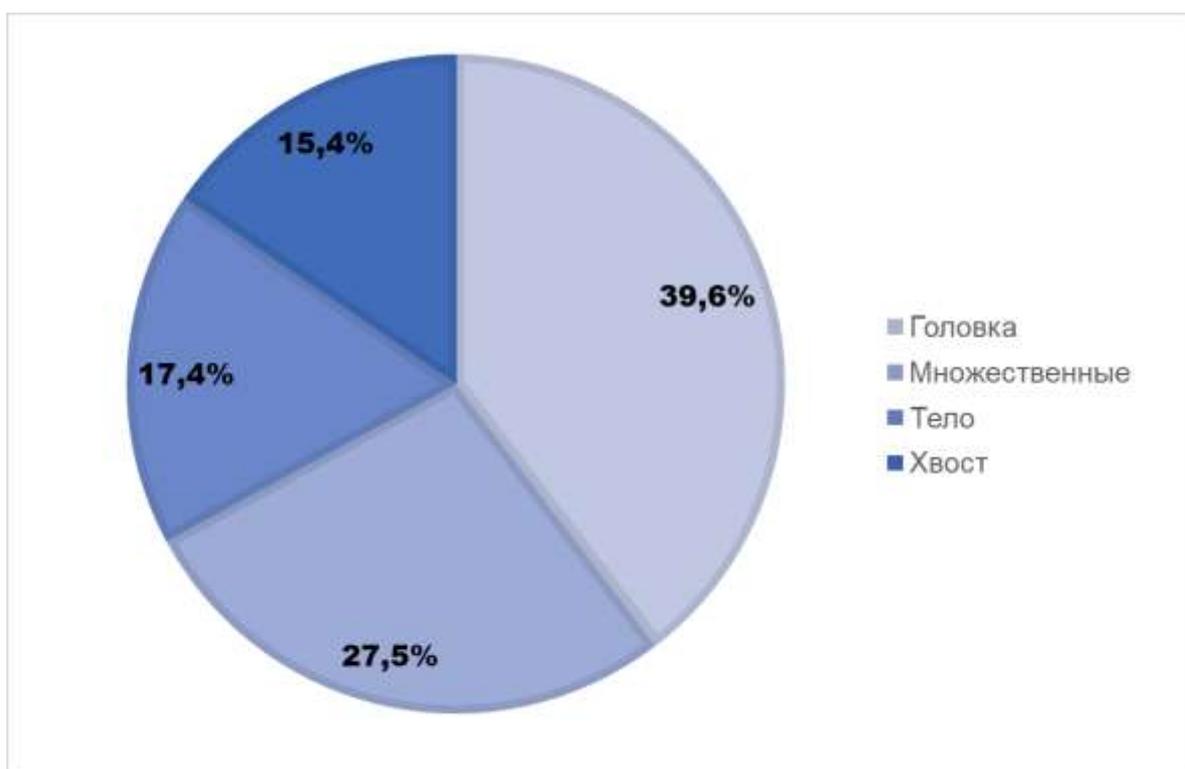


Рисунок 4. Локализации кист в исследуемой выборке.

Распределение пациентов по количеству кист на момент окончания набора в исследование представлено на рисунке 5.

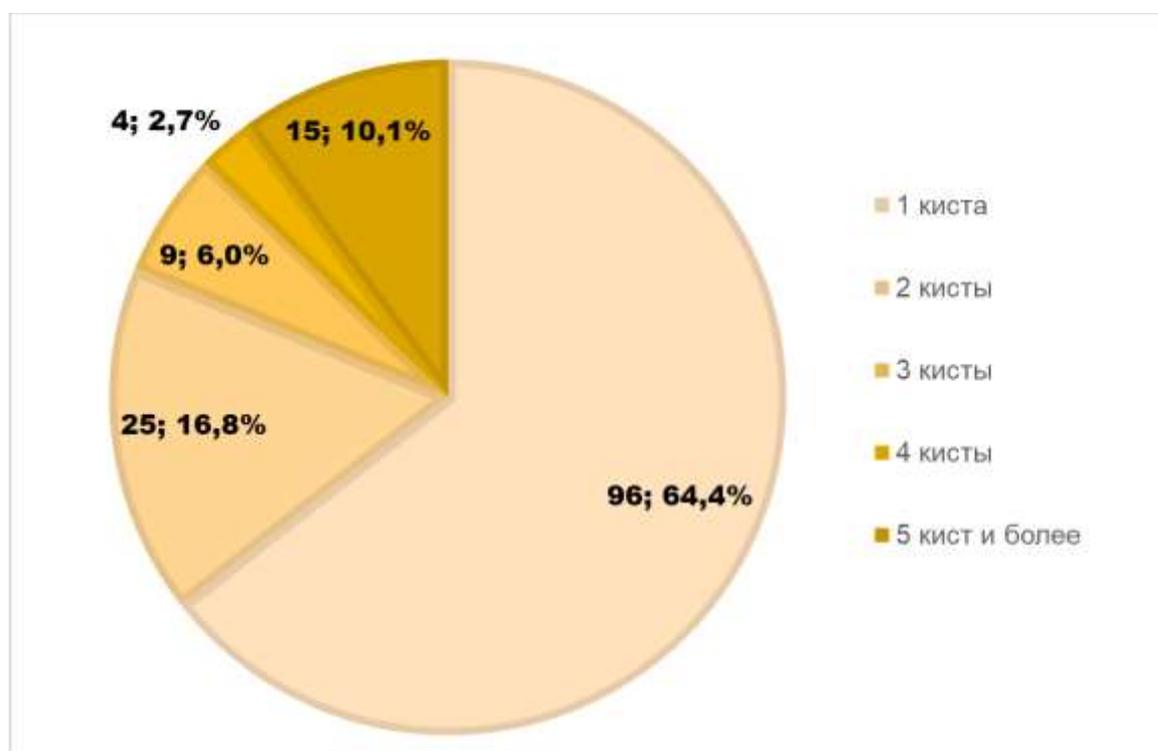


Рисунок 5. Распределение пациентов выборки по количеству кист на момент окончания набора в исследование

Эндоскопические признаки панкреатита наблюдались у 28 (18,8%) пациентов.

Диаметр панкреатического протока был увеличен у 23 (15,4%) пациентов.

Морфологическая верификация осуществлялась 21 пациенту, при этом ЭУС-ТАП выполнялась 15 пациентам (10,1%), щипцовая биопсия 6 пациентам (4%).

Визуальные признаки малигнизации обнаружены у 6 (4%) пациентов, 5 из них выполнялась ЭУС-ТАП, в результате которой, в 5-ти случаях подтвердился диагноз карциномы поджелудочной железы.

Визуальные признаки малигнизации оценивались согласно международному консенсусу ведения муцинозных кист поджелудочной железы [17] и рекомендациям ACG [18]. К ним относятся: дилатация желчных протоков, сопровождающиеся механической желтухой, солидный компонент внутри кисты, диаметр главного протока поджелудочной железы > 10 мм.

Результаты морфологического исследования представлены на рис. 6.

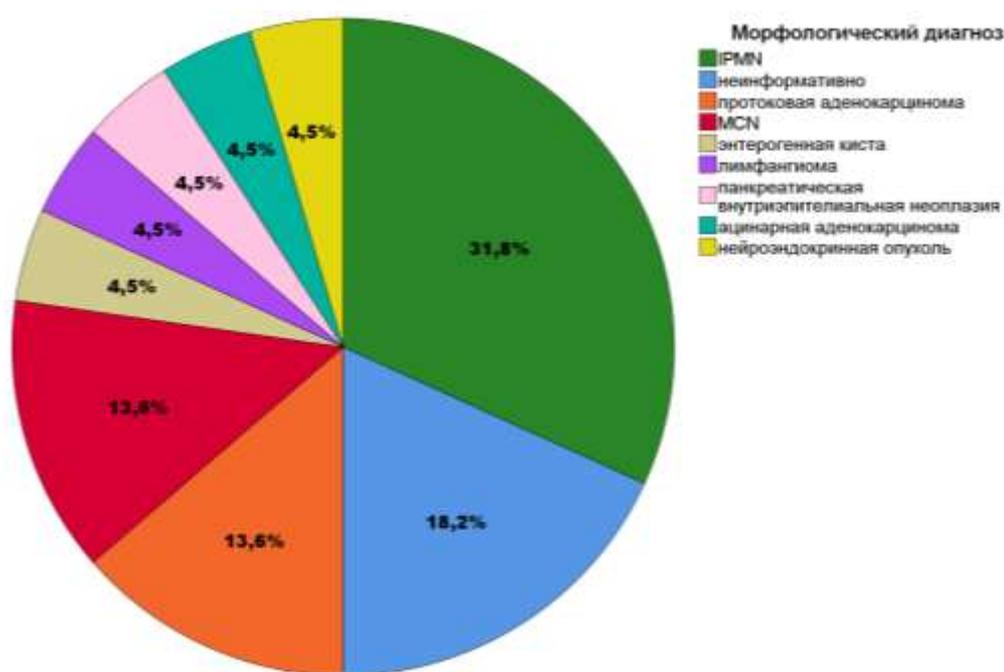


Рисунок 6. Результаты морфологического исследования

Медиана диаметра одиночных кист у пациентов выборки составила 15 (7-25) мм и варьировала от 1 до 100 мм.

В случае наличия у пациентов множественных кист медиана минимального размера кисты в случае составила 4 (3-9) мм и варьировала от 1 до 35 мм; медиана максимального размера кисты составила 13 (7-20 мм) и варьировала от 5 до 45 мм.

Размеры кист в зависимости от их визуальной принадлежности представлены в табл. 4.

Таблица 4. Размеры кист в зависимости от их визуальной принадлежности, Me (Q1-Q3)

		SCN	MCN	IPMN-BD	IPMN-MD	IPMN-BD+SCN	Ретенционная	Сомнительный результат
Единичная киста, мм		25 (19-37)	28 (19-58)	8 (6-18)	22 (15-25)	-	4 (4-5)	27 (7-45)
2 и более кисты	Min по размеру у киста, мм	10	-	4 (3-7)	33	10	-	19 (12-20)
	Max по размеру у киста, мм	45	-	8 (7-18)	35	11	-	18 (15-20)

Распределение кист по визуальной принадлежности у пациентов с единичной кистой представлено на рисунке 7.

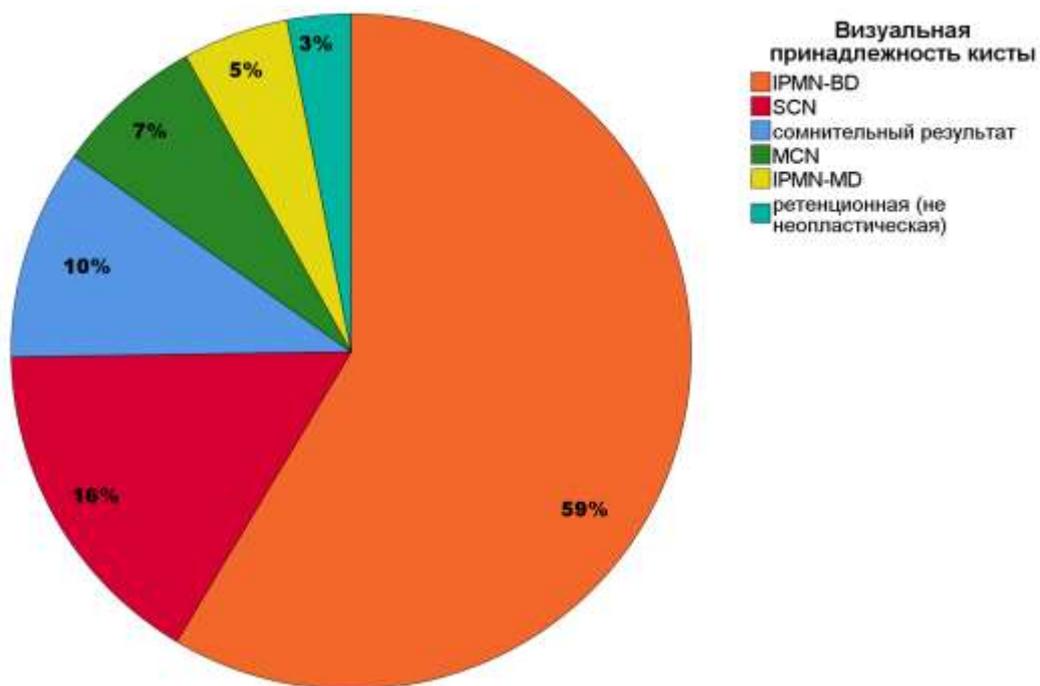


Рисунок 7. Распределение кист по визуальной принадлежности у пациентов с единичной кистой

Распределение кист по их визуальной принадлежности у пациентов с 2 и более кистами представлено на рисунке 8.

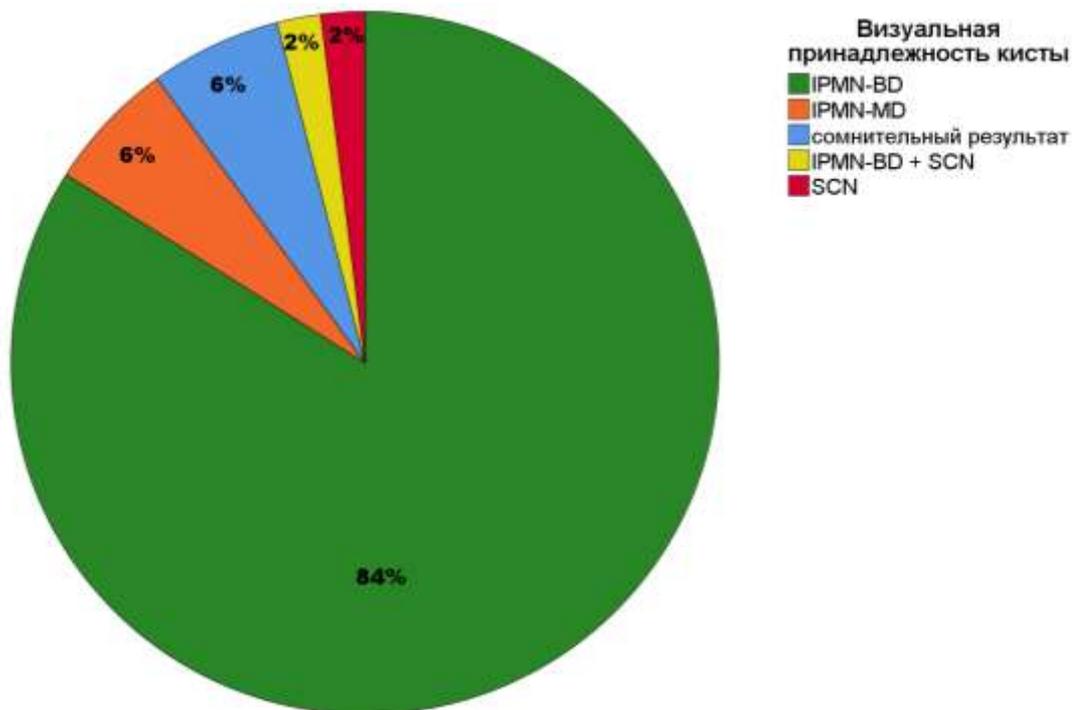


Рисунок 8. Распределение кист по их визуальной принадлежности у пациентов с 2 и более кистами

Сравнительный анализ подгрупп пациентов с единичными и множественными кистами

При оценке зависимости визуальной принадлежности единичной кисты от возраста статистически значимых различий не выявлено ($p=0,054$).

При анализе зависимости визуальной принадлежности кисты от её размера получены статистически значимые различия ($p<0,001$). Данные *post-hoc* анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5. Данные сравнения размера единичной кисты в подгруппах визуальной принадлежности

Визуальная принадлежность кисты	Размер единичной кисты, мм		p-value
	Me	Q1-Q3	
SCN, n=16	25	19-37	p<0,001*
MCN, n=7	28	19-58	
IPMN-MD, n=4	23	21-27	$p_{1-4}<0,001$
IPMN-BD, n=56	8	6-18	$p_{1-6}<0,001$
IPMN-BD+SCN, n=1	10		$p_{2-4}=0,001$
Ретенционная, n=3	4	4-5	$p_{2-6}=0,001$
Сомнительный результат, n=10	27	7-45	$p_{3-6}=0,016$
			$p_{4-7}=0,008$ $p_{6-7}=0,004$

* различия статистически значимы ($p<0,05$)

Выявлены статистически значимые различия между размерами SCN и IPMN-BD, SCN и ретенционными кистами, MCN и IPMN-BD, MCN и ретенционными кистами, а также между кистами вида IPMN-BD и кистами, имеющими сомнительный результат.

При анализе зависимости визуальной принадлежности кист от их минимального размера у пациентов с наличием множественных кист выявлены статистически значимые различия ($p=0,015$). По данным post-hoc анализа статистически значимых различий не выявлено. При анализе зависимости визуальной принадлежности кист от их максимального размера у пациентов с наличием множественных кист статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,103$). Количественные характеристики представлены в таблице 6.

Таблица 6. Данные сравнения минимального и максимального размера кист в подгруппах визуальной принадлежности у пациентов с множественными кистами.

Визуальная принадлежность кисты	Размер минимальной кисты, мм		p-value
	Me	Q1-Q3	
SCN, n=1	10		0,056
IPMN-MD, n=1	35		
IPMN-BD, n=41	4	3-7	
IPMN-BD+SCN, n=1	10		
Сомнительный результат, n=3	19	12-20	
	Размер максимальной кисты, мм		p-value
	Me	Q1-Q3	
SCN, n=1	45		0,203
IPMN-MD, n=1	33		
IPMN-BD, n=37	8	7-18	
IPMN-BD+SCN, n=1	11		
Сомнительный результат, n=2	18	15-20	

При оценке наличия эндоскопических признаков хронического панкреатита и наличия расширенного панкреатического протока в подгруппах по количеству кист статистически значимых различий не выявлено ($p=0,659$ и $p=0,634$, соответственно).

Анализ подгруппы повторных пациентов

В подгруппу повторных пациентов вошли 22 человека, которые наблюдались в НМИЦ им. В. А. Алмазова с 2016 по 2023 год. Женщин среди повторных пациентов было 17 (77,3%), мужчин – 5 (22,7%). Средний возраст пациентов на момент начала наблюдения составил 56 ± 15 [95% ДИ 49-62] лет.

Медиана периода наблюдения составила 617 (321-1103) дней, минимальное время наблюдения 125 дней, максимальное – 2909. Медиана числа выполненных ЭУС на 1 пациента составила 3 (2-4). Результаты оценки динамики минимального размера кисты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Изменения размеров кист в динамике.

Показатель	Этапы наблюдения			P
	В начале наблюдения	На момент 2 визита	На момент 3 визита	
Размер кисты, мм, Me (Q1-Q3)	9 (7-29)	10 (7-28)	34 (11-37)	0,438

Для уточнения диагноза среди повторных пациентов КТ было выполнено 6 (27,3%) пациентам, МРТ 5 (22,7%) пациентам, ПЭТ-КТ 2 (9,1%) пациентам, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства 3 (13,6%) пациентам.

В ходе дообследования эндоскопические признаки панкреатита выявлены у 3 (13,6%) пациентов, увеличение диаметра панкреатического протока у 1 (4,5%) пациента.

Признаков малигнизации у повторных пациентов не выявлено.

Оперативное вмешательство выполнено одной пациентке (4,5%) в связи со значительным увеличением размера кисты. В послеоперационном гистологическом исследовании признаков малигнизации выявлено не было, однако, был подтвержден диагноз MCN, предполагавшийся по ЭУС.

Наблюдалась тенденция к увеличению размера кист, однако статистически значимых различий изменения размера минимальных и максимальных кист в ходе наблюдения не выявлено, что, вероятно, связано с небольшим количеством пациентов выборки. (см. рис. 9)

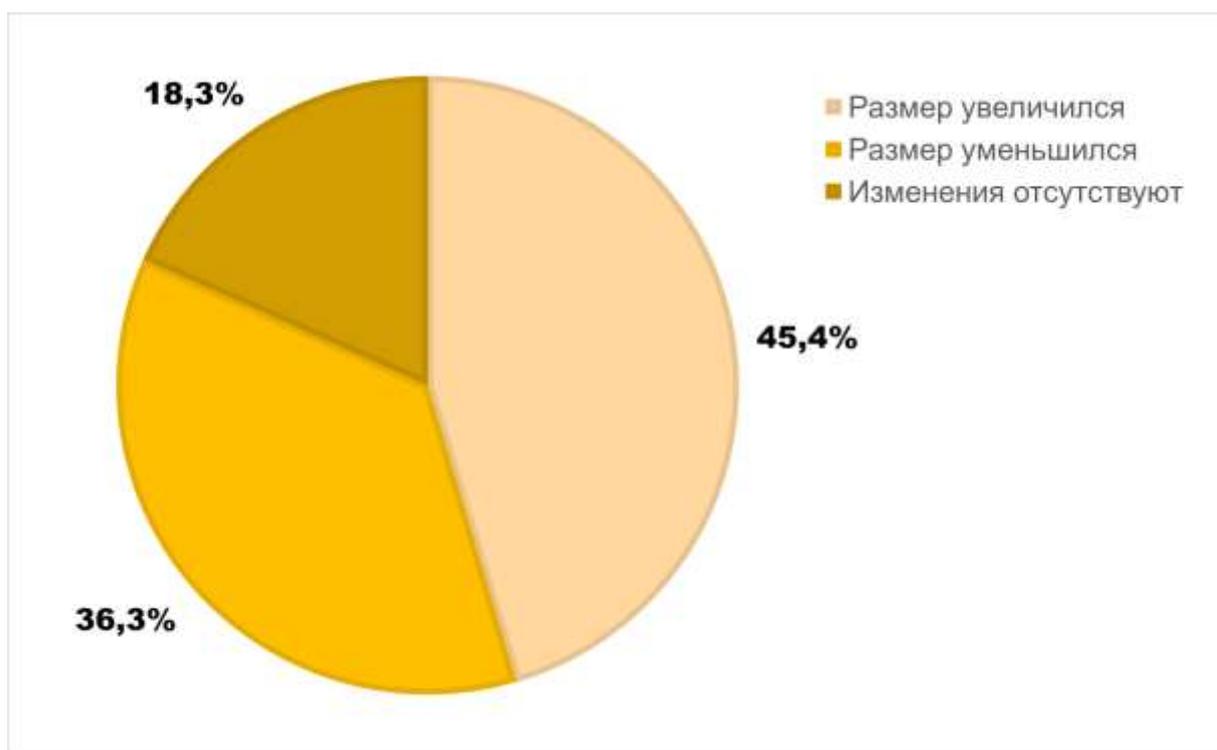


Рисунок. 9. Изменения размера кист при наблюдении в динамике

При анализе изменения количества кист в ходе наблюдения статистически значимых изменений также не выявлено, однако тенденцию к увеличению количества кист нельзя не отметить. ($p=0,257$) (см. рис. 10)

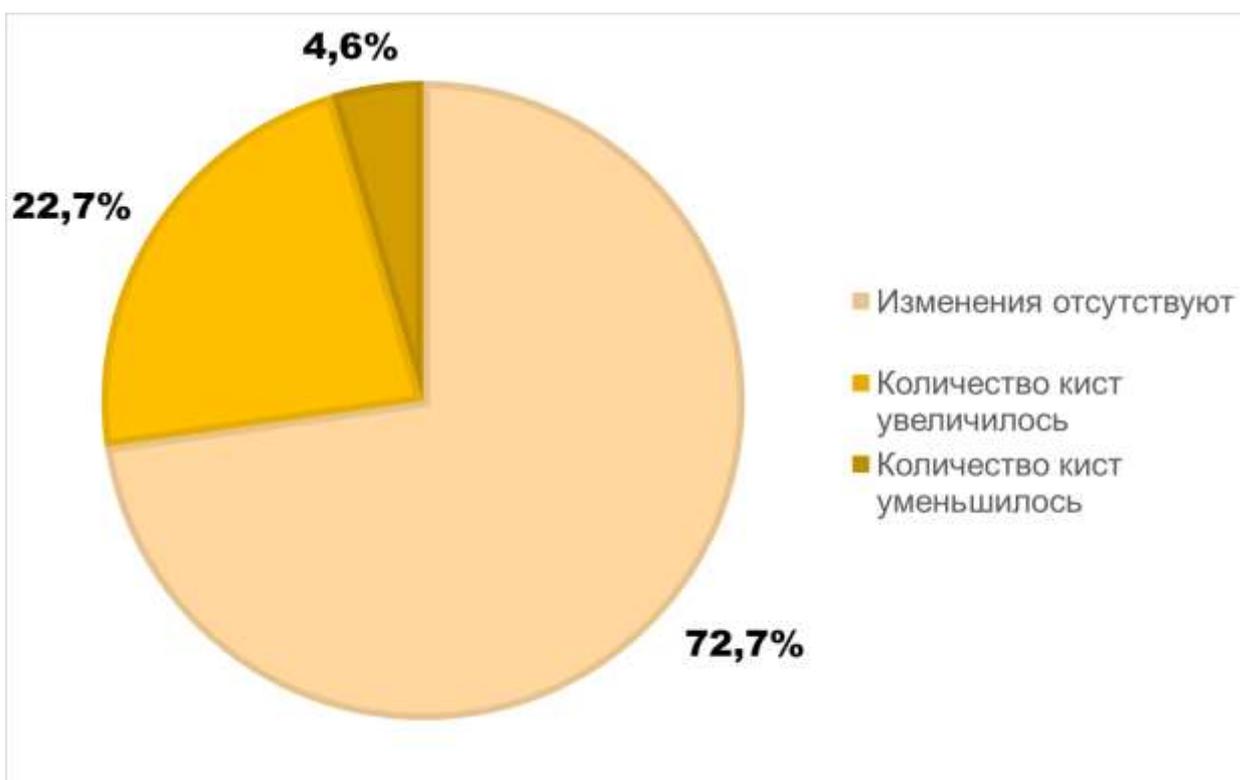


Рисунок 10. Изменение размера кист при наблюдении в динамике

Наше исследование имеет несколько ограничений.

Ретроспективный характер проводимого исследования не даёт в полной мере оценить действие факторов риска на изменение размера и/или количества кист поджелудочной железы при динамическом наблюдении.

При подгрупповом анализе наблюдается выраженный разброс количества пациентов в подгруппах, влияющий на статистические свойства выборки.

В ходе анализа выборки обнаружены пропущенные значения данных, которые расценены нами как неслучайные (missing not at random), импутация данных с учётом субъективности оценки ряда показателей, таких как размер и количество кист, затруднительна. При анализе данных в отношении пропусков был применён метод попарного удаления (available-case analysis), что могло повлиять на смещение статистических свойств выборки.

Ввиду малого числа пациентов с ЭУС-ТАП и щипцовой биопсией в анамнезе разделение выборки на подгруппы с учётом этих двух факторов и дальнейший статистический анализ не представляются возможными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопрос диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы является крайне актуальным, так как некоторые из них имеют высокий потенциал малигнизации.

ЭУС имеет преимущества по сравнению с другими визуализирующими тестами. Он не связан с облучением, как при компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии, и на него не распространяются противопоказания магнитно-резонансной томографии (МРТ), такие как металлические имплантаты или клаустрофобия. ЭУС обеспечивает визуализацию в реальном времени с высоким разрешением и может сочетаться с тонкоигольной аспирационной биопсией и щипцовой биопсией.

Дифференциальная диагностика кистозных неоплазий является сложной клинической задачей, требующей комплексного подхода.

ЭУС-ТАП и щипцовая биопсия – многообещающие методы диагностики кистозных образований поджелудочной железы, эти методы не являются основополагающими в решении об оперативном вмешательстве и дальнейшем ведении пациентов, а только вспомогательными, и при принятии клинических решений нужно опираться на совокупность клинических и эндоультрасонографических показателей.

ВЫВОДЫ

- ЭУС — высокоинформативный метод медицинской визуализации, позволяющий оценить особенности строения кистозной неоплазии (капсула, внутренние перегородки, васкуляризация, диаметр панкреатического протока и т.д.), и определить нозологическую принадлежность кисты в 89,9% случаев в группе с единичными кистами и в 91,9% случаев в группе с множественными кистами.
- Выявление визуальных признаков малигнизации при ЭУС является значимым критерием диагностики. В нашем исследовании у всех пациентов с критериями высокого риска малигнизация была подтверждена при морфологическом исследовании.
- У 45% пациентов при динамическом наблюдении определяется увеличение диаметра кистозной неоплазии, у 22,7% определяется увеличение количества кист в поджелудочной железе. Оба фактора связаны с увеличением риска малигнизации, что говорит о необходимости наблюдения за пациентами с кистозными неоплазиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайворонский И.В. Анатомия человека: В 3 т.: Т. 2. Спланхнология и сердечно--сосудистая система/ И.В. Гайворонский, Л.Л. Колесников, Г.И. Ничипорук и др.; под ред. Л. Л. Колесникова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 320с. - ISBN 978-5-9704-2885-6
2. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1995 - 512 с: ил. - ISBN 5-225-00966-2.
3. Кащенко В.А., Е.Г. Солоницын Е.Г., Васюкова Е.Л., Берко О.М. Кистозные образования поджелудочной железы СПбГУ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 2018
4. Lee LS. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2021 Sep 14;27(34):5700-5714. doi: 10.3748/wjg.v27.i34.5700. PMID: 34629795; PMCID: PMC8473602.
5. 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.e22.
6. J Malagelada · 2019 World Gastroenterology Organisation, 2019 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)
7. Brugge WR (2015) Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J GastrointestOncol* 6(4): 375–388.
8. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus

Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17:738–753.

9. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:464–479.

10. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789–804.

11. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, Brugge WR, Berland LL, Pandharipande PV. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:911–923.

12. Ngamruengphong S, Lennon AM. Analysis of Pancreatic Cyst Fluid. *Surg Pathol Clin*. 2016 Dec;9(4):677-684. doi: 10.1016/j.path.2016.05.010. PMID: 27926366; PMCID: PMC5145907.

13. Megibow AJ, Baker ME, Gore RM, Taylor A. The incidental pancreatic cyst. *Radiol Clin North Am*. 2011;49:349–359.

14. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126:1330–6.

15. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:383–9.

16. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:21188–93.

17. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology.

International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006;6(1-2):17-32. doi: 10.1159/000090023. PMID: 16327281.

18. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, Brugge WR, Berland LL, Pandharipande PV. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 Jul;14(7):911-923. doi: 10.1016/j.jacr.2017.03.010. Epub 2017 May 19. PMID: 28533111.

19. O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG (1985) Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. *Am J Surg* 150(6): 680–682.

20. Cannon JW, Callery MP, Vollmer CM Jr (2009) Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: what is the evidence? *J Am CollSurg* 209(3): 385–393.

21. de Oliveira PB, Puchnick A, Szejnfeld J, Goldman SM. Prevalence of incidental pancreatic cysts on 3 tesla magnetic resonance. *PLoS One*. 2015;10:e0121317.

22. Chu LC, Singhi AD, Haroun RR, Hruban RH, Fishman EK. The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98:191–202.

23. Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:81–86.

24. 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*. 2015;274:161–169.

25. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789-804.

doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29574408; PMCID: PMC5890653.

26. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Schmidt CM, Dewitt J, Sherman S, Imperiale TF, Al-Haddad M. Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:623–629.

27. Sugimoto M, Elliott IA, Nguyen AH, Kim S, Muthusamy VR, Watson R, Hines OJ, Dawson DW, Reber HA, Donahue TR. Assessment of a Revised Management Strategy for Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Involving the Main Pancreatic Duct. *JAMA Surg.* 2017;152:e163349.

28. Sahora K, Mino-Kenudson M, Brugge W, Thayer SP, Ferrone CR, Sahani D, Pitman MB, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-del Castillo CF. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? *Ann Surg.* 2013;258:466–475.

29. Du C, Chai NL, Linghu EQ, Li HK, Sun LH, Jiang L, Wang XD, Tang P, Yang J. Comparison of endoscopic ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of detailed structures of pancreatic cystic neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3184–3192.

30. Cheon YK, Cho YD, Jeon SR, Moon JH, Jeong SW, Hur KY, Jin SY, Lee JS. Pancreatic resection guided by preoperative intraductal ultrasonography for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1963–1969.

31. Tyberg A, Raijman I, Siddiqui A, Arnelo U, Adler DG, Xu MM, Nassani N, Sejpal DV, Kedia P, Nah Lee Y, Gress FG, Ho S, Gaidhane M, Kahaleh M. Digital Pancreaticocholangioscopy for Mapping of Pancreaticobiliary Neoplasia: Can We Alter the Surgical Resection Margin? *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:71–75.

32. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol.* 2019;20:134–147.

33. Nougaret S, Reinhold C, Chong J, Escal L, Mercier G, Fabre JM, Guiu B, Molinari N. Incidental pancreatic cysts: natural history and diagnostic accuracy of a limited serial pancreatic cyst MRI protocol. *Eur Radiol.* 2014;24:1020–1029.
34. Macari M, Lee T, Kim S, Jacobs S, Megibow AJ, Hajdu C, Babb J. Is gadolinium necessary for MRI follow-up evaluation of cystic lesions in the pancreas? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:159–164.
35. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, Hakuta R, Ijichi H, Ishigaki K, Kanai S, Kogure H, Mizuno S, Saito K, Saito T, Sato T, Suzuki T, Takahara N, Morishita Y, Arita J, Hasegawa K, Tanaka M, Fukayama M, Koike K. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology.* 2020;158:226–237.e5.
36. Marchegiani G, Andrianello S, Pollini T, Caravati A, Biancotto M, Secchettin E, Bonamini D, Malleo G, Bassi C, Salvia R. "Trivial" Cysts Redefine the Risk of Cancer in Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Potential Target for Follow-Up Discontinuation? *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1678–1684.
37. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Wolpin BM, Mucci LA, Brugge WR, Mino-Kenudson M, Patino M, Sahani DV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C. Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center. *Gastroenterology.* 2017;153:1284–1294.e1.
38. Gil E, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Kim MJ. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with ovarian stroma. *ANZ J Surg.* 2013;83:985–990.
39. Silviu UB, Daniel P, Claudiu M, Săndulescu L, Simona F, Ștefan P, Valeriu Ș, Adrian S. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of the pancreas: An experimental study with pathological correlation. *Endosc Ultrasound.* 2015;4:330–335.

40. Ofosu A, Ramai D, Adler DG. Endoscopic ultrasound-guided ablation of pancreatic cystic neoplasms: ready for prime time? *Ann Gastroenterol*. 2019;32:39–45.
41. Schönleben F, Allendorf JD, Qiu W, Li X, Ho DJ, Ciau NT, Fine RL, Chabot JA, Remotti HE, Su GH. Mutational analyses of multiple oncogenic pathways in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2008;36:168–172.
42. Satoh K, Shimosegawa T, Moriizumi S, Koizumi M, Toyota T. K-ras mutation and p53 protein accumulation in intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 1996;12:362–368.
43. Schönleben F, Qiu W, Remotti HE, Hohenberger W, Su GH. PIK3CA, KRAS, and BRAF mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma (IPMN/C) of the pancreas. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:289–296.
44. Khalid A, Pal R, Sasatomi E, Swalsky P, Slivka A, Whitcomb D, Finkelstein S. Use of microsatellite marker loss of heterozygosity in accurate diagnosis of pancreaticobiliary malignancy from brush cytology samples. *Gut*. 2004;53:1860–1865.
45. Hamilton SR. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. IARC Press: Lyon, 2000.
46. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182–188.
47. Z'graggen K, Rivera JA, Compton CC, Pins M, Werner J, Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski KB, Rustgi AK, Warshaw AL. Prevalence of activating K-ras mutations in the evolutionary stages of neoplasia in intraductal

papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 1997;226:491–8; discussion 498.

48. Jones M, Zheng Z, Wang J, Dudley J, Albanese E, Kadayifci A, Dias-Santagata D, Le L, Brugge WR, Fernandez-del Castillo C, Mino-Kenudson M, Iafrate AJ, Pitman MB. Impact of next-generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:140–148.

49. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, Forcione DG, Casey BW, Pitman MB, Brugge WR. Value of adding GNAS testing to pancreatic cyst fluid KRAS and carcinoembryonic antigen analysis for the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc.* 2017;29:111–117.

50. Rosenbaum MW, Jones M, Dudley JC, Le LP, Iafrate AJ, Pitman MB. Next-generation sequencing adds value to the preoperative diagnosis of pancreatic cysts. *Cancer Cytopathol.* 2017;125:41–47.

51. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, McGrath KM, Pai RK, Ohori NP, Bartholow TL, Brand RE, Chennat JS, Lu X, Papachristou GI, Slivka A, Zeh HJ, Zureikat AH, Lee KK, Tsung A, Mantha GS, Khalid A. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res.* 2014;20:4381–4389.

52. Arner DM, Corning BE, Ahmed AM, Ho HC, Weinbaum BJ, Siddiqui U, Aslanian H, Adams RB, Bauer TW, Wang AY, Shami VM, Sauer BG. Molecular analysis of pancreatic cyst fluid changes clinical management. *Endosc Ultrasound.* 2018;7:29–33.

53. Kadayifci A, Atar M, Basar O, Forcione DG, Brugge WR. Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy for Evaluation of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1346–1353.

54. Krishna SG, Modi RM, Kamboj AK, Swanson BJ, Hart PA, Dillhoff ME, Manilchuk A, Schmidt CR, Conwell DL. In vivo and ex vivo confocal

endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: A prospective study. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3338–3348.

55. Napoléon B, Palazzo M, Lemaistre AI, Caillol F, Palazzo L, Aubert A, Buscail L, Maire F, Mialhe-Morellon B, Pujol B, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy characterization of pancreatic cystic lesions with a definitive diagnoses: a prospective multicentre study. *Endoscopy.* 2017:In press.

56. Karia K, Waxman I, Konda VJ, Gress FG, Sethi A, Siddiqui UD, Sharaiha RZ, Kedia P, Jamal-Kabani A, Gaidhane M, et al. Needle-based confocal endomicroscopy for pancreatic cysts: the current agreement in interpretation. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:924–927.

57. Krishna SG, Swanson B, Hart PA, El-Dika S, Walker JP, McCarthy ST, Malli A, Shah ZK, Conwell DL. Validation of diagnostic characteristics of needle based confocal laser endomicroscopy in differentiation of pancreatic cystic lesions. *Endosc Int Open.* 2016;4:E1124–E1135.

58. Krishna SG, Brugge WR, Dewitt JM, Kongkam P, Napoleon B, Robles-Medrande C, Tan D, El-Dika S, McCarthy S, Walker J, et al. Needle-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic cystic lesions: an international external interobserver and intraobserver study (with videos) *Gastrointest Endosc.* 2017;86:644–654.e2.

59. Aparicio JR, Martínez J, Niveiro M, Cabezas A, Ruiz F, De Madaria E, Casellas JA. Direct intracystic biopsy and pancreatic cystoscopy through a 19-gauge needle EUS (with videos) *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1285–1288.

60. Chai N, Feng J, Guo Y, Li H, Ning B, Wang X, Wang Y, Wang Y, Zhai Y, Linghu E. Preliminary study of single-operator cholangioscopy for diagnosing pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:208–218.

61. Shakhathreh MH, Naini SR, Brijbassie AA, Grider DJ, Shen P, Yeaton P. Use of a novel through-the-needle biopsy forceps in endoscopic ultrasound. *Endosc Int Open*. 2016;4:E439–E442.
62. Barresi L, Tarantino I, Ligresti D, Curcio G, Granata A, Traina M. A new tissue acquisition technique in pancreatic cystic neoplasm: endoscopic ultrasound-guided through-the-needle forceps biopsy. *Endoscopy*. 2015;47 Suppl 1:E297–E298.
63. Habashi S, Draganov PV (2009) Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 15(1): 38–47.
64. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G (1984) Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86(5 Pt 1): 820–828.