

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vladimir R. Đorđević

Ispitivanje uloge radiološkog nalaza u modifikaciji
hirurškog lečenja cističnih tumora pankreasa
doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Vladimir R. Đorđević

Investigation of the role of radiological
findings in the modification of surgical
treatment of pancreatic cystic neoplasms
Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

Mentor: dr Dejan Radenković, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi Komisije:

1. Predsednik komisije: dr Slavko Matić, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Član komisije: dr Ivan Boričić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Član komisije: dr Jelena Kovač, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
4. Član komisije: dr Srbislav Knežević, redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
5. Član komisije: dr Mlađan Protić, vanredni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

Izjave zahvalnosti

Svom dragom i uvaženom mentoru, prof. dr Dejanu Radenkoviću, zahvaljujem se na poverenju, savetima i podršci tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se članovima Komisije, prof. dr Srbislavu Kneževiću, prof. dr Slavku Matiću, prof. dr Ivanu Boričiću, doc. dr Jeleni Kovač i prof. dr Mlađanu Protiću na svim korisnim savetima i pomoći tokom rada na ovoj disertaciji.

Zahvaljujem se akademiku prof. dr Predragu Pešku na usmeravanju, savetima i podršci koju mi je pružio.

Naročito sam zahvalan prof. dr Marjanu Micevu, načelniku Službe za histopatologiju Prve hirurške klinike i njegovom timu na svesrdnoj pomoći i saradnji.

Kolegicama i kolegama iz Centra za radiologiju i MR KCS, prof. dr Ružici Maksimović, doc. dr Aleksandru Ivanoviću, dr Bojanu Banku i dr Draganu Vasinu dugujem zahvalnost na višegodišnjoj saradnji i podršci.

Zahvaljujem se prof. dr Vladimiru Đukiću i doc. dr Zlatiboru Lončaru na ukazanom poverenju i podršci koju su mi pružili.

Kolegama, kolegicama i osoblju Klinike za digestivnu hirurgiju-Prve hirurške klinike Kliničkog centra Srbije dugujem zahvalnost na korisnim savetima, sugestijama i višegodišnjoj podršci.

Takođe se zahvaljujem kolegama prof. dr Nikici Gruboru, ass. dr Đorđu Kneževiću, prof. dr Pavlu Gregoriću i prof. dr Željku Lauševiću koji su učestvovali u prikupljanju podataka neophodnih za ovo istraživanje, kao i prof. dr Nataši Milić na svesrdnoj pomoći tokom obrade prikupljenih podataka.

Veliku zahvalnost dugujem svom prijatelju, kolegi i učitelju, dr Zoranu Ražnatoviću koji me je uveo u svet hirurgije, posebno laparoskopske.

Posebnu zahvalnost dugujem svom učitelju i prijatelju, akademiku prof. dr Mirku Kerkezu na ukazanom poverenju, stalnom usmeravanju, znanju i podršci koju mi je pružio.

Svojoj supruzi Aleksandri za bezrezervnu pomoć i neizmernu ljubav.
Porodici, prijateljima...

Ispitivanje uloge radiološkog nalaza u modifikaciji hirurškog lečenja cističnih tumora pankreasa

SAŽETAK

Uvod: Uspešno lečenje cističnih neoplazmi pankreasa (CPN), a posebno intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) koja ima najveći potencijal za malignu progresiju, obuhvata ispitivanje različitih kliničkih, radioloških i histopatoloških nalaza. Interacionalni Fukuoka vodič iz 2017 i Evropski vodič zasnovan na dokazima su dva najnovija vodiča koja su u širokoj upotrebi kada je u pitanju tretman IPMN slučajeva.

Cilj: Cilj ove studije bio je upoređivanje preoperativnih i patoloških nalaza u IPMN-u te procena i poređenje dijagnostičke tačnosti pomenutih vodiča u identifikaciji malignih IPMN-a.

Metode: U studiji je analizirano 106 uzastopnih resektovanih pacijenata kojima je dijagnostikovano različit tip CPN u Kliničkom centru Srbije, od kojih je 68 imalo IPMN dijagnozu. Retrospektivno su primenjene i analizirane rizični znaci povezani sa karcinomom, a opisani u smernicama (apsolutne/relativne indikacije i obeležja visokog rizika/zabrinjavajuće karakteristike). Takođe, izračunate su osetljivost, specifičnost, pozitivne (PPV) i negativne prediktivne vrednosti (NPV) u otkrivanju maligniteta.

Rezultati: Na osnovu Evropskog vodiča, preoperativno predviđanje maligniteta bilo je visoko osetljivo za prisustvo najmanje jedne apsolutne ili relativne indikacije za resekciju. Evropski vodič pokazao je veću osetljivost, ali nižu PPV i specifičnost u odnosu na Fukuoka vodič. Potvrđena je dijagnostička vrednost CA 19-9 u otkrivanju maligne bolesti.

Zaključak: Dijagnostički učinak analiziranih vodiča bio je uporediv, uz relativno nisku dijagnostičku tačnost za oba vodiča. Multidisciplinarni pristup je od suštinskog značaja za adekvatan odabir pacijenata za resekciju uzimajući u obzir rizike i od hirurške intervencije i od razvoja karcinoma.

Ključne reči: cistična neoplazma pankreasa; intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma; malignitet; karcinom pankreasa; radiološki nalazi; hirurški tretman;

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj:

Investigation of the role of radiological findings in the modification of surgical treatment of pancreatic cystic neoplasms

ABSTRACT

Introduction: Successful management of pancreatic cystic neoplasm (PCN) with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) being the one with the highest potential of harbouring/developing advanced neoplasia in resected patients, encompasses clinical, radiological, and histopathological findings. 2017 International, Fukuoka and 2018 European evidence based guidelines are the most recent guidelines and are widely accepted for the IPMN management.

Aim: This study aimed to compare a preoperative with pathological reports in IPMN and further, to evaluate and compare the diagnostic accuracy of these guidelines in identifying malignant IPMN.

Methods: The study analyzed 106 consecutive resected patients diagnosed with different types of PCN at the Clinical Center of Serbia, out of whom 68 had IPMN diagnosis. Features of risk associated with carcinoma described in both guidelines (absolute/relative indications and high-risk stigmata/worrisome features) were retrospectively applied and analyzed. Furthermore, sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive values (NPV) in detecting malignancy were calculated.

Results: Based on European guidelines, the preoperative prediction of malignancy had high sensitivity for at least one absolute or relative indication for resection. European guidelines had higher sensitivity, but lower PPV and specificity. The diagnostic value of the CA 19-9 in detecting malignant disease was confirmed by both guidelines.

Conclusion: The diagnostic performance of analyzed guidelines was comparable, however both guidelines are characterized with relatively low diagnostic accuracy. A multidisciplinary approach is essential to adequately select patients for the resection considering at the same time both the risks of surgery and malignancy.

Keywords: pancreatic cystic neoplasm; intraductal papillary mucinous neoplasms; malignancy; pancreatic cancer; radiological findings; surgical treatment;

Scientific area: Medicine

Scientific specialty: Reconstructive surgery

UDK No:

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Cistične neoplazme pankreasa.....	1
1.2. Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma pankreasa.....	6
1.3. Mucinozne cistične neoplazme pankreasa.....	13
1.4. Serozne cistične neoplazme pankreasa.....	16
1.5. Solidne pseudopapilarne neoplazme (SPN) pankreasa	17
1.6. Cistične neuroendokrine neoplazme pankreasa.....	18
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	20
3. MATERIJAL I METODE.....	21
3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja, selekcija bolesnika	21
3.2. Primjenjene dijagnostičke metode	21
3.3. Statistička analiza.....	23
4. REZULTATI.....	24
4.1. Karakteristike ispitivanih bolesnika.....	24
4.2. Indikacije za resekciju IPMN-a prema Evropskom vodiču.....	26
4.3. Indikacije za resekciju IPMN-a prema Fukuoka vodiču	29
4.4. Dijagnostička tačnost Evropskih i Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a i IPMN-a pomoćnog kanala.....	31
4.5. Logistička regresiona analiza indikacija za resekciju u predikciji prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma kod IPMN-a	35
5. DISKUSIJA	37
6. ZAKLJUČCI	49
7. LITERATURA.....	50

1. UVOD

1.1. Cistične neoplazme pankreasa

Cistične neoplazme pankreasa (CNP) prvi put su opisane 1824. godine da bi tek nakon više od veka i po bila urađena prva klasifikacija cističnih tumora i to podelom na serozne i mucinozne cistične neoplazme pankrease (Testini *i sar.*, 2010). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1996. godine klasifikovala cistične mucinozne neoplazme pankreasa u dva entiteta: intraduktalne papilarne mucinozne tumore i mucinozne cistične tumore. Nova, detaljnija klasifikacija data je 2010. godine i prema ovoj klasifikaciji cistične lezije pankreasa dele se na četiri velike grupe (Tabela 1): epitelijalne neoplastične (u okviru kojih su najznačajniji intrapapilarne mucinozne neoplazme - IPMN, mucinozne cistične neoplazme - MCN i serozne cistične neoplazme - SCN), epitelijalne neneoplastične, neepitelijalne neoplastične i neepitelijalne neneoplastične cistične lezije (Hamilton and Aaltonen, 2000; Nagtegaal *i sar.*, 2020).

Tabela 1. Klasifikacija cističnih lezija pankreasa

Epitelijalne neoplastične	Epitelijalne neneoplastične
Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme svih tipova	Limfoepitelijalne ciste
Mucinozne cistične neoplazme	Mucinozne neneoplastične ciste
Serozne cistične neoplazme	Enterogene ciste
	Retencione ciste / dizontogene ciste
	Periampularne duodenalne ciste
Serozni cistadenokarcinom	Endometrijalne ciste
Cistične neuroendokrine tumore	Kongenitalne ciste
Acinusni ćelijski cistadenom	
Cistični acinarni ćelijski karcinom	
Solidne pseudopapilarne neoplazme	
Akscesorna slezinska epidermoidna cista	
Cistični hamartoma	
Cistični teratoma	
Cistični duktalni adenokarcinom	
Cistična pankreatoblastoma	
Cistične metastatske epitelijalne neoplazme	
Ostali	
Neepitelijalne neoplastične	Neepitelijalne neneoplastične
Benigne neepitelijalne neoplazme	Pseudociste povezane sa pankreatitis
Maligne neepitelijalne neoplazme	Parazitske ciste

U okviru epitelijalne neoplastične cistične lezije pankreasa, IPMN i MCN mogu napredovati do maligne bolesti, dok je SCN skoro uvek benignih karakteristika. Model progresije mucinoznih neoplazmi, posebno IPMN, veoma je sličan progresiji polipoze kolona,

pa se IPMN često smatra pankreasnim analogom polipoze kolona. Naime, IPMN mogu napredovati od benignog i neinvazivnog adenoma sa umerenom displazijom kroz faze sa povećanim stepenima displazije i na kraju se transformisati u invazivni karcinom. Stoga, pravilna dijagnoza CNP, a posebno IPMN može potencijalno smanjiti smrtnost od karcinoma pankreasa dajući mogućnost izvođenja preventivne hirurgije pankreasa. Glavne demografske i kliničke karakteristike CNP date su u Tabeli 2.

Tabela 2. Glavne demografske i kliničke karakteristike CNP entiteta. Preuzeto iz (van Huijgevoort *i sar.*, 2019) i modifikovano.

Karakteristike	SCN	MCN	MD/MT-IPMN	BD-IPMN	SPN	cNET
Godine starosti	varira, obično između 5. i 7. Decenije	varira, obično između 5. i 7. decenije	varira, obično između 5. i 7. decenije	varira, obično između 5. i 7. decenije	između 2. i 3. decenije	varira, obično između 5. i 6. decenije
Pol	70% ženski	90-95% žene	jednaka zastupljenost	jednaka zastupljenost	jednaka zastupljenost	jednaka zastupljenost
Klinička prezentacija	slučajno otkrivanje, bol u abdomenu, efekat mase	slučajno otkrivanje, bol u abdomenu, ili vezana za malignitet	slučajno otkrivanje, žutica, pankreatitis, egzokrina insuficijencija, vezana za malignitet	slučajno otkrivanje, žutica, pankreatitis, vezan za malignitet	slučajno otkrivanje, bol u abdomenu, efekat mase	slučajno otkrivanje, bol u abdomenu, efekat mase
Tipične karakteristike	mikrocista (izgled saća)	unilokularna, makrocista	dilatirani pankreasni kanal sa ili bez dilatiranih pomoćnih kanala	dilatirani pomoćni kanali	solidna i cistična masa	solidna i cistična masa
Veza sa glavnim pankreasnim kanalom	Nema	nema	ima	ima	nema	nema
Solitarna ili multifokalna	Solitarna	solitarna	solitarna/multifokalna	solitarna	solitarna	solitarna
Maligni potencijal	Zanemarljiv	10-39%	36-100%	11-30%	10-15%	10%

Zahvaljujući sve većoj upotrebi i dostupnosti sofisticirane dijagnostike primenom multislajsne kompjuterizovane tomografije/multislajsnog skenera (engl. *multislice computed tomography*, MSCT), magnetne rezonance (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) i holangiopankreatografije magnetnom rezonancijom (engl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) i endoskopskog ultrazvuka (eng. *endoscopic ultrasound*, EUS) cistične lezije pankreasa se u današnje vreme sve češće dijagnostifikuju. Neke od ovih lezija su benigne, neke premaligne, a neke maligne. Kako bi se izbegle nepotrebne hirurške

procedure, veoma je značajno proceniti stepen mogućeg maligniteta i na osnovu toga doneti odluku o vrsti lečenja.

Međunarodna asocijacija za pankreas je donela vodič za dijagnostiku i lečenje IPMN-a i MCN-a (Tanaka *i sar.*, 2006). Ovaj vodič, poznatiji kao Sendai vodič predlagao je hiruršku resekciju svih IPMN-a glavnog kanala (engl. *main duct IPMN*, MD-IPMN) i IPMN bočnih kanala (engl. *branch duct-IPMN*, BD-IPMN) uključujući simptomatske ciste veće i jednake 3 cm sa zidnim nodusima ili zadebljalim zidom, i glavni pankreasni kanal veći ili jednak 6 mm. Ovaj vodič činio se vrlo senzitivnim kada je u pitanju detekcija malignih i premalignih BD-IPMN budući da je vodič omogućavao identifikaciju „najsumnjivijih“ BD-IPMN (visok stepen displazije ili invazivni karcinom). Ipak, niska specifičnost za lezije sa visokim stepenom displazije ili invazivni karcinom na koju su ukazivali finalni patološki izveštaji ukazivala je na izvesne limite ovog vodiča (Pelaez-Luna *i sar.*, 2007; Sahora *i sar.*, 2013; Goh *i sar.*, 2014). Neki pacijenti bili su podvrgnuti nepotrebnim operacijama, pri praćenju ovih vodiča, uključujući komplikovane pankreatikoduodenektomije. Tokom sledećeg sastanka ove asocijacije, a na osnovu sve većeg broja kliničkih studija, ovaj vodič je unapređen (Fukuoka vodič) (Tanaka *i sar.*, 2012). Ovaj vodič predlagao je relativno konzervativni pristup lečenja IPMN. Prema ovom vodiču, resekcija se i dalje preporučuje u slučajevima MD-IPMN, mešovitog tipa IPMN-a (engl. *mixed type IPMN*, MT-IPMN) i MCN, dok su indikacije za resekciju BD-IPMN bile nešto konzervativnije. S ciljem dalje stratifikacije pacijenata prema postojanju rizika od nastanka maligniteta, Fukuoka vodič je uveo zabrinjavajuće karakteristike (engl. *worrisome features*) i obeležja visokog rizika (engl. *high-risk stigmata*). Pacijenti sa obeležjima visokog rizika (obstruktivna žutica, rastuća solidna komponenta u okviru ciste i glavni pankreasni kanal veći ili jednak 10 mm) se smatraju kandidatima za hiruršku resekciju. Pacijentima sa zabrinjavajućim karakteristikama (pankreatitis, cista veća ili jednaka od 3 cm, zadebljao zid ciste, nagla promena kalibra kanala pankreasa sa distalnom atrofijom pankreasa i glavni kanal veličine između 5 i 9 mm) preporučuje se praćenje, ukoliko nema dokaza o definitivnom prisustvu zidnih nodusa, određenih karakteristika glavnog pankreasnog kanala, ili citologiji, sumnjivoj ili pozitivnoj na malignitet bazirano na dodatnoj EUS dijagnostici. Fukuoka vodič preporučuje da se u slučaju IPMN dijagnoze sa zabrinjavajućim karakteristikama primeni konzervativniji pristup, u slučaju relativnog niskog potencijala za „sumnjive“ lezije. Ipak, nekoliko studija dovelo je u pitanje bezbednost oba vodiča (Sendai i Fukuoka). Tako su Wong i saradnici ukazali na visoku incidence od prisustva maligniteta i visokog stepena displazija kod BD-IPMN manjem od 3 cm (Wong *i sar.*, 2013), dok su Fritz i saradnici ukazali na 25% malignitet Sendai-negativnih BD-IPMN (Fritz *i sar.*, 2012). Imajući u vidu postojanje visokog procenta slučajeva maligniteta BD-IPMN za koje bi se na osnovu Sendai i Fukuoka vodiča preporučilo praćenje bez resekcije, nametnula se potreba za izmenom smernica za BD-IPMN. Studije sprovedena na 138 pacijenata koji su bili podvrgnuti resekciji i imali patohistološku potvrdu IPMN, sa ciljem da evaluiru upotrebu Sendai i Fukuoka vodiča ukazala je na potrebu manje konzervativnog lečenja pacijenata koji imaju potvrđeno prisustvo zabrinjavajućih karakteristika prema Fukuoka vodiču (Hsiao and Huang, 2013).

Tokom 2013, Evropska grupa za proučavanje cističnih tumora pankreasa, u saradnji sa Udruženjem Ujedinjenih evropskih gastroenterologa i Evropskim pankreasnim klubom objavila je Evropski ekspertske konsenzus o cističnim lezijama pankreasa (Del Chiaro *i sar.*, 2013). Cilj ovog konsenzusa bio je da pruži vodič za CNP imajući u vidu definiciju, klasifikaciju, dijagnozu, kao i kliničko vođenje pacijenata i procenu uzoraka sakupljenih biosijom ili hirurškim putem. Prema ovom vodiču, CT i/ili MRI indikovani su kod svih pacijenata sa CNP. Endoskopski ultrazvuk sa analizom sadržaja ciste može biti korišćen, ali nema dokaza koji bi upućivali na prednosti rutinske primene ovog dijagnostičkog postupka. Hirurška resekcija preporučuje se za sve simptomatske lezije, MCN, MD-IPMN, SPN, kao i u slučaju BD-IPMN sa

zidnim nodusima, dilatiranim glavnim pankreasnim kanalom sa dijametrom većim od 6 mm i ukoliko postoji brz rast. Parcijalna onkološka resekcija indikovana je u slučajevima MD-IPMN i lezija sumnjivih na malignitet, u drugim slučajevima treba razmotriti procedure koje čuvaju funkciju organa. Tako se preporučuje pankreatektomija sa bipsijom "ex tempore" (engl. *frozen section*) ivice resekcije u IPMN. Praćenje nakon resekcije se predlaže za IPMN, SPN i invazivni karcinom (Del Chiaro *i sar.*, 2013).

Danas važeći vodiči za lečenje cističnih lezija pankreasa su revidirani Fukuoka vodič (Tanaka *i sar.*, 2017), Evropski, na dokazima zasnovan, vodič o cističnim neoplazmama pankreasa (Del Chiaro *i sar.*, 2018), kao i vodič predložen od strane Američke asocijacije gastroenterologa 2015. godine (Vege *i sar.*, 2015). Preporuke revidiranog Fukuoka vodiča donose izmene pre svega u delu koji se odnosi na praćenje BD-IPMN uz dodatno razmatranje značaja veličine zidnih nodusa u predviđanju invazivnih karcinoma ili displazija visokog stepena u BD-IPMN (Tanaka *i sar.*, 2017). Revidirani Fukuoka vodič dodaje i tumorski marker CA 19-9 i stepen rasta ciste. Utvrđeno je da tumorski marker CA 19-9 i veličina pojačanih zidnih nodusa pogotovo, imaju snažan dijagnostički potencijal. Nedavna meta analiza koja je obuhvatila 15 studija i 2710 pacijenata pokazala je da su ovim izmenama Fukuoka vodiča značajno poboljšana senzitivnost, ali i dalje nedostaje adekvatna specifičnost (Heckler *i sar.*, 2017). Vodič predložen od strane Američke asocijacije gastroenterologa (AGA) 2015. godine je pooštrio indikacije za hiruršku intervenciju kod BD-IPMN i preporučio prestanak praćenja pacijenata kod kojih nema promena pankreasnih cisti nakon 5 godina praćenja, kao i u slučajevima kada je nakon resekcije utvrđeno odsustvo malignih promena (Vege *i sar.*, 2015). Ovaj vodič preporučuje konzervativniji pristup u lečenju IPMN. Hirurgija se preporučuje samo ako su dve ili više „sumnjivih“ osobina prisutne na MRI-a i EUS-u, dok se periodi praćenja produžuju do dve godine, a sa praćenjem treba prestati nakon 5 godina. Evidentna je promena agresivnog hirurškog pristupa u smeru konzervativnije strategije vođenja ovih entiteta i u tom kontekstu AGA vodič zagovara konzervativniji pristup. Iako baziran na intenzivnom pregledu literature i sintezi dobijenih podataka, AGA vodič pokrenuo je niz kontroverzi, budući da zagovara manje intenzivno praćenje, kao i strožije kriterijume pre upućivanja na EUS i/ili operaciju. Ipak, autori smatraju da će upravo korišćenje ovih vodiča u praksi smanjiti nepotrebno radikalne hirurške zahvate kod pacijenata i smanjiti troškove zdravstvene zaštite (Vege *i sar.*, 2015).

Prema poslednjem Evropskom vodiču (Del Chiaro *i sar.*, 2018), kada se u dijagnoistici koristi MDCT, dijagnoza cističnih neoplazmi pankreasa je u porastu, sa prevalencama 2,1-2,6% i 13,5-45% kod primene MRI-a sa MRCP-om. Za praćenje se preporučuje MRI pankreasa (>75% konsenzus eksperata koji su učestvovali u sastavljanju ovog Vodiča) ukoliko se u obzir uzmu tačnost, troškovi, i faktori rizika. Ovaj Vodič, proizvod je zajedničke inicijative Evropske grupe za cistične tumore pankreasa, Udruženja ujedinjenjih evropskih gastroenterologa, Evropskog pankreasnog kluba, Evropsko-afričke hepato-pankreasno-bilijarne asocijacije, Udruženja evropskih digestivnih hirurga i Evropskog udruženja za gastrointestinalnu endoskopiju. Ovaj vodič revidira smernice evropskog vodiča iz 2013. godine. U toku njegove izrade evropski i eksperti izvan Evrope, sprovedli su sistematsku analizu uz primenu GRADE metodologije kako bi odgovorili na relevantna klinička pitanja u okviru devet tema (biomarkeri, radiologija, endoskopija, IPMN, MCN, SCN, retke ciste, adjuvantna terapija i patologija). Preporuke uključuju konzervativnije vođenje, relativne i apsolutne indikaciju za hirurški tretman. Konzervativni tretman se preporučuje za asimptomatske MCN i IPMN manje od 40 mm bez uvećanih zidnih nodusa. Relativne indikacije za hirurško lečenje IPMN-a uključuju brzinu rasta ciste ≥ 5 mm/godišnje, povećane nivoe CA 19-9 u serumu (> 37 U/mL), dilataciju glavnog pankreasnog kanala između 5 i 9,9 mm, nastanak *Diabetes mellitus*-a, akutni pankreatitis (prouzrokovan IPMN-om), uvećan zidni nodus (5 mm), i prečnik ciste ≥ 40 mm.

Apsolutne indikacije za hiruršku resekciju IPMN usled visokog rizika od maligne progresije, uključuju potvrđen malignitet ili dilatacija glavnog pankreatičnog kanala ≥ 10 mm, prisustvo žutice, prisustvo čvrste mase ili uvećani zidni nodus (≥ 5 mm). Praćenje IPMN se preporučuje da bude doživotno kod pacijenata koji su sposobni za operaciju (Chiaro *i sar.*, 2018). U odnosu na revidirani Fukuoka vodič uočavaju se neke manje razlike poput: pozitivne citologije za malignitet u aspiratu tankom iglom, promene u granici za veličinu ciste sa 3 na 4 cm, promene u dijametru dilatacije glavnog pankreasnog kanala, razvoj *Diabetes mellitus*-a (DM) i promena u stepenu rasta ciste.

Imajući u vidu činjenicu da cistične neoplazme pankreasa kao klinički entitet predstavljaju izazov kako u pogledu dijagnostike, tako i u pogledu hirurškog tretmana pacijenata, neophodna su poboljšanja u svim segmentima lečenja pacijenata sa različitim oblicima cističnih neoplazmi.

1.1.1. Biomarkeri

U okviru poslednjeg Evropskog vodiča (Del Chiaro *i sar.*, 2018) objašnjena je uloga biomarkera u dijagnozi i praćenju CNP. U krvi nema dostupnih DNK, RNK ili proteinskih biomarkere koji bi omogućili razlikovanje tipova ciste pankreasa ili identifikovanje displazija visokog stepena ili karcinoma. Istraživanja pokazuju da DNK markeri, posebno mutacije u GNAS i KRAS bi mogle pomoći u identifikovanju mucin-produkujućih cista (Singhi *i sar.*, 2014; Hata *i sar.*, 2020). Stoga, u slučajevima kada je dijagnoza nejasna, a promena dijagnoze će uticati na dalji tok ispitivanja, analiza ovih mutacija korišćenjem visoko osetljivih tehnika se može uzeti u obzir. Trenutno nema dovoljno dokaza koji podržavaju upotrebu RNK ili proteinskih markera u ove svrhe. Kao dodatni biomarkeri u diferencijalnoj dijagnozi CNP se koriste nivoi amilaze/lipaze (Boot, 2014). Na osnovu analize nivoa amilaza može se isključiti postojanje pseudociste pankreasa, ali ne i napraviti razlika između ostalih nemucinoznih i mucinoznih cista.

1.1.2. Radiologija

Prema poslednjem Evropskom vodiču (Del Chiaro *i sar.*, 2018), dijagnoza cističnih neoplazmi pankreasa je u porastu, sa prevalencom 2,1-2,6% (Spinelli *i sar.*, 2004; Laffan *i sar.*, 2008) kada se u dijagnostici koristi multideteksiona kompjuterizovana tomografija (engl. *multidetector computed tomography*, CT), i 13,5-45% kod primene kombinacije MRI i MRCP (Zhang *i sar.*, 2002; Lee *i sar.*, 2010).

Smatra se da MDCT protokol pankreasa i kombinacija MRI i MRCP imaju sličnu tačnost prilikom karakterizacije CNP (De Jong, Nio, *i sar.*, 2012; Sahani *i sar.*, 2013). MRI/MRPC je osetljivija dijagnostička procedura od MDCT-a za identifikovanje komunikacije između CNP i pankreasnog duktalnog sistema, kao i prisustvo zidnih nodusa. Pored toga, MRI/MRCP je jako osetljiv prilikom utvrđivanja da li pacijent ima jedan ili više CNP-a. Ovo je važno, jer su studije pokazale da ponovljeno izlaganje jonizujućem zračenju nakon CT-a povećava rizik od maligniteta (Sodickson *i sar.*, 2009; Berland *i sar.*, 2010). Kombinovana upotreba ovih postupaka preporučuje se u slučajevima kada je značajno utvrditi postojanje kalcifikacije, u cilju utvrđivanja stadijuma tumora ili za dijagnozu postoperativnog povratka bolesti (Del Chiaro *i sar.*, 2018). Retrospektivna analiza 30 pacijenata sa potvrđenim CNP pokazala je da MRI pruža sigurniju morfološku procenu cisti od MDCT-a, dok je tačnost ove dve tehnike kada je u pitanju karakterizacija uočenih cisti (mucinozne/nemucinozne) bila uporediva i visoka (Sainani *i sar.*, 2009). Sa druge strane, upotreba CT-a se preporučuje u sledećim kliničkim

situacijama: za otkrivanje parenhimske, zidne ili centralne klasifikacije i posebno za razlikovanje CNP od pseudociste pankreasa povezane sa hroničnim pankreatitisom, zatim kada postoji sumnja na maligni CNP ili istovremeni karcinom pankreasa, takođe kada je potrebna procena vaskularizacije karcinoma ili metastaze bolesti, te u slučajevima kada postoji sumnja na postoperativni recidiv karcinoma pankreasa (Curry *i sar.*, 2000; Del Chiaro *i sar.*, 2018). Ipak, ne postoje jasno definisani MRI ili CT protokoli koji se preporučuju za dijagnozu ili praćenje pacijenata sa CNP.

1.1.3. Endoskopski ultrazvuk

Slično MRI i MDCT-u, EUS nije uvek uspešan u identifikovanju tačnog tipa CNP. Njegova primena se preporučuje u slučajevima kada CNP ima ili kliničke ili radiološke zabrinjavajuće karakteristike identifikovane tokom inicijalnog praćenja.

Endoskopski ultrazvuk sa kontrastom (engl. *contrast harmonic enhanced EUS*, CH-EUS) je superiorniji od standardnih EUS-a i MDCT-a za identifikaciju zidnih nodusa (Harima *i sar.*, 2015; Kamata *i sar.*, 2016). On je takođe koristan za identifikaciju vaskularizacije unutar ciste i septacija. Prisustvo zidnog nodusa, solidne mase ili septacije na CH-EUS može da ukaže na prisustvo maligne transformacije i kod ovakvih nalaza bi trebalo razmotriti dobijanje uzorka tkiva lezije ultrazvukom vođenom aspiracijom finom iglom (engl. *EUS-fine needle aspiration*, EUS-FNA).

U slučajevima kada su nalazi MDCT-a ili MRI-a nejasni, EUS-FNA poboljšava tačnost dijagnostike CNP u delu razlikovanja mucinoznih naspram nemucinoznih CNP i malignih nasuprot benignih CNP-a. Kombinovana analiza vrednosti karcino embrionalnog antigena (CEA), nivoa lipaze i citološkog nalaza pružaju najveću tačnost za razlikovanje mucinozne od nemucinozne PCN. Ovaj dijagnostički pristup treba koristiti samo kada se očekuje da rezultati mogu dovesti do promene u načinu lečenja. Može se reći da je uloga EUS-FNA u dijagnostici PCN-a i dalje kontroverzna, te da u literaturi nedostaje konsenzus (De Jong, Van Hooft, *i sar.*, 2012; Ardengh *i sar.*, 2014).

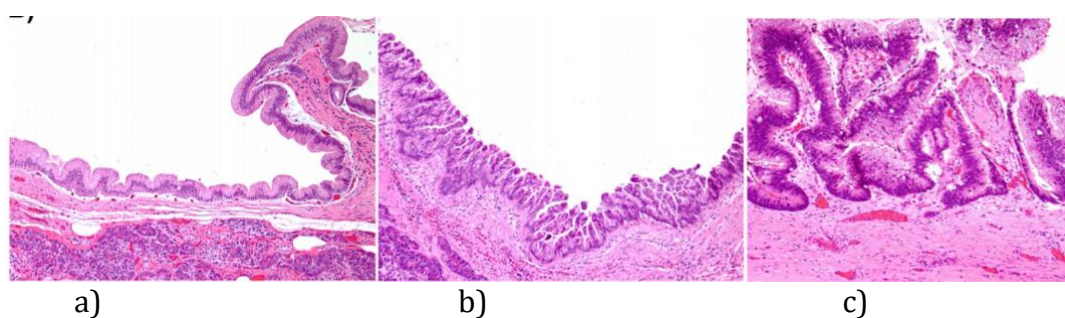
1.2. Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma pankreasa

Od 2018. godine kada je Svetska zdravstvena organizacija napravila detaljniju klasifikaciju CNP, broj osoba sa dijagnozom IPMN se neprestano povećava. IPMN predstavljaju najčešći tip (20-25%) CNP. Oni su makroskopski vidljivi mucin-produkujući epitelni tumori papilarne arhitekture (Sohn *i sar.*, 2004) koji obično nastaju unutar glavnog kanala u glavi pankreasa. Papilarne su građe i mnogi od njih sekretuju mucin u velikim količinama, te uzrokuju enormnu dilataciju glavnog pankreasnog kanala, pa se u nekim slučajevim mucin čak „cedi“ kroz Vaterovu papilu. IPMN se u 60-70% slučajeva javljaju kod muškaraca i to najčešće između pete i sedme decenije života (Tabela 2) i čine 3-5% neoplazmi egzokrinog pankreasa. Poslednjih godina ovaj procenat je sve viši zahvaljujući uspešnijem otkrivanju ove vrste neoplazmi primenom pomenutih, novih metoda dijagnostike.

1.2.1. Histomorfološke i kliničke karakteristike IPMN-a

Na bazi stepena displazija, razlikuju se (Slika 1):

- Displazije niskog stepena (IPMN adenoma) pokazuju jedostavne, relativno uniformne papile ili delove sa zaravnjenim epitelom, dok su jedra uniformna, bazalno postavljena, bez pleomorfizma ili mitotske aktivnosti (Slika 1a).
- Displazije umerenog stepena (granična IPMN) imaju papile složenijeg izgleda (u poređenju sa displazijama niskog stepena) obložene ćelijama sa pseudostratifikovanim jedrima koja znatno variraju u veličini i obliku.
- Displazije visokog stepena (*carcinoma in situ*) pokazuju izrazito kompleksne papile i mikropapile, a sastoje se od ćelija sa kompletnim gubitkom polariteta, naglašenom iregularnošću jedara i lako uočljivim mitozama (Slika 1b).
- IPMN sa invazivnim karcinomom (Slika 1c).

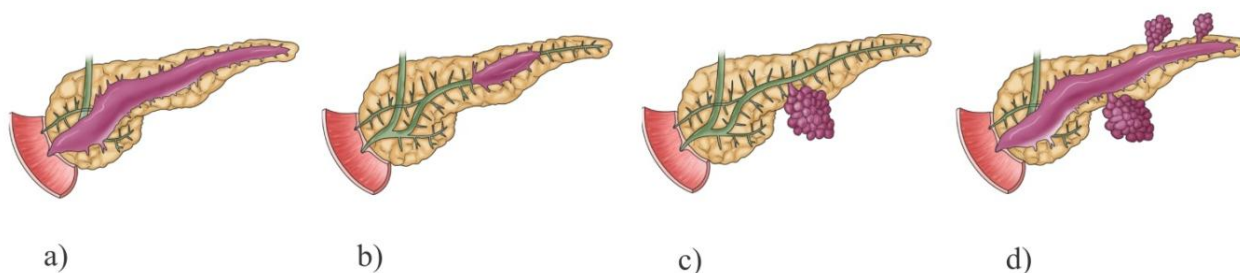


Slika 1. Imunoreaktivnost ciste prema mAb Das-1 primenom Western blot analize: a) displazija niskog stepena, b) displazija visokog stepena i c) invazivni karcinom. Preuzeto iz (Das *i sar.*, 2014)

Model progresije IPMN-a, veoma je sličan progresiji polipoze kolona, pa se IPMN često smatra pankreasnim analogom polipoze kolona. Naime, IPMN mogu napredovati od benignog i neinvazivnog adenoma sa umerenom displazijom kroz faze sa povećanim stepenima displazije i na kraju se transformisati u invazivni karcinom. Procenjuje se da se progresija od benignog i neinvazivnog adenoma do karcinoma događa u roku od oko 5-6 godina (Salvia *i sar.*, 2004). Stoga, pravilna dijagnoza CNP, a posebno IPMN može potencijalno smanjiti smrtnost od karcinoma pankreasa dajući mogućnost izvođenja preventivne resekcije pankreasa.

Prema morfološkoj klasifikaciji koju daje Svetska zdravstvena organizacija (Hamilton and Aaltonen, 2000), tj. u zavisnosti od toga da li je u neoplaziji došlo do cistične dilatacije glavnog ili nekog od pomoćnih kanala, razlikuju se tri tipa IPMN:

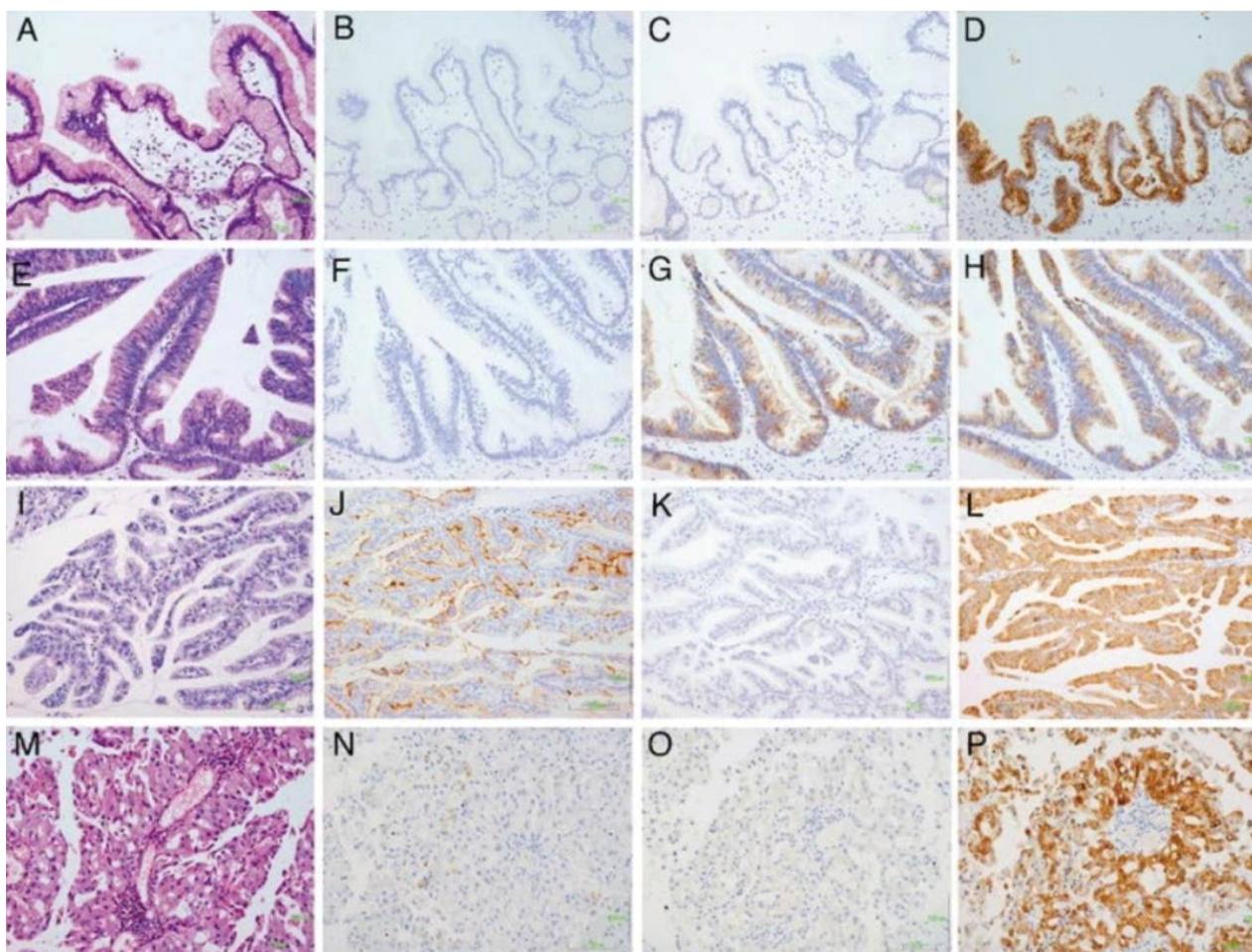
- IPMN glavnog kanala (MD-IPMN) podrazumeva difuznu (Slika 2a) ili segmentnu (Slika 2b) dilataciju glavnog kanala veću od 5 mm bez opstrukcije, pri čemu je prečnik glavnog kanala obično 3,5 mm u glavi, 2,5 mm u telu i 1,5 mm u repu (Pagliari *i sar.*, 2017). Ovaj tip je najčešće lokalizovan u glavi pankreasa i često sadrži gust mucin.
- IPMN pomoćnog kanala (BD-IPMN) podrazumeva cističnu dilataciju pomoćnog pankreasnog kanala veću od 5 mm koja komunicira sa nedilatiranim glavnim kanalom pankreasa (Slika 2c). BD-IPMN mogu biti unifokalni ili multifokalni (Pagliari *i sar.*, 2017). U poređenju sa MD-IPMN, BD-IPMN su manji, ređe sadrže invazivnu karcinomsku komponentu i pretežno su ograničeni na određeni deo pankreasa (Terris *i sar.*, 2000).
- IPMN mešovitog tipa (MT-IPMN) podrazumeva cističnu dilataciju pomoćnog pankreasnog kanala veću od 5 mm koji komunicira sa dilatiranim glavnim kanalom (Slika 2d).



Slika 2. Morfološka klasifikacija IPMN: a) BD-IPMN, b) MD-IPMN difuzna dilatacija, c) MD-IPMN segmentirana dilatacija i d) MT-IPMN. Preuzeto iz (Sahani *i sar.*, 2009)

Na osnovu histomorfoloških karakteristika proliferacije papilara i imunohistohemijskih karakteristika mucin glikoproteina, mogu se izdvojiti četiri različita tipa IPMN-a (van Huijgevoort *i sar.*, 2019):

- Gastrički tip (Slika 2, A-D) najčešće nastaje na obodu glave pankreasa, naročito na uncinatnom procesusu i može koegzistirati sa drugim tipovima IPMN; u velikoj mjeri odgovara BD-IPMN tipu. Ima papilarne projekcije ograničene mukusnim ćelijama koje podsećaju na foveolarne ćelije gastričkog epitela. Ćelije se boje na MUC5AC i MUC6, dok MUC1, MUC2 i CDX2 ekspresija nedostaju ili se mogu dokazati samo fokalno.
- Intestinalni tip (Slika 2, E-H) obično nastaje u glavnom kanalu u glavi pankreasa. Karakteriše se sa vilozni tip rasta sličan onom kod intestinalnih viloznih adenoma; proizvodi MUC2 i MUC5AC glikoproteine, ali ne i MUC1 i MUC6. Ukoliko je prisutna invazivna komponenta, koloidnog je tipa (mucinozni necistični), sastavljen od jezeraca ekstracelularnog mukusa sa grupicama i trakasto upletenim formacijama neoplastičkog glandularnog epitela ili čak i malom signet-ring ćelijskom komponentom.
- Pankreatobilijarni tip (Slika 3, I-L) takođe najčešće nastaje u glavi pankreasa, njegova invazivna komponenta je klasični PDAC. Za razliku od intestinalnog tipa, pankreatobilijarni tip pokazuje složene arborizirane papile što je konzistentno pozitivno za MUC5AC i MUC6 i fokalno pozitivno za MUC1, ali ne i za MUC2.
- Onkocitni (intraduktalna onkocitna papilarna neoplazma) tip (Slika 3, M-P) za razliku od prethodna tri tipa nastaje u pomoćnom kanalu, sadrži kompleksne papile obložene krupnim ćelijama granularane eozinofilne citoplazme i pokazuje konzistentnost na MUC5AC i inkonzistentnost u ekspresiji MUC1 i/ili MUC2.



Slika 3. Histomorfološka klasifikacija IPMN-a: A-D) gastički, E-H) intestinalni, I-L) pankreatobilijarni i M-P) onokocitni tip. Hematoksilinsko i eosin bojenje (A, E, I, M) i imunohistohemijsko bojenje MUC1 (B, F, J, N) i MUC5ACC (D, H, L, P). Preuzeto iz (Furukawa *i sar.*, 2005).

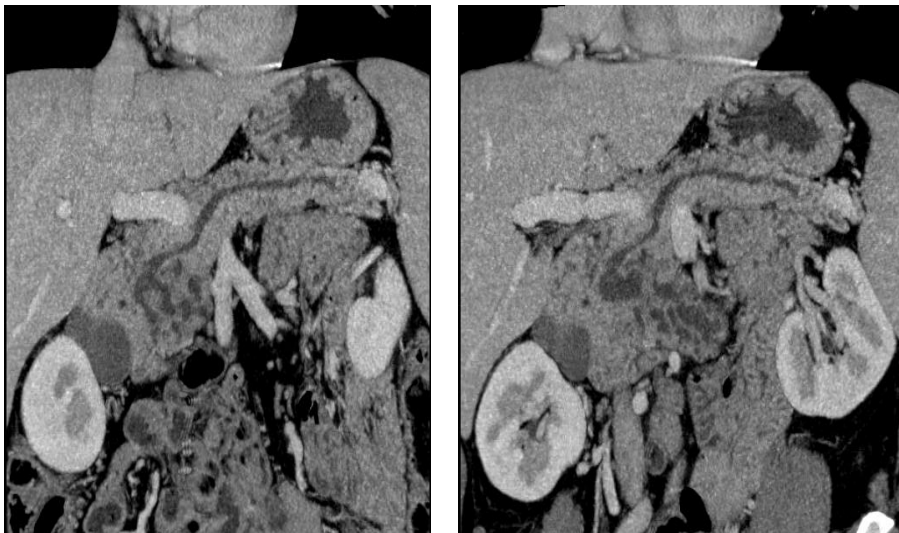
Prema navodima različite grupe istraživača (Sadakari *i sar.*, 2010; Furukawa *i sar.*, 2011; Nakata *i sar.*, 2011), histološki podtip značajno utiče na biološko ponašanje i prognozu IPMN-a.

1.2.2. Indikacije za hiruršku resekciju IPMN-a

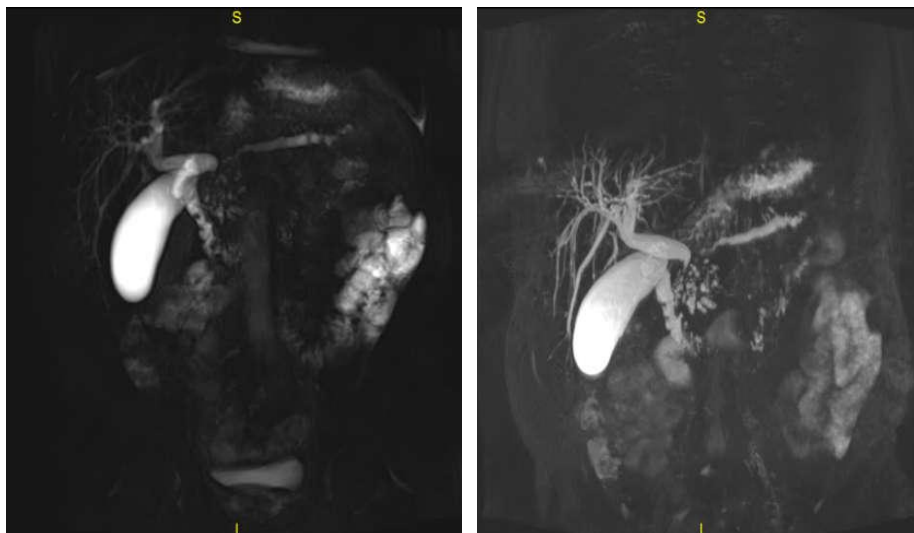
Smernice iz revidiranog Fukuoka vodiča (Tanaka *i sar.*, 2017) ukazuju na sledeće nalaze kao zabrinjavajuće karakteristike IPMN: ciste promena većeg ili jednako 3 cm, prisustvo zidnih nodusa manjih od 5 mm, zadebljao zid ciste, glavni pankreasni kanal veličine 5-9 mm, nagla promena u kalibru glavnog pankreasnog kanala sa distalnom pankreasnom atrofijom, prisustvo limfadenopatije, povišeni serumski nivoi CA 19-9 i brzi rast ciste veći od 5 mm tokom 2 godine. Ovi pacijenti bi trebalo da budu podvrgnuti EUS da bi se izvršila dalja klasifikacija lezije i usmerilo lečenje. Sa druge strane pod obeležjima visokog rizika podrazumeva se obstruktivna žutica kod pacijenata sa cističnom lezijom u glavi pankreasa, uvećani zidni nodusi (≥ 5 mm), glavni pankreasni kanal ≥ 10 mm. Prisustvo ovakvih obeležja predstavlja indikaciju za hiruršku resekcije. Sve pacijente sa cistama ≤ 3 cm bez zabrinjavajućih karakteristika treba podvrgnuti praćenju, prema protokolu koji se primenjuju u centru gde se sprovodi lečenje.

Kada se uporedi revidirani Fukuoka vodič (Tanaka *i sar.*, 2017) i najnoviji Evropski vodič (Chiaro *i sar.*, 2018) uočeva se da je tretman IPMN je nešto konzervativniji prema najnovijem Evropskom vodiču, a Evropski vodič uvodi i novu relativnu indikaciju za resekciju, nastanak *Diabetes mellitus*-a.

Imajući u vidu visoku stopu maligniteta koji MD-IPMN sa sobom nosi, ove pacijente treba podvrći hirurškoj intervenciji (Mimura *i sar.*, 2010; Seo *i sar.*, 2016). Kod pacijenata sa MT-IPMN (Slike 4 i 5) postoji rizik od maligne transformacije koje su uporedive sa MD-IPMN i zbog toga se takođe savetuje hirurško lečenje. Naravno i kod jedne i kod druge podgrupe ovih pacijenata treba voditi računa o opštem stanju pacijenta koje značajno utiče na definitivnu odluku o primeni hirurgije. U nekoliko studija, MT-IPMN je istraživao kao pojedinačni entitet i zaključeno je da su stope maligniteta MT-IPMN i MD-IPMN uporedive (Tian *i sar.*, 2015).



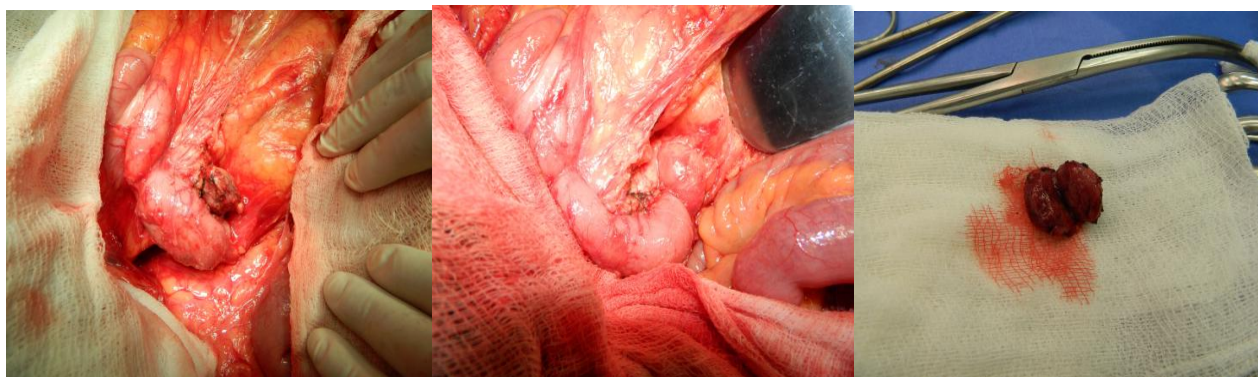
Slika 4. MDCT prikaz ispitanika sa MT-IPMN u okviru ove studije



Slika 5. 2D i 3D prikaz MRCP ispitanika sa MT-IPMN u okviru ove studije

1.2.3. Hirurške tehnike lečenja IPMN

Postoje kontadiktorni podaci i mišljenja o obimu hirurške resekcije MD-IPMN. Neki autori (Watanabe *i sar.*, 2016) smatraju da je neophodna totalna pankreatektomija kod svakog pacijenta koji ima MD-IPMN sa radiološkim znacima zahvaćenost čitavog glavnog kanala, zbog relativno visokog rizika od displazije visokog stepena i karcinoma. Drugi predlažu potpunu pankreatektomiju samo kada postoji porodična istorija karcinoma pankreasa (He *i sar.*, 2013) ili delimičnu pankreatektomiju sa praćenjem, uz naknadnu kompletnu pankreatoktomiju ukoliko se sumnja na progresiju ili recidive (Tamura *i sar.*, 2013). Međutim u najvećem broju centara koji se bave hirurškim lečenjem IPMN-a, je prihvaćena strategija da tip resekcije pankreasa (cefalična duodenopankreatektomija ili distalna pankreatektomija), treba odrediti u odnosu na mesto najveće dilatacije pankreasnog kanala ili prisustva zidnog nodusa. U toku operacije (Slika 6) ostatak pankreasa treba poslati na biopsiju "ex tempore". Ukoliko je ona pozitivna treba doresesecirati jos jedan deo žlezde i ponoviti biosiju. Kada je i rezultat ove biopsije pozitivan, tek onda treba uraditi totalnu pakreatektomiju. Ovu strategiju treba naravno premenjivati ukoliko se intraoperativno proceni da je sa hirurškog aspekta sigurna po pacijenta (sigurna anastomoza pankreasa sa ostatkom digestestivnog trakta kod cefalične duodedenopankreatektomije i mogućnost adekvatnog zbirnjavanja ostatka pankreasa i očuvanja vaskularizacije duodenuma kod distalne pankreatektomije).



Slika 6. IPMN hirurgija, intraoperativne slike.

Neke studije (Abdeljawad *i sar.*, 2014; Kawakubo *i sar.*, 2014; Hackert *i sar.*, 2015; Seo *i sar.*, 2016) su pokazale stopu maligniteta od 30-90% u slučajevima sa MPD dilatacijom > 5 mm. Na osnovu takvih rezultata, u nekim centrima, prag dilatacije MPD za hiruršku resekciju, kod MD-IPMN i MT-IPMN je > 5 mm. Pacijenti sa cistom > 40 mm imaju povećan rizik za prisustvo maligniteta u njoj. Nekoliko istraživanja (Sadakari *i sar.*, 2010; Hirono *i sar.*, 2012; Sahora *i sar.*, 2013; Masica *i sar.*, 2017) koja su uključivala hiruršku resekciju ili praćenje IPMN-a ukazala su na povećani rizik od maligniteta za 12-47% u slučajevima kada je veličina ciste veće ili jednaka 30 mm. U nekim od ovih istraživanja, rizik od maligniteta vezan za veličinu ciste bio je stratifikovan prisustvom drugih karakteristika maligniteta, što ukazuje na to da sama veličina ciste nije dovoljna indikacija za hiruršku resekciju (Jang *i sar.*, 2014; Robles *i sar.*, 2016).

Onkološka resekcija koja uključuje standardnu limfadenektomiju je postupak koji treba primeniti u slučaju IPMN sa apsolutnom indikacijom za resekciju (Crippa, 2010; Partelli *i sar.*, 2010). Pankreatektomija uz prezervaciju parenhima (engl. *parenchyma-sparing pancreatectomy*, PSP) je neonkološka procedura, koja je pogodna samo za lezije sa vrlo malom verovatnoćom maligniteta - na primer kod pacijenata bez faktora rizika koji insistiraju da budu operisani. S obzirom da je operacija indikovana samo za lezije sa potencijalnim rizikom od nastanka karcinoma ili displazije visokog stepena, indikacije za PSP su vrlo ograničene.

Ovakva strategije se u dijagnostičke svrhe primenjuje povremeno kod pacijenata sa povećanim rizikom od maligniteta (tj. porodičnom istorijom karcinoma pankreasa), ali pošto je morbiditet PSP-a isti kao i kod konvencionalnih pankreatektomija, prednost izvođenja PSP-a još uvek je nejasan (Goudard *i sar.*, 2014; Faitot *i sar.*, 2015).

Biopsiju *ex tempore* treba koristiti tokom svih delimičnih pankreatektomija i PSP kod pacijenata sa IPMN-om. Iako se ova analiza preporučuje, postoji mnogo kontadiktornih podataka o njenom značaju za odabir obima resekcije (Tamura *i sar.*, 2014; Marchegiani *i sar.*, 2015; Xourafas *i sar.*, 2015; Bhardwaj *i sar.*, 2016; Yamaguchi *i sar.*, 2016; Pea *i sar.*, 2017). Međuim najčešće prihvacen stav je da ukoliko su displazija visokog stepena ili karcinom prisutni na hirurškoj margini, dalja resekcija je opravdana, sve do totalne pankreatektomije. Nasuprot tome, prisustvo displazija nižih stepena ne zahteva dalju resekciju. Povećanje obima resekcije može se razmotriti kod mlađih pacijenata, posebno kod onih sa povećanim rizikom od karcinoma (tj. porodičnom istorijom karcinoma pankreasa). Ova tehnika je korisna za otkrivanje mikroskopskog širenja kancerogenih lezija. Međutim njen glavni nedostatak je što se njenom primenom ne može da otkrije prisustvo diskontinualnih lezija, koje se javljaju u 6-42% slučajeva (Eguchi *i sar.*, 2006; Raut *i sar.*, 2006; Farrell and Fernández-Del Castillo, 2013). Zbog toga se kod ovih pacijenata preporučuje detaljna procena stanja ostatka glavnog pankreasnog kanala upotrebom intraoperativne pankreatoskopije, kojom se nekada mogu da identifikuju a preoperativno neotkrivene lezije (Navez *i sar.*, 2015).

Strategija lečenja treba da bude prilagođena svakom pacijentu na osnovu predviđene vrste hirurške resekcije, životnoj dobi, prisutnih komorbiditeta, kao i želje samog pacijenta. Konzervativniji pristup se može primeniti kod IPMN smeštenog u glavi pankreasa kod starijih pacijenata ili pacijenata sa višestrukim komorbiditetima (Crippa, Bassi, *i sar.*, 2017; Del Chiaro *i sar.*, 2017). Međutim, ovaj konzervativni pristup treba uskladiti sa potencijalnim rizikom od progresije ili razvoja displazije visokog stepena ili karcinoma (Ammori *i sar.*, 2014).

Postoje kliničke studije koje se bave ispitivanjem uvođenja novih tehnika u lečenju IPMN. Izvesno je da su dalje studije potrebne da bi se razjasnile indikacije kao i sigurnost EUS-vođene injekcione tehnike ablacije (etanol, paklitaksel), radiofrekventne ablacije ili krioblacije u lečenju IPMN. EUS ablativni postupci za lečenje IPMN-a nisu standardizovani i njihova efikasnost je i dalje nejasna, a postoji i nedostatak pouzdanih markera koji bi ukazivali na uspešnu i potpunu ablaciju (Gómez *i sar.*, 2016; Park *i sar.*, 2016).

1.2.4. Praćenje pacijenata sa IPMN-om

Za pacijente sa IPMN bez indikacije za hiruršku resekciju, preporučuje se rutinsko praćenje dva puta godišnje tokom prve godine, a zatim jednom godišnje ukoliko nisu prisutni faktori rizika koji predstavlja indikaciju za hiruršku resekciju. Za pacijente sa relativnom indikacijom za hirurške resekcije, starije osobe i one sa teškim komorbiditetom, preporučuje se 6-mesečno praćenje. Kod mladih osoba rizik od maligniteta i hirurške resekcije mora biti uravnotežen sa opterećenjem koje nosi doživotno praćenje (Del Chiaro *i sar.*, 2018). Međutim, važno je naglasiti da hirurška resekcija ne eliminiše potrebu od doživotnog praćenja, tj. nakon parcijalne pankreatektomije preporučuje se doživotno praćenje pacijenata.

Rizici od progresije IPMN-a i razvoja indikacija za hiruršku resekciju se vremenom povećavaju, te stoga pacijenti sa potvrđenim IPMN-om bez indikacija za hiruršku resekciju moraju biti praćeni sve dok su sposobni za hiruršku resekciju. Preciznije, prekid praćenja se ne preporučuje ukoliko je pacijent sposoban za potencijalnu hiruršku resekciju (Crippa,

Pezzilli, *i sar.*, 2017; Del Chiaro *i sar.*, 2018). U jednoj velikoj kohortnoj studiji pacijenata koji su bili praćeni zbog IPMN-a, u skladu sa prethodnim Evropskim vodičem, potvrđena je sigurnost praćenja BD-IPMN sa prečnikom ciste < 40 mm u odsustvu drugih faktora rizika (Del Chiaro *i sar.*, 2017). Međutim, drugi podaci (Fritz *i sar.*, 2012; Wong *i sar.*, 2013; Nguyen *i sar.*, 2015) pokazuju da se čak IPMN ciste malog prečnika mogu razviti u displazija visokog stepena ili karcinom, što naglašava važnost procenjivanja prisustva višestrukih faktora rizika, jer što je veći broj faktora rizika, veća je verovatnoća za maligniteta (Goh *i sar.*, 2014). Nakon hirurške resekcije IPMN-a, preporučuje se doživotno praćenje pacijenata sve dok su sposobni da se opet podvrgnu operaciji, ukoliko ona bude indukovana. U dve studije (Paini *i sar.*, 2014; Marchegiani *i sar.*, 2015) došlo se do zaključka da je moguća ponovna pojava IPMN -a 5 do 10 godina nakon hirurške intervencije. Resektovani IPMN sa displazijom niskog stepena ima mali rizik od recidiva (5,4-10,0%), tako da je preživljavanje bez recidiva bolesti približno oko 52 meseca. Pacijenti sa IPMN-om sa displazijom visokog stepena ili IPMN povezan sa invazivnim karcinomom imaju znatno veći rizik (> 50%) i preživljavanje bez recidiva bolesti kod njih je oko 29 meseci (Sahora *i sar.*, 2013; Jang *i sar.*, 2014).

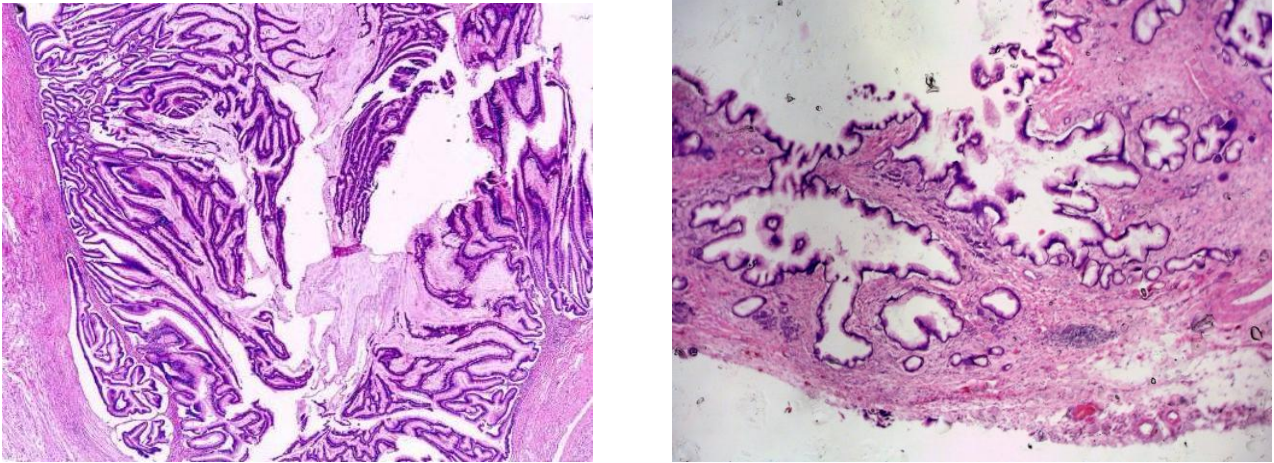
Kod multifokalnog BD-IPMN, svaku cistu treba pojedinačno proceniti na prisustvo karakteristika povezanih sa malignitetom, odnosno svaku leziju treba proceniti kao jedan entitet prema ranije pomenutim kriterijumima (Del Chiaro *i sar.*, 2018).

Praćenje se preporučuje kod asimptomatskih pacijenata sa IPMN-om i pozitivnom porodičnom istorijom karcinoma pankreasa na isti način kao i za pacijenata sa sporadičnim IPMN-om. U literaturi ne postoje dostupni podaci o tome da li IPMN brže napreduje do displazije visokog stepena ili karcinoma, kod pacijenata sa porodičnom istorijom karcinoma pankreasa u poređenju sa sporadičnim slučajevima bolesti (Bartsch *i sar.*, 2016; Vasen *i sar.*, 2016; Konings *i sar.*, 2017). U slučaju pacijenata koji su bili podvrgnuti transplantaciji organa, preporučuje se isti način praćenja (Agarwal *i sar.*, 2016; Dorfman *i sar.*, 2016).

1.3. Mucinozne cistične neoplazme pankreasa

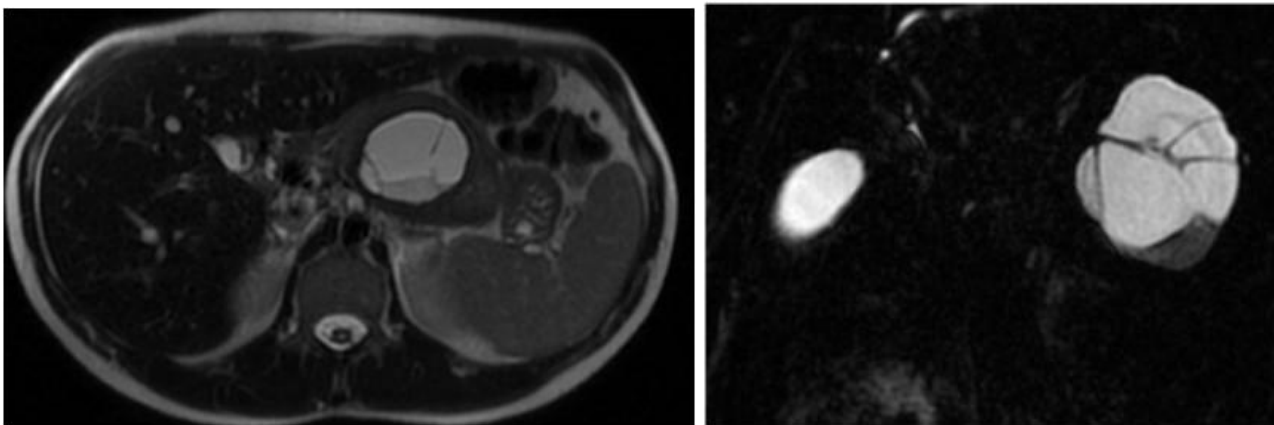
Mucinozne cistične neoplazme pankreasa su karakteristične po produkciji veće količine mucina od IPMN, prisustvu guste mezenhimne strome, ali i odsustvu komunikacije sa duktalnim sistemom pankreasa (Tanaka *i sar.*, 2006). Histopatološki, ciste su obložene, mukus-produkujućim, stubičastim epitelom, ponekad sa nešto endokrinih, Paneth-ovih ili peharastih ćelija. MCN se u 90-95% slučajeva javljaju kod žena između pete i sedme decenije života, i to najčešće u repu i telu pankreasa, uglavnom su unilokularne ili septalne makrociste (Keane *i sar.*, 2018; van Huijgevoort *i sar.*, 2019; Perri *i sar.*, 2020) i obično predstavljaju incidentalni nalaz. Klinički se prezentuju kao spororastuće abdominalne mase, a zabeleženi su i slučajevi u kojima je MCN bila udružena sa gastrinskom hipersekrecijom i Zollinger-Ellison-ovim sindromom, najverovatnije zbog velikog broja gastrin-sekretujućih endokrinih ćelija.

Za MCN karakteristični nalazi uključuju jedan ili više slojeva epitela bez papilarne konfiguracije (epitelijalne trake) (van Huijgevoort *i sar.*, 2019). Unutrašnji epitelni omotač čine cilindrične ćelije koje mogu pokazivati različitog stepena displazije na osnovu čega je izvršena podela ovih cističnih lezija pankreasa na: displazije niskog stepena (mucinozni cistadenom) koje imaju jednostavnu citološku strukturu i nemaju izvrate epitela, displazije umerenog stepena (granična mucinozna cistična neoplazma) koje karakterišu papilarni izvrti epitela, ćelijska pseudostratifikacija i nepravilnost jedara te displazije visokog stepena (mucinozni cistadenokarcinom *in situ*) koje pokazuju tešku atipiju epitelnih ćelija (Slika 7).



Slika 7. Histopatološki preparati ispitanika sa MCN u okviru ove studije

U proseku oko 10% do 39% MCN mogu napredovati do maligne bolesti (van Huijgevoort *i sar.*, 2019), najčešće u duktalni adenokarcinom, te se u slučaju postojanja ovih lezija preporučuje hirurško lečenje (Baker *i sar.*, 2012). Prema novom Evropskom vodiču (Del Chiaro *i sar.*, 2018), apsolutne indikacije za hiruršku resekciju MCN su dijametar ciste veće ili jednake 40 mm, povećani zidni nodusi i simptomi kao što su prisustvo žutice, akutni pankreatitis i nastanak *Diabetes mellitus*-a. Da bi se izbegao nepotpuni tretman invazivnog karcinoma, indikovana je standardna onkološka resekcija (distalna pankreatektomija u 90-95% slučajeva MCN) sa pripadajućom limfadenektomijom i splenektomijom i to u slučajevima MCN sa osobinama koje ukazuju na visoki stepen displazije ili karcinom. MCN bez ovakvih osobina, sa niskim rizikom od maligniteta može biti tretirana neonkološkom resekcijom (distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine, sa ili bez prezervacijom slezinskih krvnih sudova ili PSP). Kod odabranih pacijenata, može se uzeti u obzir PSP kako bi se smanjio dugoročni rizik od *Diabetes mellitus*-a, pod uslovom da je anatomsko lokacija povoljna. PSP su povezani sa većim ranim morbiditetom i duž om hospitalizacijom (Faitot *i sar.*, 2015). Za ciste koje su manje od 30 mm ponekad je teško postaviti definitivnu dijagnozu MCN, te se preporučuje praćenje po sličnom algoritmu kao za IPMN kada je cista manja od 30 mm. Za pacijente sa cistom čiji je dijametar između 30 mm i 40 mm pri donošenju odluke o tretmanu mogu biti uključeni i drugi faktori kao što su: godine starosti, komorbiditeti, hirurški rizici i pacijentove želje. U slučajevima MCN ciste u dijimetru manje od 40 mm u odsustvu rizičnih karakteristika kao što su zidni nodusi ili prisustvo simptoma, bezbedno je odlučiti se samo za praćenje pacijenta uz upotrebu MRI, endoskopskog ultrazvuka ili njihovom kombinacijom (Slika 8). Praćenje se preporučuje svakih 6 meseci tokom prve godine, a zatim jednom godišnje ukoliko nema promena. U nekim slučajevima zapažen je znatno brži rast MCN tokom trudnoće, što potencijalno dovodi do pucanja tumora (Naganuma *i sar.*, 2011). Stoga, stopa povećanja veličine ciste tokom trudnoće kod dijagnostifikovanog MCN-a treba da bude pažljivo praćena.



Slika 8. MRI/MRCP prikaz ispitanika sa MCN u okviru ove studije

Za razliku od Evropskog vodiča, AGA vodič (Vege *i sar.*, 2015) i revidirani Fukuoka vodič (Tanaka *i sar.*, 2017) savetuju resekciju za sve pacijente sa MCN dijagnozom, nezavisno od veličine ciste. Dodatno, prema AGA vodiču preporučuje se prekid praćenja pacijenata posle perioda stabilnosti, dok je Fukuoka vodič u saglasnosti sa Evropskim, u pogledu praćenja benignih formi MCN; smatra se da praćenje benignih MCN nije potrebno pošto je nekoliko studija pokazalo izostanak recidiva nakon resekcija (Tanaka *i sar.*, 2006; Del Chiaro *i sar.*, 2013). U preglednom radu koji je obuhvatio 13 istraživanja i 773 pacijenta, autori su došli do zaključak da u slučaju MCN bez invazivnog karcinoma, ne postoji rizik od recidiva nakon resekcije (Nilsson *i sar.*, 2016). Dakle, pacijenti sa hirurškom resekcijom MCN sa displazijom niskog, umerenog ili visokog stepena ne zahtevaju praćenje. Kod pacijenata sa hirurškom resekcijom MCN sa invazivnim karcinomom postoji 25% rizika od recidiva karcinoma (Postlewait *i sar.*, 2017) i ovi pacijenti treba da budu praćeni na isti način kao što se prate pacijenti sa PDAC nakon delimične pankreatektomije.

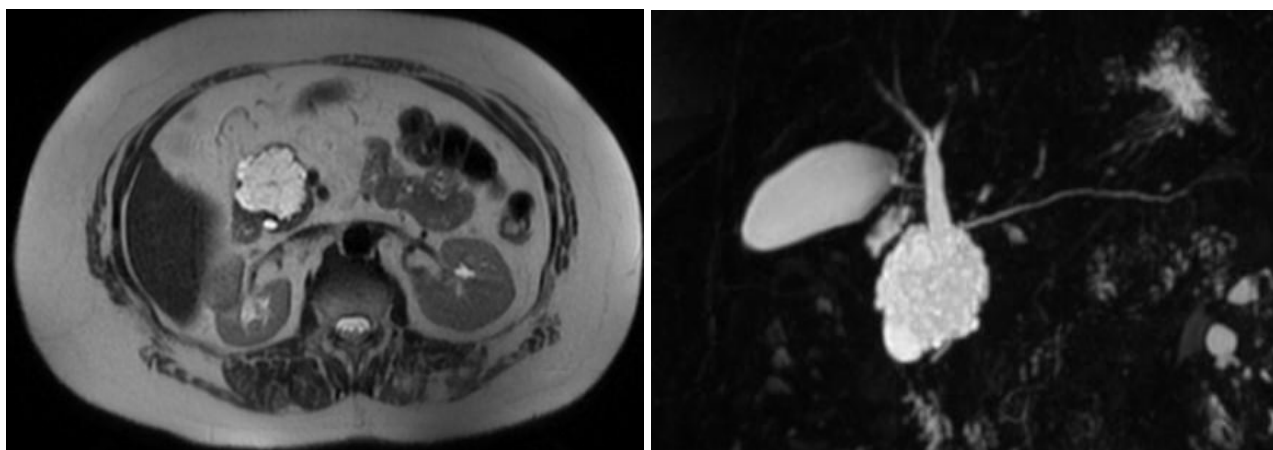
Razlikovanje MCN i IPMN na osnovu CEA, nivoa amilaza ili citologije dobijene nakon EUS-FNA je nemoguće (Tanaka *i sar.*, 2017; Perri *i sar.*, 2020). S druge strane, nivoi tumorskog markera CEA u kombinaciji sa citologijom ili analize KRAS/GNAS mutacija mogu se uzeti u obzir za razlikovanje MCN-a, kao i IPMN-a od ostalih cističnih neoplazmi pankreasa (Chiaro *i sar.*, 2018). Prema novijim literaturnim navodima (van Huijgevoort *i sar.*, 2019), DNK testiranje sadržaja ciste predstavlja obećavajući parametar za razlikovanje mucinoznih i nemucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa, od mucinoznih podtipova cističnih neoplazmi pankreasa (IPMN/MCN) i od premalignih cističnih neoplazmi pankreasa. Mutirani geni ulaze u pankreasnu cistu nakon smrti ćelije i imaju veliki potencijal da služe kao biomarkeri. Mutacije otkriveni u KRAS-u i / ili GNAS-u su veoma senzitivni i specifični za IPMN, ali ne i za MCN (Singhi *i sar.*, 2014). Prospektivna studija uključila je 102 pacijenta na visoku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje KRAS i / ili GNAS mutacija u IPMN i MCN. KRAS i / ili GNAS mutacije su bile otkriveni kod 100% pacijenata sa IPMN i kod 30% pacijenata sa MCN (Singhi *i sar.*, 2014). Iako su mutacije u KRAS uobičajene u MCN, prevalencija ovih mutacija se povećava sa intenzitetom displazije. Među 102 pacijenta u pomenutoj studiji, KRAS mutacije otkrivene su kod 13% pacijenata sa MCN displazijom niskog stepena i 100% onih sa MCN displazijom visokog stepena. Mutacije u GNAS-u nisu otkrivene u MCN-u što bi moglo biti korisno za razlikovanje IPMN od MCN entiteta.

S obzirom na sličnost sa karcinomom pankreasa, palijativna hemoterapija se može primeniti kod pacijenata sa neresektabilnom, rekurentnom ili metastatskom bolešću.

1.4. Serozne cistične neoplazme pankreasa

Serozne cistične neoplazme zajedno sa IPMN i MCN predstavljaju tri načešća tumorska entiteta cističnih neoplazmi pankreasa (Tabela 2). One su gotovo uvek benigne (Kleeff *i sar.*, 2015), a prema literaturnim podacima, specifični mortalitet usled SCN je skoro nula (Reid *i sar.*, 2015; Jais *i sar.*, 2016). SCN se u 70% slučajeva javljaju kod žena između pete i sedme decenije života i obično predstavljaju incidentalni nalaz. Klinički se često prezentuju simptomima i znacima rastuće, palpabilne abdominalne mase. Kao i za MCN, karakteristično je odsustvo komunikacije sa duktalnim sistemom pankreasa.

Za asimptomatski pacijenti sa radiološkim dokazanim SCN (Slika 9), Evropski vodič (Chiaro *i sar.*, 2018) preporučuju praćenje pacijenata do godinu dana, a zatim praćenje na osnovu pojava novih simptoma (pri čemu stopa rasta ciste je spora i vrlo retko dolazi do pojave istih). Dijagnoza asimptomatskih slučajeva često se postavlja slučajno. U slučaju kada nije postavljena sigurna dijagnoza, preporučuje se praćenje pacijenata kao i za BD-IPMN. Pacijenti sa SCN treba da budu podvrgnuti hirurškoj resekciji samo ukoliko su potvrđeni simptomi povezani sa kompresijom susednih organa (tj. žučni kanal, želudac, dvanaestopalačno crevo, portalna vena) (Jais *i sar.*, 2016; van Huijgevoort *i sar.*, 2019). BD-IPMN se mogu lako razlikovati od SCN zahvaljujući policističnim ili saćastom izgledu pri upotrebi CT ili MRCP tehnika (Tanaka *i sar.*, 2012, 2017).



Slika 9. MRI/MRCP prikaz ispitanika sa SCN u okviru ove studije

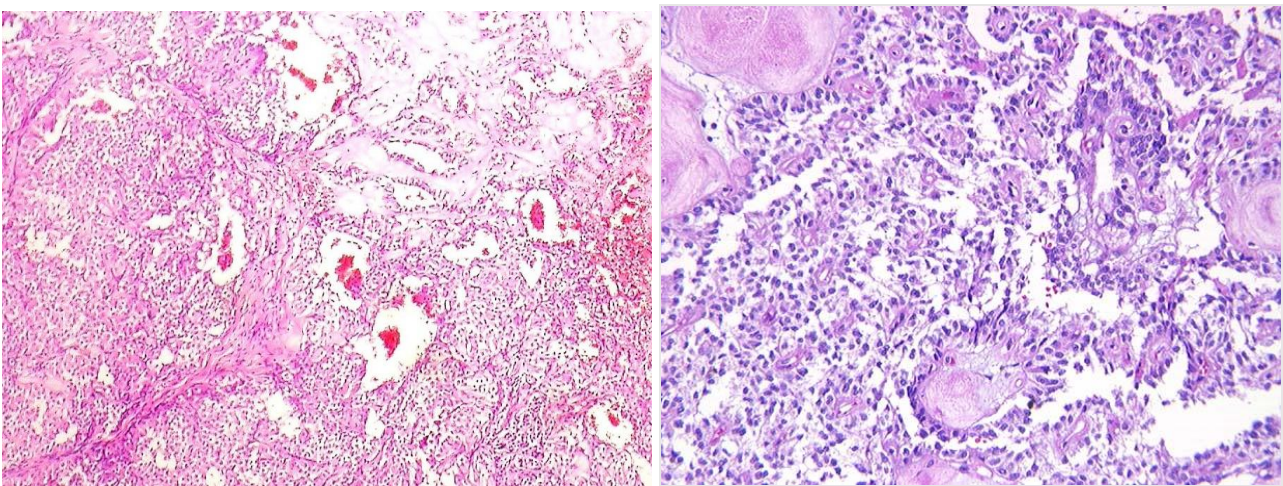
Prema morfologiji, postoje četiri različita tipa SCN (van Huijgevoort *i sar.*, 2019), i to: mikrocistične, makrocistične, njihove mešavine i solidne SCN. Mikrocistične SCN čine oko 60% svih seroznih cističnih neoplazmi. Oko 2/3 ovih tumora nastaju u telu i repu pankreasa. Predstavljaju solitarni i dobro ograničene tumore, prečnika od 2,5 cm do 16,0 cm. Na preseku se mogu uočiti brojne male ciste, saćastog izgleda od nekoliko milimetara u promeru, raspoređene oko centralnog zvezdastog i ponekad kalcifikovanog ožiljka iz kojeg se ka periferiji radijalno pružaju nežna fibrozna, hijalinizirana septa (van Huijgevoort *i sar.*, 2019).

Makrocistične SCN (ili oligocistične) čine oko 30% seroznih cističnih neoplazmi. Nisu karakteristične za određeni pol i nastaju uglavnom u glavi pankreasa, te stoga mogu biti uzrok opstruktivnog ikterusa. Često može biti teško razlikovanje makrocističnog SCN od MCN-a ili IPMN-a (van Huijgevoort *i sar.*, 2019). Razlikovanje oligocističnih SCN od BD-IPMN može zahtevati EUS-FNA, gde niski nivoi CEA i često acelularna citologija ukazuju na dijagnozu SCN (Tanaka *i sar.*, 2017). Solidne SCN su necistična varijanta seroznih cističnih neoplazmi. Ovu

leziju čine tubuli sastavljeni od svetlih ćelija koje se histološki ne mogu razlikovati od onih kod seroznih cističnih neoplazmi.

1.5. Solidne pseudopapilarne neoplazme (SPN) pankreasa

Solidne pseudopapilarne neoplazme (SPN) pankreasa su retki tumori koji se u 80% slučajeva javljaju kod mladih žena između 20-30 godina i obično predstavljaju incidentalni nalaz (Perri *i sar.*, 2020) (Tabela 2). Mogu nastati u bilo kom delu pankreasa i makroskopski se prezentuju kao loptaste, dobro ograničene lezije od 8 cm u proseku. Ovi tumori pokazuju pozitivno imunohistohemijsko bojenje na alfa1-antitripsin, NSE, CD56, CD10, progesteron nukleusni receptor i vimentin, a neki i na sinaptofizin. Bojenja na hromogranin ili pankreasne enzime su negativna. Na slici 10 prikazani su histopatološki preparati ispitanika sa SPN u okviru ove studije.



Slika 10. Histopatološki preparati ispitanika sa SPN u okviru ove studije

SPN se smatraju malignim tumorima veoma niskog stepena maligniteta (oko 10-16%) (Perri *i sar.*, 2020) i biološke agresivnosti, te su mnogi pacijenti bez znakova bolesti dugo godina nakon hirurške resekcije. Neoplazma ima nizak nivo maligni potencijal sa odličnom ukupnom petogodišnjom stopom preživljavanja od 95% nakon hirurška resekcija (Del Chiaro *i sar.*, 2013). Višegodišnje preživljavanje je zapaženo čak i kod pacijenata koji imaju metastaze u jetri i peritoneumu. U retkim slučajevima ovi tumori mogu imati i invazivnu komponentu visokog stepena.

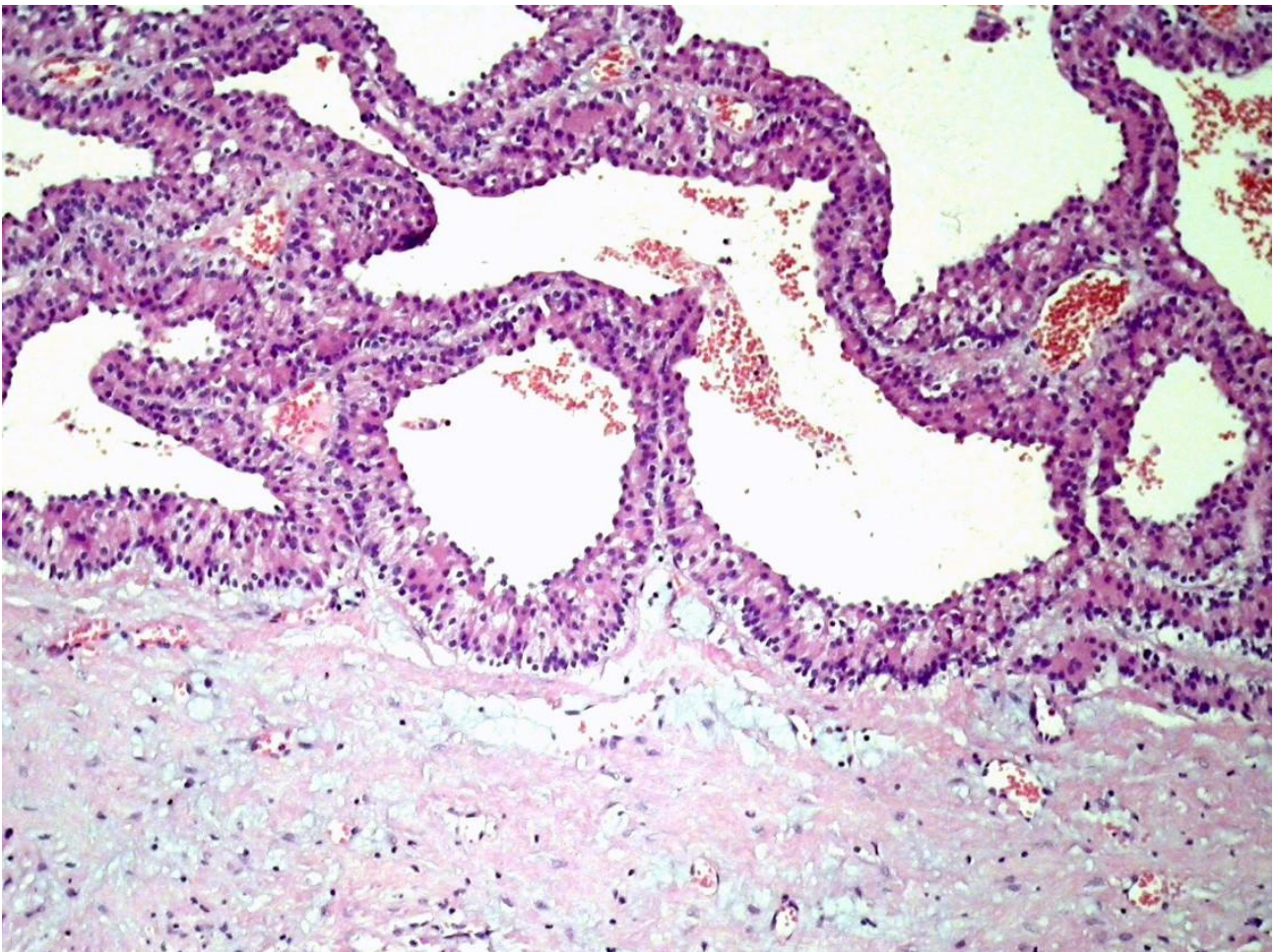
Evropski vodič preporučuje hirurško lečenje za sve SPN slučajeve (Del Chiaro *i sar.*, 2018), a hirurška resekcija SPN se preporučuje i u literaturi povezana je sa pozitivnim dugoročnim ishodom (Cai *i sar.*, 2014; M. J. Kim *i sar.*, 2014; Kim *i sar.*, 2019). U slučajevima lokalno naprednih, metastatskih ili periodičnih SPN-ova, indikovano je agresivni hirurški pristup, sa potpunom resekcijom.

Uzimajući u obzir da su metastaze u limfnim čvorovima retke, postupci očuvanja pankreasa ili slezine su mogući (Del Chiaro *i sar.*, 2013). Nepotpuna resekcija, velike dimenzije tumora, starost pacijenta, rupturu tumora i muški pol su faktori rizika za ponavljajuću bolest (Campanile *i sar.*, 2011). Invazija lokalnog tumora je moguća u okolna tkiva i / ili vaskulaciju, zahtevajući produžene resekcije. Međutim, agresivna resekcija primarne ili rekurentne

tumorske mase je podržana u literaturi zbog odličnog dugoročnog trajanja rezultata (Lee *i sar.*, 2012). Nijedan patološki faktor ne može predvideti ishod u pojedinačnom slučaju, a zabeleženo je ponavljanje metastaza u jetri više od 15 godina nakon potpune resekcije SPN (Gomez *i sar.*, 2012). Usled ovog relativno indolentnog ponašanja ovih tumora, čak i u slučaju lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti, te nakon ponovne resekcije ponovljene bolesti, obavezno je godišnje praćenje tokom celog života odnosno dok god pacijent je sposoban za operaciju (Del Chiaro *i sar.*, 2013).

1.6. Cistične neuroendokrine neoplazme pankreasa

U okviru grupe nemucinoznih cistične neoplazme pankreasa pored SCN, spadaju i cistične neuroendokrine tumore (cNET). Ovi tumori se javljaju između pete i sedme decenije života i obično predstavljaju incidentalni nalaz (Tabela 2). Jednako su zastupljeni kod oba pola i obično se pojavljuju kao mešovita cistična i čvrsta masa u pankreasu, ali takođe mogu izgledati i potpuno cistično. Često se uočavaju kao heterogena pojačanja na nalazu zahvaljujući nekrotičnim i hemoragičnim promenama (Lewis, Lattin and Paal, 2010). Na slici 11 prikazan je histopatološki preparat ispitanika sa SPN u okviru ove studije.



Slika 11. Histopatološki preparati ispitanika sa cNET u okviru ove studije

Evropski vodič (Del Chiaro *i sar.*, 2018) i smernicama Evropskog društva za neuroendocrine tumore (engl. *European Neuroendocrine Tumour Society*) (Falconi *i sar.*, 2016) preporučuje se praćenje pacijenata sa asimptomatskim neuroendokrinim tumorima pankreasa < 20 mm, uključujući cNET, dok indikacije za hiruršku resekciju su povećanje

veliĉine iznad 5 mm godišnje ili cNET \geq 20 mm, ili ukoliko tumor pokazuje znake maligniteta. Metaanaliza podataka ukazala je da je cNET biološki manje agresivan od solidnih neuroendokrinih tumora (Koh *i sar.*, 2014). U nekoliko studija istraživana je sigurnost i izvodljivost neoperativnog leĉenja asimptomatskih pacijenata sa cNET $<$ 20 mm, i ĉini se da je konzervativni pristup leĉenja sigurniji (Hurtado-Pardo *i sar.*, 2017).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su sledeći:

- Razumevanje mehanizama karcinogeneze cističnih tumora pankreasa, kao i njihove uloge u izboru toka operativnog lečenja.
- Ispitivanje značaja radioloških nalaza u proceni potrebe za hirurškom intervencijom, te u izboru adekvatne hirurške resekcije kod cističnih tumora pankreasa na osnovu histopatološkog nalaza.
- Definisane ključnih tačaka i prostora za poboljšanje operativne tehnike i kompletne procedure lečenja cističnih tumora pankreasa.
- Definisane najadekvatnije procedure lečenja koja podrazumeva dijagnostiku i hirurško lečenje na osnovu zaključaka istraživanja i pregleda literature.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja, selekcija bolesnika

Ova studija je po svom dizajnu bila retrospektivno prospektivna. U retrospektivnom delu koji se odnosio na period od 1.1.2012. do 1.1.2018. analizirani su podaci iz istorija bolesti operisanih pacijenata sa dijagnozom CPN-a i prospektivna za period od 2.1.2018. do 1.12.2020. godine. U studiji su praćeni pacijenti sa CNP, a prema klasifikaciji koju daje Svetska zdravstvena organizacija (Nagtegaal *i sar.*, 2020). Analizirana je i pregledana medicinska evidencija 106 uzastopnih pacijenata kojima je dijagnostikovao različit oblik CNP (IPMN, MCN, SCN, SPN i cNET) lečenih u Kliničkom centru Srbije u definisanom periodu. Pacijenti su lečeni po standardnim hirurškim procedurama koje se rutinski koriste za resektabilni karcinom pankreasa: *Whipple* postupak (cefalična pankreatikoduodenektomija), distalna pankreatektomija ili totalna pankreatektomija. Prikupljene su detaljne kliničke informacije o učesnicima studije uključujući starost u vreme operacije, pol, prisustvo simptoma (žutica i anamneza akutnog pankreatitisa), prisustvo DM, novonastali DM i preoperativni nivo CA 19-9 u serumu, radiološke nalaze, hirurški i patološki izveštaji i formirana odgovarajuća baza podataka. Protokol studije odobrili su Etički komiteti Kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (br. 1322 / 11-8).

3.2. Primenjene dijagnostičke metode

Kod svih bolesnika dijagnoza je postavljena na osnovu kliničkog nalaza (žutica, mučnina, povraćanje, bol u gornjim partijama trbuha), radioloških i histopatoloških analiza. Odmah po prijemu u bolnicu, a najkasnije 12 sati od prijema, svim bolesnicima su određivani standardni bihemijski parametri, vrednosti krvne slike i parametar CA 19-9 (merenja su rađena komercijalnim kitovima dostupnim za svakodnevni rutinski rad).

Preoperativna dijagnostika podrazumevala je upotrebu MSCT, MRI i EUS. Pregledi magnetnom rezonancom vršeni su na aparatu jačine 1,5 Tesla (Signa HDxt, GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA) primenom osamelementnih abdominalnih navojnica i navoja za kičmeni stub kako bi se postigao optimalan kvalitet slike. U protokolu su korišćene sledeće sekvence: in-phase i out-of-phase aksijalne T1-weighted sekvence sa zadržavanjem daha, T2-weighted sekvenca sa i bez supresije masti, kao i 3D volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) sekvenca. Primenjivani su sledeći parametri akvizicije: prosečno vreme relaksacije (time relaxation - TR) od 3332 ms; eho vreme (time echo - TE) od 69 ms; veličina matriksa od 105x192; širina prozora (field of view) 400 mm; rezolucija od 1736 Hz/pixel; broj ekscitacija = 2; debljina preseka = 6 mm; broj preseka = 30, prosečno vreme akvizicije = 1.37 minuta. Primena intravenskog kontrastnog sredstva sledila je posle sekvence za difuziju. Paralelna akvizicija (eng. *generalized autocalibrating partially parallel acquisition* - GRAPPA) je primenjena da bi se popravio kvalitet slike korišćenjem faktora = 2. Difuzionu MR sekvenca rađena je sa respiratornim trigerinom i korišćenjem difuzionih gradijenata $b = 0$ i 800 s/mm^2 .

Svim pacijentima rađen je i MRCP pregled, kojim se omogućava uvid u stanje intra i ekstrahepatičnih žučnih puteva, kao i glavnog pankreasnog kanala. MRCP se izvodio

primenom fast spin-echo (FSE) sekvencom u T2-weighted relaksacionom vremenu sa uskom (više preseka) i širokom (jedan presek) debljinom preseka i zavojnicom za telo, tokom slobodnog disanja u trajanju od 4 do 6 minuta. Ova sekvenca korišćena je u kombinaciji sa single-shot FSE sekvencom koja je kraća, izvodi se uz zaustavljanje disanja (breath hold) čime se smanju artefakti nastali disanjem, povećava se odnos između signala i šuma (signal-to-noise ratio) i time se povećava kvalitet snimaka. Single-shot FSE tehnikom mogu se skoro u potpunosti eliminisati efekti pomeranja zbog vrlo malog razmaka između refokusirajućih radiofrekventnih pulseva (4.4 msec) i brze akvizicije (manje od 2 sekunde). Za dobro prikazivanje svih puteva, rađeno je šest ili sedam preseka u koronalnoj ravni debljine 20 mm najpre kroz rep pankreasa, a svi ostali sa razmakom od 15°. Analizom slike dobijenom primenom T1-weighted sekvence pre i posle primene intravenskog kontrastnog sredstva, T2-weighted sekvence sa i bez supresije masti, kao i MRCP pregledom, analizirano je prisustvo sledećih parametara: veličina lezije; izgled promene; postojanje komunikacije sa glavnim pankreatičnim kanalom; sadržaj lezije; širina lumena glavnog pankreatičnog kanala; prisustvo/odsustvo zidnih nodusa; zadebljanje zida i internih septacija; iznenadna promena kalibra glavnog pankreatičnog kanala; prisustvo uvećanih limfnih nodusa (promer kraće osovine preko 10mm); uvećanje lezije na redovnim kontrolama; prisustvo/odsustvo bilijarne dilatacije.

Svi resekcioni materijali su makroskopski opisani, izmereni i pripremljeni za (post)fiksaciju u 10% puferisanom neutralnom formalinu u trajanju 24-48 sati u zavisnosti od stanja materijala. Nakon postfiksacije su višestruko uzorkovani prema tzv. Leeds protokolu (Menon *i sar.*, 2009) i njegovoj skorašnjoj modifikaciji (Verbeke and Gladhaug, 2016) vodeći posebno računa o orijentaciji i ograničenosti tumora, kao i statusu resekcionih margina. Tkivna obrada uzoraka je izvršena standardnim postupkom u automatizovanom procesoru, a mikrotomski preseci debljine 4 mikrona bojeni standardnim H&E postupkom bojenja. Rezultati histološkog ispitivanja su analizirani prema dijagnostičkim kriterijumima WHO klasifikacije tumora iz 2019. godine, koji razlikuju IPMN sa nisko-stepenom displazijom, IPMN sa visoko-stepenom displazijom i IPMN s asociranim invazivnim karcinomom (Basturk *i sar.*, 2019a). Pri tome su ranije ustanovljene kategorije lake ili nisko-stepene (PanIN I) i umereno-stepene displazije (PanIN II) sada svrstane u zajedničku kategoriju nisko-stepene displazije (LGD), a ranija teška epitelna displazija (PanIN III) se sada označava kao visoko-stepena displazija (HGD) i može se smatrati kliničkom kategorijom "carcinoma in situ". Imunohistohemijska ispitivanja su rađena po potrebi radi diferencijalno-dijagnostičkog razdvajanja lezija nejasne histogeneze prema kriterijumima dijagnostičke imunohistohemije (Basturk *i sar.*, 2019b). Stadijumi tumorske bolesti i svi relevantni histopatološki parametri su dati prema poslednjoj, 8. ediciji TNM klasifikacije Američkog komiteta za karcinome iz 2017. godine (Kakar *i sar.*, 2017). IPMN sa visoko-stepenom displazijom (HGD, "in situ carcinoma") se označeni početnim Tis stadijumom tumora, dok je kategorija ranije izdvojenog "mikroinvazivnog" asociranog karcinoma kod IPMN (sa dubinom invazije do 5 mm) sada obeležena kao T1a stadijum primarnog tumora. Na osnovu patoloških nalaza podela je izvršena na benigne displazije niskog stepena i maligne, displazije visokog stepena/invazivni karcinom.

Svi pacijenti sa IPMN su dalje stratifikovani u odnosu na prisustvo apsolutnih (pozitivna citologija za malignitet/visokokvalitetnu displaziju, čvrsta masa, žutica) i relativnih indikacije (povećanje zidnog čvora > 5 mm, širenje MPD \geq 10 mm, stopa rasta \geq 5 mm/godišnje, povećani nivoi CA 19-9 u serumu > 37 U / ml, MPD dilatacija između 5 i 9,9 mm, prečnik ciste \geq 40 mm, novonastali DM, akutni pankreatitis, poboljšanje zidnog čvora < 5 mm za resekciju). Klasifikacija pacijenata sa IPMN-om takođe je vršena prema Fukuoka vodiču, odnosno rađena je stratifikacija prema visoko rizičnim obeležjima i zabrinjavajućim karakteristikama.

Prikupljeni demografski podaci, radiološki nalazi i kliničke karakteristike između ove dve grupe su upoređeni kako bi se utvrdila tačnost Evropskog i Fukuoka vodiča u predviđanju maligniteta u ovoj seriji pacijenata sa IPMN-om.

3.3. Statistička analiza

Numeričke vrednosti predstavljene su kao srednje vrednosti sa standardnim devijacijama, dok su kategoričke vrednosti sumirane kao apsolutni brojevi sa procentima. Razlike u demografskim podacima između dve grupe (displazije niskog stepena i displazije visokog stepena/invazivni karcinom) ispitane su primenom Studentovog t testa za numeričke vrednosti odnosno Kaj kvadrat testa za kategoričke vrednosti. Fišerov test tačne verovatnoće korišćen je kada je broj uzoraka bio manji od 5. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) su izračunate u cilju evaluacije dijagnostičke tačnosti Evropskih i Fukuoka vodiča za identifikaciju displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma kod cističnih neoplazmi pankreasa. Multivarijantna logistička regresiona analiza korišćena je da se identifikuju najznačajniji prediktori displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma. Značajne varijable utvrđene na bazi metoda univarijantne logističke regresione analize uključene su u multivarijantnu analizu za sve modele. Rezultati su predstavljeni kao odnos šansi sa pripadajućim 95% intervalima pouzdanosti. U svim analizama, vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Statistička analiza je urađena korišćenjem statističkog programa IBM SPSS (SPSS for Windows, release 24.0, SPSS, Čikago, Illinois, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitivanih bolesnika

Od 106 pacijenata uključenih u studiju (Tabela 3), 68 imalo je potvrđenu dijagnozu intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPNM). Mucinozne cistične neoplazme (MCN) bile su potvrđene kod 14 ispitanika, dok je 17 pacijenata imalo potvrđenu dijagnozu serozne cistične neoplazme (SCN). Od preostalih ispitanika uključenih u istraživanje, 5 je imalo dijagnozu solidne pseudopapilarne neoplazme pankreasa (SPN), dok je kod 2 ispitanika potvrđeno postojanje neuroendokrinog tumora pankreasa (cNET).

Distribucija pacijenata prema tipu cistične neoplazme pankreasa, osnovnim demografskim podacima i patološkom nalazu prikazane su u Tabeli 3. Prosečna starost bila je najveća u grupi pacijenata sa potvrđenim cNET-om (70,50±0,7 godina), dok je najmanja bila u grupi pacijenata sa dijagnostikovanim SPN-om (32,00±12,73 godina). U IPMN grupi pacijenata, muškog pola bilo je 36, dok je 32 ispitanika bilo ženskog pola. U grupi pacijenata sa potvrđenim MCN-om, većina ispitanika bila je ženskog pola, dok u grupi pacijenata sa dijagnostikovanim SPN-om nije bilo pacijenata muškog pola (0/5).

Displazija visokog stepena ili invazivni karcinom predstavljali su 73,5% ispitivane IPMN populacije, ili 7,1% ispitivane MCN populacije. Kod pacijenata sa SCN, SPN i cNET-om, displazija visokog stepena / invazivni karcinom nije bila prisutna.

Tabela 3. Distribucija pacijenata prema tipu cistične neoplazme pankreasa, osnovnim demografskim podacima i patološkom nalazu

Tip cistične neoplazme pankreasa	Starost	Muški/Ženski pol	Displazija visokog stepena/Invazivni karcinom
IPMN	60,79±10,27 (34-78)	36/32	50/68 (73,5)
MCN	47,23±14,01 (27-79)	1/13	1/14 (7,1)
SCN	60,71±17,03 (30-89)	3/14	0/17 (0)
SPN	32,00±12,73(23-41)	0/5	0/5 (0)
cNET	70,50±0,70 (70-71)	1/1	0/2 (0)

*Starost pacijenata predstavljena kao aritmetička sredina ± standardna devijacija; minimum-maksimum

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN-a prikazane su u Tabeli 2. Od ukupno 68 pacijenata, displaziju visokog stepena / invazivni karcinom imalo je 73,5% ispitivane IPMN populacije, od čega je 14 pacijenata imalo displaziju visokog stepena, a 36 pacijenata invazivni karcinom. Preostalih 18 pacijenata (26,5%) imalo je displaziju niskog stepena potvrđenu patološkim nalazom. Prosečna starost pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN-a iznosila je 60,79 godina (34-78 godina) sa odnosom muškog: ženskog pola 1,12:1. Većina lezija bila je lokalizovana na glavi pankreasa (60,3%, 41/68) i bili su IPMN mešovitog tipa (47,1%, 32/68). Nije pronađena statistički značajna razlika ($p > 0.05$)

u lokalizaciji tumora između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom. Displazija niskog stepena je bila značajno češće zastupljena nego displazija visokog stepena / invazivni karcinom kod pacijenata sa BD-IPMN-om ($p = 0.002$). Displazija visokog stepena / invazivni karcinom bila je značajno češće zastupljena nego displazija niskog stepena kod pacijenata sa IPMN-om mešovitog tipa ($p = 0.003$) (Tabela 4).

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN

IPMN (n = 68)			
	Displazija niskog stepena (n = 18)	Displazija visokog stepena / Invazivni karcinom (n = 50)	p vrednost
Starost, godine (x ± sd)	61,33±12,12	60,60±9,65	0,797
Pol, muški (n,%)	11 (61,1)	25 (50,0)	0,418
Lokalizacija tumora (n,%)			
Glava	10 (55,6)	31 (62,0)	0,147
Telo	5 (27,8)	7 (14,0)	
Rep	3 (16,7)	4 (8,0)	
Zahvaćeno više od jedne lokalizacije	0 (0)	8 (16,0)	
Tip IPMN-a (n,%)			
IPMN glavnog kanala	3 (16,7)	8 (16,0)	0,947
IPMN pomoćnog kanala	12 (66,7)	13 (26,0)	0,002
IPMN mešovitog tipa	3 (16,7)	29 (58,0)	0,003

U Tabeli 5 prikazane su demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN pomoćnog kanala (BD-IPMN). Od ukupno 25 pacijenata, displaziju visokog stepena / invazivni karcinom imalo je 52,0% ispitivane populacije, od čega je 5 pacijenata imalo displaziju visokog stepena, a 8 pacijenata invazivni karcinom. Preostalih 12 pacijenata (48,0%) imalo je displaziju niskog stepena potvrđenu patološkim nalazom. Prosečna starost pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN pomoćnog kanala iznosila je 57,72 godina (35-77 godina) sa odnosom muškog: ženskog pola 1:1,27 (Tabela 5). Nađena je statistički značajna razlika ($p = 0.028$) u zastupljenosti polova između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom (Tabela 5).

Tabela 5. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN pomoćnog kanala

IPMN pomoćnog kanala (n = 25)			
	Displazija niskog stepena (n = 12)	Displazija visokog stepena / Invazivni karcinom (n = 13)	p vrednost
Starost, godine (x ± sd)	56,33±11,37	59,0±9,87	0,537
Pol, muški (n,%)	8 (66,7)	3 (23,1)	0,028
Lokalizacija tumora (n%)			
Glava	6 (50,0)	5 (38,5)	0,270
Telo	4 (33,3)	2 (15,4)	
Rep	2 (16,7)	3 (23,1)	
Zahvaćeno više od jedne lokalizacije	0 (0)	3 (23,1)	

4.2. Indikacije za resekciju IPMN-a prema Evropskom vodiču

Indikacije za resekciju IPMN-a prema Evropskom vodiču za cistične neoplazme pankreasa prikazane su u Tabeli 4. Zastupljenost čvrste masa i žutice (kao apsolutne indikacije za resekciju), kao i povišen nivo serumskog CA 19-9 > 37 U/mL (kao relativne indikacije za resekciju) se statistički značajno razlikovala između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom ($p = 0.004$, $p = 0.020$ i $p < 0.001$) (Tabela 6).

Tabela 6. Indikacije za resekciju IPMN-a prema Evropskom vodiču za cistične neoplazme pankreasa

	IPMN (n = 68)		p vrednost
	Displazija niskog stepena (n = 18)	Displazija visokog stepena / Invazivni karcinom (n = 50)	
Bar jedna apsolutna indikacija za resekciju (n, %)	11 (61,1)	41 (82,0)	0,073
Pozitivan citološki nalaz / Displazija visokog stepena (n, %)	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000
Solidna masa (n, %)	6 (33,3)	36 (72,0)	0,004
Žutica (n, %)	4 (22,2)	26 (52,0)	0,020
Uznapredovali zidni nodus dijametra > 5 mm (n, %)	3 (16,7)	10 (20,0)	0,731
Dilatacija glavnog pankreasnog kanala ≥ 10 mm (n, %)	4 (22,2)	14 (28,0)	0,603
Bar jedna relativna indikacija za resekciju (n, %)	17 (94,4)	47 (94,0)	0,796
Stopa rasta ≥ 5 mm/godina (n, %)	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000
Povišen nivo seruma CA 19-9 > 37 U/mL (n, %)	2 (11,1)	35 (70,0)	<0,001
Dilatacija glavnog pankreasnog kanala između 5 i 9.9 mm (n, %)	12 (66,7)	32 (64,0)	1,000
Dijametar ciste ≥ 40 mm (n, %)	5 (27,8)	23 (46,0)	0,159
Nastanak DM	1 (5,6)	5 (10,0)	0,541
Akutni pankreatitis	1 (5,6)	5 (10,0)	0,541
Uznapredovali zidni nodus < 5 mm (n, %)	7 (38,9)	23 (46,0)	0,557

* CA 19-9, karbohidratni antigen 19-9; DM, Diabetes mellitus

U Tabeli 7 prikazane su indikacije za resekciju u subpopulaciji pacijenata sa BD-IPMN-om prema Evropskom vodiču za CNP. U subpopulaciji pacijenata sa potvrđenom dijagnozom BD-IPMN-a, zastupljenost povišenog nivoa serumskog CA 19-9 > 37 U/mL (kao relativna indikacija za resekciju) se statistički značajno razlikovala između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom (p = 0.027) (Tabela 7).

Tabela 7. Indikacije za resekciju IPMN-a pomoćnog kanala prema Evropskom vodiču za cistične neoplazme pankreasa

IPMN pomoćnog kanala (n = 25)			
	Displazija niskog stepena (n = 12)	Displazija visokog stepena/Invazivni karcinom (n = 13)	p vrednost
Bar jedna apsolutna indikacija za resekciju (n, %)	6 (50,0)	11 (84,6)	0,097
Pozitivan citološki nalaz / Displazija visokog stepena (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
Čvrsta masa (n, %)	4 (33,3)	8 (61,5)	0,158
Žutica (n, %)	2 (16,7)	5 (38,5)	0,371
Uznapredovali zidni nodus > 5 mm (n, %)	2 (16,7)	4 (30,8)	0,645
Dilatacija glavnog pankreasnog kanala ≥ 10 mm (n, %)	1 (8,3)	3 (23,1)	0,593
Bar jedna realtivna indikacija za resekciju (n, %)	12 (100)	12 (92,3)	1,000
Stopa rasta ≥ 5 mm/godina (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Povišen nivo seruma CA 19-9 > 37 U/mL (n, %)	1 (8,3)	7 (53,8)	0,027
Dilatacija glavnog pankreasnog kanala između 5 i 9.9 mm (n, %)	9 (75,0)	9 (69,2)	1,000
Dijametar ciste ≥ 40 mm (n, %)	4 (33,3)	6 (46,2)	0,688
Nastanak DM	1 (8,3)	1 (7,7)	1,000
Akutni pankreatitis	1 (8,3)	1 (7,7)	1,000
Uznapredovali zidni nodus < 5 mm (n, %)	4 (33,3)	4 (30,8)	1,000

* CA 19-9, karbohidratni antigen 19-9; DM, Diabetes mellitus; NP, nije primenljivo

4.3. Indikacije za resekciju IPMN-a prema Fukuoka vodiču

Indikacije za resekciju IPMN-a prema Fukuoka vodiču za cistične neoplazme pankreasa prikazane su u Tabeli 8. Od obeležja visokog rizika, zastupljenost opstruktivne žutice se statistički značajno razlikovala ($p = 0.009$) između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom. Od zabrinjavajućih karakteristika, zastupljenost nivoa serumskog CA 19-9 > 37 U/mL se statistički značajno razlikovala ($p < 0.001$) između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom (Tabela 8).

Tabela 8. Indikacije za resekciju IPMN-a prema Fukuoka vodiču za cistične neoplazme pankreasa

	Svi IPMN (n = 68)		
	Displazija niskog stepena (n = 18)	Displazija visokog stepena / Invazivni karcinom (n = 50)	p vrednost
Bar jedno obeležje visokog rizika kao indikacija za resekciju (n, %)	8 (44,4)	34 (68,0)	0,078
Opstruktivna žutica (n, %)	4 (22,2)	29 (58,0)	0,009
Uznapredovala solidna komponenta > 5 mm	3 (16,7)	14 (28,0)	0,527
Glavni pankreasni kanal ≥ 10 mm (n, %)	3 (16,7)	16 (32,0)	0,214
Barem jedna zabrinjavajuća karakteristika	18 (100,0)	50 (100,0)	
Veličina ciste > 3 cm (n,%)	7 (38,9)	31 (62,0)	0,090
Uznapredovali zidni nodul < 5 mm (n, %)	7 (38,9)	23 (46,0)	0,602
Zadebljani i pojačavajući zid ciste	8 (44,4)	34 (68,0)	0,078
Glavni pankreasni kanal između 5 i 9 mm (n, %)	13 (72,2)	33 (66,0)	0,628
Povišen nivo seruma CA 19-9 (n, %)	2 (11,1)	35 (70,0)	$< 0,001$
Stopa rasta ciste ≥ 5 mm za dve godine (n, %)	0 (0,0)	2 (4,0)	1,000
Nagla promena dijametra kanala pankreasa sa distalnom atrofijom pankreasa	1 (5,6)	5 (10,0)	0,569
Limfadenopatija	8 (44,4)	34 (68,0)	0,078

* CA 19-9, karbohidratni antigen 19-9; DM, Diabetes mellitus

Tabela 9. prikazuje indikacije za resekciju u subpopulaciji pacijenata sa IPMN-om pomoćnog kanala prema Fukuoka vodiču za CNP. Nije pronađena statistički značajna razlika ($p > 0.05$) u zastupljenosti obeležja visokog rizika za resekciju i pacijenata sa displazijom niskog i pacijenata sa displazijom visokog stepena/invazivnog karcinoma. Od zabrinjavajućih karakteristika, zastupljenost povišenog nivoa serumskog CA 19-9 se statistički značajno razlikovala ($p = 0,027$) između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena/invazivnim karcinomom.

Tabela 9. Indikacije za resekciju IPMN pomoćnog kanala prema Fukuoka vodiču za cistične neoplazme pankreasa

IPMN pomoćnog kanala (n = 25)			
	Displazija niskog stepena (n = 12)	Displazija visokog stepena / Invazivni karcinom (n = 13)	p vrednost
Bar jedno obeležje visokog rizika kao indikacija za resekciju (n, %)	3 (25,0)	8 (61,5)	0,066
Opstruktivna žutica (n, %)	2 (16,7)	6 (46,2)	0,202
Uznapredovala solidna komponenta > 5 mm	2 (16,7)	6 (46,2)	0,202
Glavni pankreasni kanal ≥ 10 mm (n, %)	0 (0,0)	3 (23,1)	0,220
Barem jedna zabrinjavajuća karakteristika	12 (100,0)	13 (100,0)	
Veličina > 3 cm (n, %)	5 (41,7)	7 (53,8)	0,543
Uznapredovali zidni nodul < 5 mm (n, %)	4 (33,3)	4 (30,8)	1,000
Zadebljani i pojačavajući zid ciste	5 (41,7)	8 (61,5)	0,320
Glavni pankreasni kanal između 5 i 9 mm (n, %)	10 (83,3)	10 (76,9)	1,000
Povišen nivo seruma CA 19-9 (n, %)	1 (8,3)	7 (53,8)	0,027
Stopa rasta ciste ≥ 5 mm za dve godine (n, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	NP
Nagla promena kalibra kanala pankreasa sa distalnom atrofijom pankreasa	0 (0,0)	2 (15,4)	0,480
Limfadenopatija	5 (41,7)	8 (61,5)	0,320

* CA 19-9, karbohidratni antigen 19-9; DM, Diabetes mellitus; NP, nije primenljivo.

Kada je Evropski vodič primenjen na ispitanoj populaciji, 52 (76,5%, 52/68) pacijenata je imalo najmanje jednu apsolutnu indikaciju za resekciju, a kod 41 pacijenta (78,8%, 41/52) je potvrđena displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma (Tabela 6). Kod 47 od 64 (73,4%) pacijenata sa najmanje jednom relativnom indikacijom za resekciju potvrđena je displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma.

Među pacijentima sa IPMN-om pomoćnog kanala, 17 (68,0%) pacijenata je imalo najmanje jednu apsolutnom indikacijom za resekciju, a kod 11 pacijenata (44,0%) je potvrđena displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma (Tabela 7). Kod 12 od 24 (50,0%) pacijenata sa najmanje jednom relativnom indikacijom za resekciju potvrđena je displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma.

Primenom Fukuoka vodiča, kod 42 (61,8%, 42/68) pacijenta je zabeleženo prisustvo najmanje jednog obeležja visokog rizika kao indikacije za resekciju, a displazija visokog stepena/invazivni karcinom je potvrđena kod 34 (81,0%) pacijenta (Tabela 8). Svi pacijenti su imali bar jednu zabrinjavajuću karakteristiku prema Fukuoka smernicama . Od pacijenata sa IPMN-om pomoćnog kanala, 11 (44,0%) je imalo najmanje jednu indikaciju visokog rizika za resekciju, dok je kod 8 (72,7%) pacijenata potvrđena displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma (Tabela 9).

4.4. Dijagnostička tačnost Evropskih i Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a i IPMN-a pomoćnog kanala

Tabela 10. pokazuje mere dijagnostičke tačnosti Evropskog vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne apsolutne indikacije za resekciju iznosile su: 82,0%, 78,8%, 38,9% i 43,8%, redom. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne apsolutne indikacije za resekciju i jedne relativne indikacije iznosile su: 80,0%, 80,0%, 44,4% i 44,4%, redom. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne relativne indikacije za resekciju iznosile su: 95,9%, 73,4%, 5,6% i 33,3%, redom. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne apsolutne indikacije za resekciju ili jedne relativne indikacije iznosile su: 96,0%, 2,7%, 0,0% i 0,0%, redom. Takođe su prikazane mere dijagnostičke tačnosti povišenog nivoa seruma CA 19-9, pri čemu senzitivnost, PPV, specifičnost, NPV iznose: 72,9%, 94,6%, 88,9% i 55,2%, redom (Tabela 10).

Tabela 10. Mera dijagnostičke tačnosti Evropskog vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a

	IPMN (n = 68)			
	Senzitivnost	PPV	Specifičnost	NPV
Bar jedna apsolutna indikacija	82,0%	78,8%	38,9%	43,8%
Bar jedna apsolutna i jedna relativna indikacija	80,0%	80,0%	44,4%	44,4%
Bar jedna relativna indikacija	95,9%	73,4%	5,6%	33,3%
Bar jedna apsolutna ili jedna relativna indikacija	96,0%	72,7%	0,0%	0,0%
Povišen nivo seruma CA 19-9	72,9%	94,6%	88,9%	55,2%

Tabela 11 pokazuje mere dijagnostičke tačnosti Evropskog vodiča o indikacijama za resekciju u subpopulaciji pacijenata sa IPMN-om pomoćnog kanala. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne apsolutne indikacije za resekciju iznosile su: 84,6%, 64,7%, 50,0% i 75,0%, redom. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne apsolutne indikacije za resekciju i jedne relativne indikacije iznosile su: 84,6%, 64,7%, 50,0% i 75,0%, redom. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne relativne indikacije za resekciju iznosile su: 92,3%, 50,0%, 0,0% i 0,0%, redom. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jedne apsolutne indikacije za resekciju ili jedne relativne indikacije iznosile su: 92,3%, 50,0%, 0,0% i 0,0%, redom. Takođe su prikazane mere dijagnostičke tačnosti povišenog nivoa serumskog CA 19-9, pri čemu senzitivnost, PPV, specifičnost, NPV iznose: 74,5%, 94,6%, 89,5% i 58,6%, redom (Tabela 11).

Tabela 11. Mere dijagnostičke tačnosti Evropskog vodiča o indikacijama za resekciju u subpopulaciji pacijenata sa IPMN-om pomoćnog kanala

	IPMN pomoćnog kanala (n=25)			
	Senzitivnost	PPV	Specifičnost	NPV
Bar jedna apsolutna indikacija	84,6%	64,7%	50,0%	75,0%
Bar jedna apsolutna i jedna relativna indikacija	84,6%	64,7%	50,0%	75,0%
Bar jedna relativna indikacija	92,3%	50,0%	0,0%	0,0%
Bar jedna apsolutna ili jedna relativna indikacija	92,3%	50,0%	0,0%	0,0%
Povišen nivo seruma CA 19-9	58,3%	87,5%	91,7%	68,8%

Tabela 12 pokazuje mere dijagnostičke tačnosti Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jednog obeležja visokog rizika za resekciju iznosile su: 68,0%, 81,0%, 55,6% i 38,5%, respektivno. Senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV prisustva bar jednog obeležja visokog rizika za resekciju i jedne zabrinjavajuće karakteristike iznosile su: 68,0%, 81,0%, 55,6% i 38,5%, respektivno. Mere dijagnostičke tačnosti prisustva najmanje jedne zabrinjavajuće karakteristike nisu predstavljene, jer svi pacijenti imaju bar jednu zabrinjavajuću karakteristiku.

Tabela 12. Mere dijagnostičke tačnosti Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju IPMNa

	IPMN (n = 68)			
	Senzitivnost	PPV	Specifičnost	NPV
Bar jedno obeležje visokog rizika	68,0%	81,0%	55,6%	38,5%
Bar jedno obeležje visokog rizika i zabrinjavajuća karakteristika	68,0%	81,0%	55,6%	38,5%
Bar jedna zabrinjavajuća karakteristika	NP	NP	NP	NP
Bar jedno obeležje visokog rizika ili zabrinjavajuća karakteristika	NP	NP	NP	NP

NP, nije primenljivo

Tabela 13. pokazuje mere dijagnostičke tačnosti Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju u subpopulaciji pacijenata sa IPMN-a pomoćnog kanala. Senzitivnost, PPV, specifičnost, NPV i tačnost bar jednog obeležja visokog rizika za resekciju iznosile su: 61,5%, 72,7%, 75,0% i 64,3%, respektivno. Senzitivnost, PPV, specifičnost, NPV i tačnost bar jednog obeležja visokog rizika za resekciju i jedne zabrinjavajuće karakteristike iznosile su: 61,5% , 72,7%, 75,0% i 64,3%, respektivno. Mere dijagnostičke tačnosti prisustva najmanje jedne zabrinjavajuće karakteristike nisu predstavljene , jer svi pacijenti imaju bar jednu zabrinjavajuću karakteristiku.

Tabela 13. Mere dijagnostičke tačnosti Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a pomoćnog kanala u subpopulaciji pacijenata sa IPMN-om pomoćnog kanala.

	IPMN pomoćnog kanala (n = 25)			
	Senzitivnost	PPV	Specifičnost	NPV
Bar jedno obeležje visokog rizika	61,5%	72,7%	75,0%	64,3%
Bar jedno obeležje visokog rizika i zabrinjavajuća karakteristika	61,5%	72,7%	75,0%	64,3%
Bar jedna zabrinjavajuća karakteristika	NP	NP	NP	NP
Bar jedno obeležje visokog rizika ili zabrinjavajuća karakteristika	NP	NP	NP	NP

NP, nije primenljivo

4.5. Logistička regresiona analiza indikacija za resekciju u predikciji prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma kod IPMN-a

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi indikacija za resekciju prema kriterijumima Evropskih preporuka, kao značajni faktori prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma identifikovani su: prisustvo solidne mase, žutice i CA 19-9 > 37 U/mL (Tabela 14).

Tabela 14. Univarijantna logistička regresiona analiza indikacija za resekciju prema kriterijumima Evropskih preporuka u predikciji prisustva displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma kod IPMN-a

Varijabla	p	OR	95% interval poverenja za OR
Solidna masa	0,006	5,143	1,615 - 16,376
Žutica	0,186	1,571	1,188 - 14,406
CA 19-9 > 37 U/mL	< 0,001	21,538	4,340 - 106,883

Rezultati multivarijantne logističke regresione analize indikacija za resekciju prema kriterijumima Evropskih preporuka pokazali su da je CA 19-9 > 37 U/mL nezavisni faktor prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma (p < 0,001; OR = 21,5; 95% CI 4,3-106,9) (Tabela 15).

Tabela 15. Multivarijantna logistička regresiona analiza indikacija za resekciju prema kriterijumima Evropskih preporuka u predikciji prisustva displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma kod IPMN-a

Varijabla	p	OR	95% interval poverenja za OR
CA 19-9 >37 U/mL	<0,001	21,538	4,340 - 106,883

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi indikacija za resekciju prema Fukuoka kriterijumima, kao značajni faktori prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma identifikovani su prisustvo žutice i CA 19-9 > 37 U/mL (Tabela 16).

Tabela 16. Univarijantna logistička regresiona analiza indikacija za resekciju prema Fukuoka kriterijumima u predikciji prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma kod IPMN-a

Varijabla	p	OR	95% interval poverenja za OR
Žutica	0,013	4,833	1,392 - 16,787
Povišen CA 19-9	<0,001	52,417	6,296 - 436,379

Rezultati multivarijantne logističke regresije indikacija za resekciju prema Fukuoka kriterijumima (Tabela 17) pokazali su da je CA 19-9 > 37 U/mL značajan nezavisan faktor ($p < 0,001$; OR = 55,5; 95% CI 6,3-490,1), i da su opstruktivna žutica i CA 19-9 > 37 U/mL značajni prediktivni faktori prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma.

Tabela 17. Multivarijantna logistička regresiona analiza indikacija za resekciju prema Fukuoka kriterijumima u predikciji prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma kod IPMN-a

Varijabla	p	OR	95% interval poverenja za OR
Korak 1			
Povišen CA 19-9	< 0,001	52,417	6,296 - 436,379
Korak 2			
Žutica	0,036	5,203	1,112 - 24,339
Povišen CA 19-9	< 0,001	55,506	6,286 - 490,127

5. DISKUSIJA

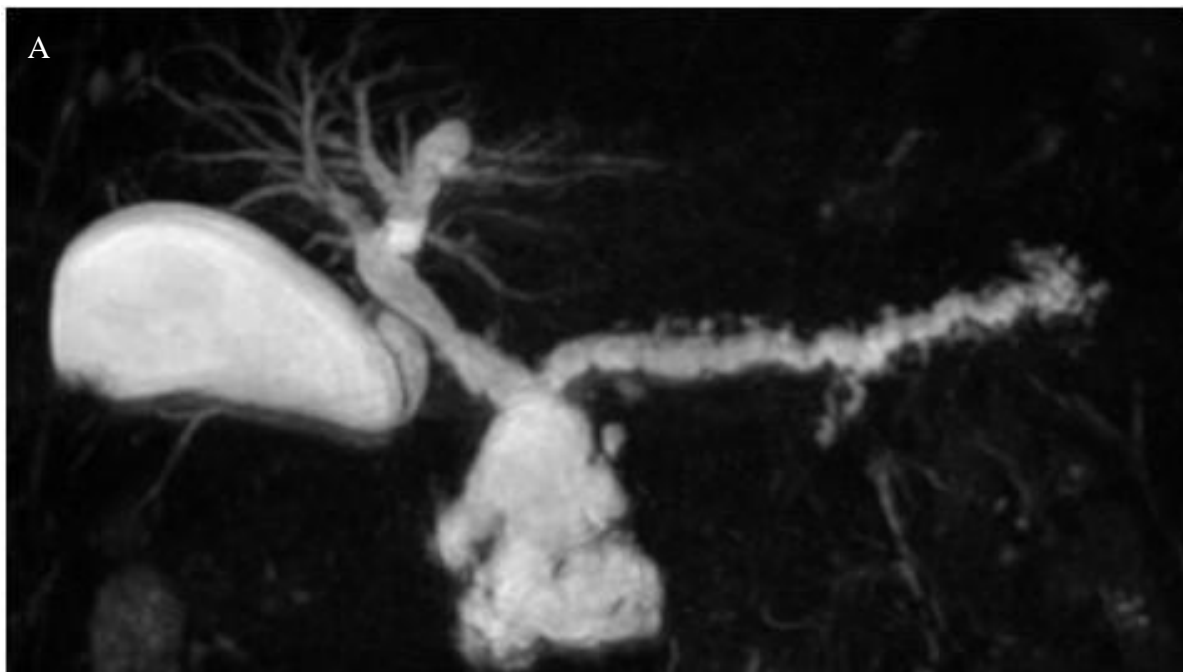
Bazirano na rezultatima ove studije može se zaključiti da su dijagnostičke mogućnosti novog Evropskog vodiča baziranog na dokazima i revidiranog Fukuoka vodiča za identifikovanje IPMN-a visokog stepena displazije/invazivni karcinom uporedljive. I apsolutne i relativne indikacije Evropskog vodiča za resekciju IPMN pokazale su statističku značajnu razliku između slučajeva niskog stepena displazije i slučajeva visokog stepena displazije/invazivnog karcinoma, pri čemu su se apsolutne indikacije pokazale superiornijim. Primenom kriterijuma koje definiše Fukuoka vodič, obeležja visokog rizika su se pokazali pouzdanijim nego zabrinjavajuće karakteristike pri identifikovanju slučajeva displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma. Povišeni serumski nivoi Ca 19-9 identifikovani su kao najznačajnija relativna indikacija za resekciju IPMN za sve tipove ovog kliničkog entiteta. Sledeći Evropski vodič zasnovan na dokazima set sledećih parametara se pouzdano može koristiti u predikciji potrebe za resekcijom IPMN: prisustvo solidne mase, prisustvo žutice i serumske vrednosti CA 19-9 više od 37 U/mL. Ukoliko se primene Fukuoka kriterijumu u ovom preposučenom setu se nalaze samo prisustvo žutice i povišene vrednosti serumske CA 19-9 (>37 U/mL). Rezultati ove doktorske disertacije ipak ukazuju da je neophodno i izvesno preispitivanje trenutnih vodiča kako bi se omogućilo tačnije predviđanje maligniteta u IPMN - u. Štaviše, treba razjasniti razlike u učestalosti maligniteta u zavisnosti od prisustva ili odsustva apsolutnih i relativnih indikacija u slučaju Evropskog vodiča odnosno zabrinjavajućih karakteristika ili obeležja visokog rizika u slučaju Fukuoka vodiča, a rezultate treba uvrstiti u buduće vodiče. Tako unapređeni vodiči imali bi izvesne dodatke, a ostaje pitanje da li je potrebno uključiti i nove indekse, poput nekih od diskutovanih novih biomarkera.

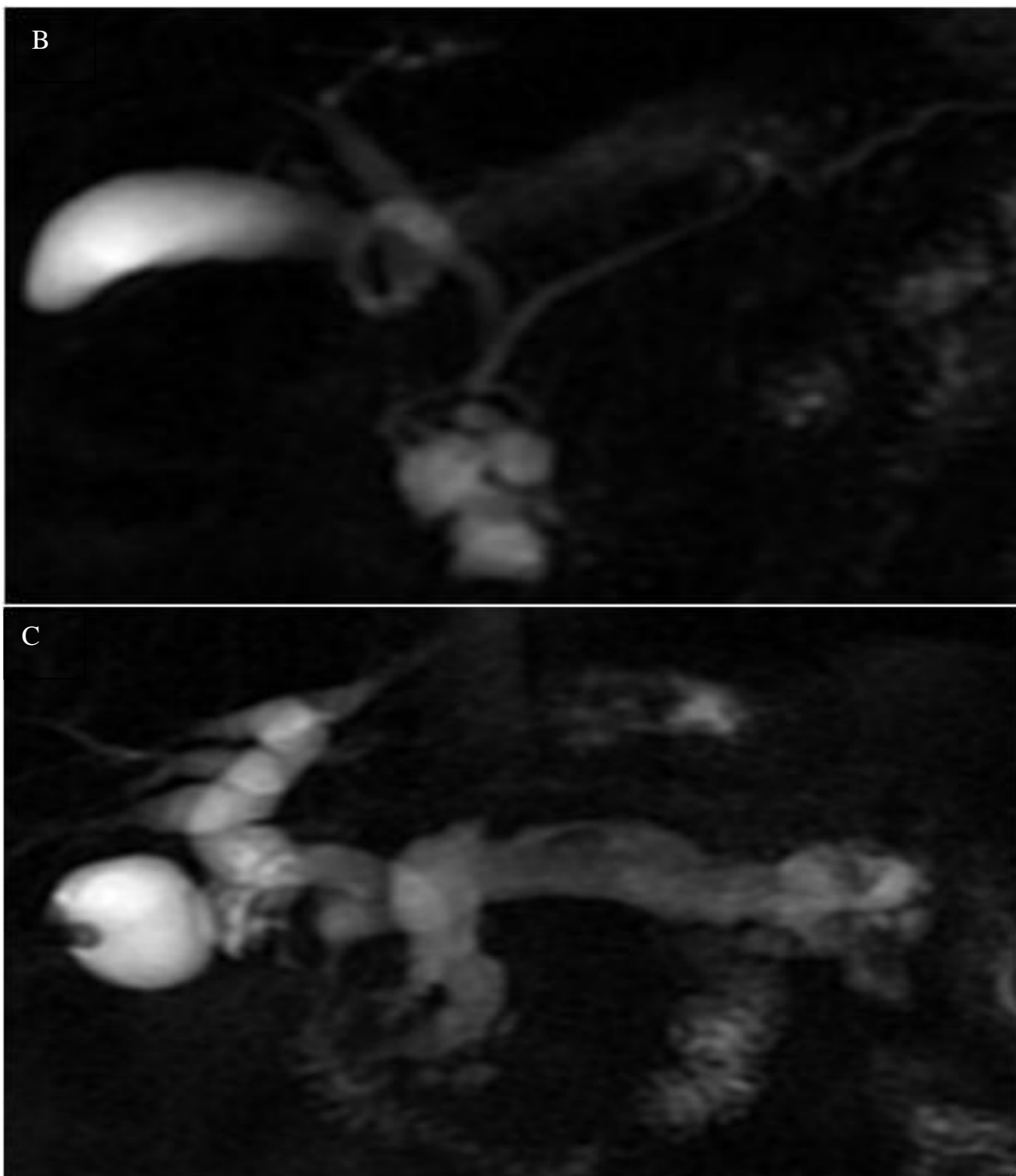
Tokom proteklih decenija saznanja o CNP entitetima znatno su unapređena. Poznavanje različitih karakteristika i morfoloških varijacija važno je da bi se došlo do tačne CNP dijagnoze, koja određuje strategiju lečenja i praćenja. Proces donošenja odluka o lečenju IPMN-a uvek predstavlja izazov (Casadei *i sar.*, 2018), budući da je hirurška intervencija jedini kauzalni tretman malignog IPMN. Stoga, za pacijente sa IPMN dijagnozom, uvek je potrebno pokušati predvideti rizik od maligne progresije, odabrati hiruršku proceduru u skladu sa lokacijom ciste i proceniti odnos korist/rizik za pankreatektomiju.

Zahvaljujući napretku u dijagnostičkim procedurama, CNP se sve češće dijagnostikuje kao usputni nalaz (de Jong *i sar.*, 2010). Tačna prevalenca različitih CNP međutim, nije poznata. Studije koje su se bavile procenom prevalencije asimptomatskog oblika CNP došle su do vrednosti od 2,2 – 2,6% uz korišćenje kompjuterske tomografije (Laffan *i sar.*, 2008; de Jong *i sar.*, 2010; Chang *i sar.*, 2016) odnosno od 14 do 45% uz snimanje MR (Laffan *i sar.*, 2008; Ip *i sar.*, 2011). Takođe, iste studije su pokazale da rizik od razvoje CNP raste sa godinama. Distribucija po starosti i polu ipak varira među vrstama CNP. Tako, SCN, koji čini 1-2% svih egzokrinih neoplazmi pankreasa, se najčešće dijagnostikuje u dobi od 50 do 70 godina, a incidencija je veća kod žena (70%) nego kod muškaraca (Hamilton and Aaltonen, 2000). Rezultati ove doktorske disertacije u skladu su sa navedenim epidemiološkim podacima. Naime, srednja starost pacijenata sa dijagnozom SCN iznosila je 60,71 godinu dok je procenat žena bio preko 80%. Sa druge strane, kada je u pitanju tip SPN, preovladavaju mladi pacijenti između 20 i 30 godina, što je takođe uočeno i u ovoj doktorskoj disertaciji, uz

veću incidencu među ženama. IPMN je prema podacima, najčešće dijagnostikovano kod pacijenata starosti oko 60 godina sa jednakom učestalošću kod žena i muškaraca, dok se MCN uglavnom dijagnostikuje u dobi 40-60 godina i to gotovo isključivo kod žena (Nilsson *i sar.*, 2016; Scholten *i sar.*, 2018). U ovoj studiji srednja starost pacijenata sa IPMN iznosila je 61 godinu dok je odnos žena i muškaraca bio gotovo ujednačen, MCN tip bio je dominantno vezan za ženske pacijentkinje (skoro 93%) i to srednje životne dobi. Može se zaključiti da je posmatrani uzorak pacijenata sa CNP u ovoj doktorskoj disertaciji pratio ustaljene epidemiološke obrasce.

Razlikovanje podtipova CNP-a u praksi može predstavljati izazov. Kada se na osnovu transabdominalnog ultrazvuka i CT pregleda postavi sumnja na PCN, prvi sledeći korak je izvođenje MRI/MRCP (Slika 12A,12B,12C). Ovom dijagnostičkom metodom, se razlikuje približno 40–95% CNP u poređenju sa 40–81% u slučaju kada se primenjuje CT (Del Chiaro *i sar.*, 2018). Literaturni podaci ukazuju da je većina IPMN lokalizovana je u glavi pankreasa (Furuta, Watanabe and Ikeda, 1992; Tanaka *i sar.*, 2006). Rezultati doktorske disertacije takođe ukazuju na ovu lokalizaciju u preko 60%. Među pacijentima sa dijagnozom IPMN najveći broj imao je MT-IPMN tip, čak 32, zatim 25 BD-IPMN tip i 11 MD-IPMN tip. Kod 68 pacijenata sa potvrđenu dijagnozu IPMN, utvrđeno je da učestalost slučajeva sa displazijom visokog stepena / invazivni karcinom iznosi 73,5%. Ove vrednosti su nešto više od onih zabeleženih u dostupnim podacima iz literature. Naime, studija koja je obuhvatila uzastopnih 230 pacijenata koji su operisani zbog IPMN otkrila je 33,5% pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivni karcinom (Han *i sar.*, 2016). Slično tome, u studiji sa 158 pacijenata, primećena je 32,3% učestalost displazijom visokog stepena / invazivni karcinom iznosi (Sperti *i sar.*, 2020). Međutim, visoka učestalost javljanja displazije visokog stepena / invazivnog karcinom prikazana u ovoj doktorskoj studiji, za IPMN entitet je unutar intervala navedenog u preglednom radu van Huijgevoort-a i saradnika, kao i starost prezentacije i posmatrana rodna raspodela (van Huijgevoort *i sar.*, 2019).





Slika 12. MRCP prikaz ispitanika sa MT-IPMN u okviru ove studije (A), BD-IPMN (B) i MD-IPMN (C)

IPMN predstavlja premaligni tip cistične neoplazmi pankreasa i zbog toga zahteva praćenje, a u nekim slučajevima i hiruršku resekciju. Međutim, diskusija o neophodnosti hirurške resekcije i dalje je jedan od najvećih hirurških izazova u današnje vreme. Ovaj tip cistične neoplazme pankreasa karakteriše bogata proizvodnja sluzi i različiti stepeni displazije i smatra se premalignom lezijom. Treba napomenuti da rizik od uznapredovale neoplazije kod resekovanih pacijenata sa IPMN-om ima srednju učestalost od 62%, što je najviše među ostalim cističnim neoplazmama pankreasa (Tanaka *i sar.*, 2006). Ipak, incidenca nastanka

pankreasnog duktalnog adenokarcinoma (PDAC) kod pacijenata sa IPMN -om je veća nego u opštoj populaciji, pri čemu je pri otkrivanju, PDAC često uznapredovao do neresektabilne napredne faze (Tada *i sar.*, 2006; Uehara *i sar.*, 2008).

Na bazi analize sprovedene u 48 zemalja sveta, procenjuje se da su incidenca i trend mortaliteta karcinoma pankreasa u porastu, naročito među ženskim polom i populacijom starijom od 50 godina, ali i među mlađim stanovništvom. Petogodišnja stopa preživljavanja iznosi 10% za 2020. godinu posmatrajući sve pacijente, dok je petogodišnja stopa preživljavanja za 11% pacijenata kojima se dijagnostifikuje bolest u ranom stadijumu takođe niska i iznosi svega 39% (American Cancer Society, 2021; Siegel *i sar.*, 2021). Glavni razlozi za lošu prognozu bolesti su činjenica da je bolest najčešće već uznapredovala prilikom postavljanja dijagnoze, zatim visok rizik od razvoja udaljenih metastaza (koji su generalno otporni na većinu hemoterapeutskih sredstava) i odsustvo dovoljno efikasnih strategija lečenja. Većina slučajeva karcinoma pankreasa (93%) razvija se u egzokrinom tkivu pankreasa, a među ovim tipom najznačajniji je PDAC koji čini čak 85% svih kancera pankreasa (Ryan, Hong and Bardeesy, 2014), iako tkivo iz koga ovaj karcinom nastaje, pankreasni duktalni epitel, čini manje od 10% ukupnog pankreasa. Progresija karcinoma kombinacija je aktivacije onkogeni i inaktivacije tumor supresorskih gena. Tako je utvrđeno da PDAC razvoj podrazumeva izvesne mutacije: mutacija GTP-aze Kras (KRAS) onkogeni i mutacija tumor supresorskih gena, ciklidiin-zavisnog inhibitora kinaze 2A (CDKN2A), tumorskog proteina p53 (TP53), SMAD4 (Wood and Hruban, 2012; Vogelstein *i sar.*, 2013). Takođe, sve više podataka ukazuje na epigenetske promene poput metilacije DNK, acetilacije histone ili promene ekspresije miRNK poput utišavanja tumor supresor gena p16 koji se smatra genetskim znakom karcinoma pankreasa (Neureiter *i sar.*, 2014; Mortoglou *i sar.*, 2021). Molekularni putevi koji aktiviraju nastanak oksidativnog stresa takođe mogu imati ulogu u razvoju karcinoma pankreasa (Martinez-Useros *i sar.*, 2017). Oksidativno oštećenje lipida može voditi do transformacije proteina, lipida ili DNK u toksične i mutagene metabolite koji menjaju ćelijsku homeostazu. Iako je transformacija u neoplastične fenotipove na koncu vezana za genetske izmene, produkcija reaktivnih kiseoničnih vrsta svakako ima ulogu u razvoju karcinoma i omogućava tumorskim ćelijama da steknu osobine invazivnih i agresivnih fenotipova. Tokom razvoja i progresije pankreasnog duktalnog adenokarcinoma, onkogeni KRas izazivaju metaboličke promene koje vode do povećanog nastanka reaktivnih kiseoničnih vrsta do nivoa u kojem izazivaju onkogenu transformaciju i progresiju tumora (Storz, 2017). Uloga eksozoma u nastanku karcinoma pankreasa takođe dobija sve više naučnih potvrda. Ove ekstracelularne vezikule nastaju u procesu endocitoze i bivaju otpuštene u procesu egzocitoze, značajan su medijator intracelularne komunikacije (Costa-Silva *i sar.*, 2015). Eksozomi promovišu proliferaciju ćelija karcinoma isporučujući ćelijama karcinoma specifične proteine, miRNK, citokine i adhezivne molekule čime doprinose inicijaciji karcinoma, progresiji i nastanku metastaza (Zhang *i sar.*, 2015). Istraživanja su pokazala da isporuka izvesnih molekula poput miRNK pankreasnim ćelijama od strane eksozoma može doprineti proliferaciji, mitigaciji i ekspresiji specifičnih gena u ovim ćelijama (Takikawa *i sar.*, 2017). Čak se ukazuje i na potencijalnu mogućnost upotrebe eksozoma kao dijagnostičkih biomarkera te mogućoj upotrebi i u kliničkom tretmanu karcinoma pankreasa (Yan, Fu and Ming, 2018). Identifikacija populacije pod visokim rizikom i odgovarajućih mera za osobe sa povišenim rizikom od razvoja karcinoma pankreasa još je jedan vid strategije prevencije ovog tipa karcinoma. Imajući u vidu da promenljivi faktori rizika za razvoj karcinoma pankreasa mogu podići rizik od nastanka karcinoma pankreasa čak 132 puta (Becker *i sar.*, 2014), ovakvoj strategiji sigurno treba ozbiljno pristupiti. Hronični pankreatitis tako izaziva 4% porast u kumulativnom riziku od razvoja karcinoma pankreasa (Lowenfels *i sar.*, 1997), dalje DM (Chari *i sar.*, 2008), i neke infektivne bolesti koje nastaju kao posledica zaraze *Helicobacter pylori*, Hepatitis B virusa ili HIV virusa (Maisonneuve and Lowenfels, 2015) takođe

povećavaju rizik od nastanka karcinoma. Najznačajniji negentski (promenljivi) faktori rizika iz životne sredine su inhalacija duvanskog dima, ekspozicija mutagenih nitrozaminima, hlorovanim ugljovodonicima, te toksičnim metalima poput kadmijuma, arsena i nikla (Barone *i sar.*, 2016; Buha *i sar.*, 2017; Djordjevic *i sar.*, 2019; Wallace *i sar.*, 2020). Dalje studije u ovoj oblasti trebalo bi da doprinesu boljem definisanju preventivnih mera kao i poboljšanju dijagnostičkih i terapijskih tretmana ove bolesti. Razumevanje bioloških mehanizama koji se nalaze iza maligne progresije IPMN trebalo bi da pomognu u identifikovanju pacijenata za koje bi najbolji izbor ipak bila resekcija celog pankreasa (Sereni *i sar.*, 2019).

Iako se IPMN prvobitno smatrao benignim mucinoznim cističnim tumorom, danas se zna da ima maligni potencijal da postane invazivni karcinom kod sve tri vrste makroskopskih morfologija (Tanaka *i sar.*, 2006). Srednja učestalost maligniteta kod MD-IPMN je približno 60-100%, dok je kod BD-IPMN približno 25% (Tanaka *i sar.*, 2012). Kada je u pitanju odnos tipa IPMN i učestalosti nastanka maligniteta, nedavni revijalni rad Scholten *i sar.* (Scholten *i sar.*, 2018) ukazao je da IPMN bočne grane ima manji rizik (2–25%) maligniteta, naročito u poređenju sa 33–60% rizika od MD-IPMN i IPMN mešovito tipa utvrđenog u različitim hirurškim serijama. Prospektivna studija sprovedena na 319 pacijenata koji su bili podvrgnuti resekciji neinvazivnog ili mikroinvazivnog IPMN (≤ 10 mm invazivne komponente) pokazala je da je 22% praćenih pacijenata imalo regresiju nakon resekcije neinvazivnog ili mikroinvazivnog IPMN, pri čemu se u 16% progresija radilo o invazivnoj bolesti (Al Efishat *i sar.*, 2018).

Studija rađena u okviru ove doktorske disertacije ukazuje na gotovo 73% učestalost maligniteta kod MD-IPMN, dok je procenat maligniteta kod BD-IPMN viši u odnosu na navedene podatke (52%). Procenjuje se da je potrebno od 5 do 7 godina za napredovanje do invazivne faze MD-IPMN, iako tačni podaci o vremenu i incidenci maligne progresije, ipak još uvek još nisu utvrđeni (Tanaka *i sar.*, 2012). Uz niz raspoloživih modaliteta snimanja visoke rezolucije, danas je moguće češće slučajno dijagnostikovati asimptomatske pacijenti sa IPMN-om i tokom izvođenja pregleda koji imaju neki drugi cilj (Grützmann *i sar.*, 2010). Stoga, tačna dijagnoza, rano otkrivanje i definisanje rizika od malignog potencijala IPMN -a, posebno BD-IPMN zbog poteškoća u dijagnozi, presudno je za odluku o hirurškom tretmanu. Poznavanje nivoa, obrazaca i prediktora progresije predstavlja izuzetnu pomoć kliničarima pri donošenju odluke o praćenju pacijenata. Naravno, još značajniju ulogu u odluci imaju definisane smernice u trenutno važećim vodičima.

Prve međunarodne smernice za lečenje IPMN tipom neoplazmi, poznate kao Sendai vodič, uspostavljene su 2006. godine (Tanaka *i sar.*, 2006) i podrazumevale su hiruršku resekciju ako je identifikovan jedan od obeležja visokog rizika: veličina ciste > 3 cm, prošireni glavni kanal pankreasa > 10 mm i / ili prisustvo pridružene čvrste komponente cistama. Ako je bilo koji od ovih kriterijuma zadovoljen, pacijenti se upućuju na EUS, kao što je opisano i sledećim Fukuoka vodičem iz 2012 (Tanaka *i sar.*, 2012). Manje revizije međunarodnih smernica za upravljanje IPMN-om pankreasa objavljene su 2017. godine kako bi se dalje precizirali koraci, naročito kada je u pitanju BD-IPMN-a (Tanaka *i sar.*, 2017). Prema revidiranom Fukuoka vodiču, pojava zidnih nodusa sa dijametrom većim od 5 mm trenutno se smatra najznačajnijim faktorom za predviđanje maligne progresije IPMN-a. Prema AGA vodiču objavljenom 2015. godine, cistične lezije sa najmanje dve visoko rizične karakteristike treba pratiti uz pomoć EUS-a, dok ostale slučajeve treba da prati manje invazivna tehnika MRI. Poredeći pomenute vodiče, uočava se da Sendai kriterijumi preporučuju hiruršku resekciju većine BD-IPMN veličine ciste veće od 3 cm, čak i bez prisustva zidnih nodusa, atipije u cisti ili prisustva simptoma, dok je konzervativno lečenje predloženo za asimptomatske, BD-IPMN manje od 3 cm. Fukuoka kriterijumi pak, preporučuju hiruršku resekciju BD-IPMN iako se BD-

IPMN povezan sa relativno nižim rizikom od maligniteta. Ipak, rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na veći procenat maligne progresije BD-IPMN te podržavaju navedene kriterijume. Koncept "raslojavanja" indikacija za primenu hirurške resekcije za pacijente sa IPMN prvi put je razmatran u Fukuoka vodiču, i to na osnovu prethodne studije koja je revalorizovala Sendai vodič (Nguyen *i sar.*, 2015). Definicija obeležja visokog rizika kao i zabrinjavajućih karakteristika nije se promenila ni u najnovijem vodiču iz 2017. godine dok su manje revizije pretrpele vrednosti koje se odnose na veličinu povećanog zidnog nodusa, nivo CA 19-9 u serumu i stopu rasta ciste. Čini se da je koncept ovog revidiranog vodiča usmeren ka mogućnosti što uspešnijeg identifikovanja maligniteta u IPMN-u. U međuvremenu, AGA vodič ide ka manje agresivnom hirurškom lečenju BD-IPMN uz isplativije praćenje i/ili lečenje. Čini se da se pozadina koncepta AGA vodiča promenila da bi se veći naglasak stavio na nadzor. U poređenju sa revidiranim Fukuoka vodičem iz 2017. godine (Tanaka *i sar.*, 2017) i Evropskim vodičem baziranim na dokazima iz 2018. godine (Del Chiaro *i sar.*, 2018), AGA vodič iz 2015. godine je nešto konvencionalniji i preporučuje resekciju za slučajeve IPMN, ali samo u prisustvu zidnih nodusa ili citologije pozitivne na malignitet (Vege *i sar.*, 2015). Kao što je navedeno u nedavnom pregledu van Huijgevoort-a i saradnika (van Huijgevoort *i sar.*, 2019), uz AGA vodič manji broj pacijenata biva podvrgnut nepotrebnim operacijama, ali je istovremeno rizik od neidentifikovanja pacijenata sa naprednom neoplazmom prema ovom vodiču relativno visok. Stoga su u ovoj doktorskoj disertaciji praćene dijagnostičke performanse revidiranog Fukuoka vodiča iz 2017. godine i Evropskog vodiča za upravljanjem IPMN-om iz 2018. godine.

Evropski vodič koji se zasniva na dokazima preporučuje praćenje pacijenata koji su sposobni za operaciju, ali nemaju indikaciju za hitno sprovođenje procedure, dok za pacijente koji su bez obzira na prisustvo komorbiditeta sposobni za operaciju, preporučuje intenzivnije praćenje u prisustvu čak i samo jedne relativne indikacije za operaciju. Ako pacijent sa značajnim komorbiditetima ima dve ili više relativne indikacije, preporučuje se operacije (Del Chiaro *i sar.*, 2018). Studija sprovedena u okviru ove doktorske disertacije pokazala je da je među apsolutnim indikacijama, prisustvo žutice i solidne mase statistički značajno povezano sa malignitetom odnosno da se ova dva parametra mogu smatrati prediktorima IPMN sa displazijom visokog stepena/invazivni karcinom. Ove opservacije u saglasnosti su sa podacima iz literature (Buscail *i sar.*, 2019; Pisano *i sar.*, 2020; Sperti *i sar.*, 2020). Iako relativno novi kriterijumi primenjeni za lečenje IPMN-a navedeni kao relativna indikacija za resekciju prema Evropskom vodiču, ovom doktorskom disertacijom su potvrđeni povećani serumski nivoi CA 19-9 kao prediktori displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma. U studiji koju su Buscail *i sar.* sprovedeli na 124 pacijenata (srednja starost pacijenata 65 godina) koji su podvrgnuti hirurškoj proceduri utvrđeno je prisustvo maligniteta kod 62 pacijenta odnosno 50%. Žutica, te relativne indikacije, dijametar ciste jednak ili veći od 4 cm i dilatacija pankreasnog kanala veličine između 5 i 9.9 mm odnosno veća od 10 mm (apsolutna indikacija) identifikovani su kao statistički značajno povezani sa malignitetom, odnosno kao dobri prediktori razvoja maligniteta kod IPMN (Buscail *i sar.*, 2019). U studiji koju su sprovedeli Jan *i saradnici* (2020) žutica, uznapredovali zidni nodus od apsolutnih indikacija odnosno dijametar ciste veći od 40 mm, povišeni serumski nivoi CA 19-9, nastanak DM i dilatacija glavnog pankreasnog kanala (relativne indikacije) dovedene su u vezu sa visokim stepenom displazije odnosno invazivnim karcinomom. Parametar CA 19-9 je generalno prihvaćen kao prognostički faktor kod pacijenata sa karcinomom pankreasa (E. Poruk *i sar.*, 2013; Han *i sar.*, 2016), ali je njegova vrednost u prognozi IPMN nedavno je otkrivena. Tako je značaj ovog parametra kao prediktivnog faktora u lečenju IPMN takođe ispitan i u preglednom radu Heckler *i saradnika* (Heckler *i sar.*, 2018). U ovoj meta analizi koja je uključila pacijente sa BD-IPMN, MD-IPMN i MT-IPMN, fokus je bio na studijama koje su prikazale senzitivnost i specifičnost individualnih indikacija za resekciju, bilo apsolutnih, bilo relativnih. Analizom je

prednost data žutici s obzirom na najvišu izračunatu pozitivnu prediktivnu vrednost od 82%, te parametru CA 19-9. Ipak, ova meta studija zaključuje da nijedna od indikacija, kao ni njihovo odsustvo, ne može dovoljno dobro predvideti ili isključiti prisustvo maligniteta, te navodi neke od parametara, poput pomenute žutice, za koje je utvrđeno da imaju visoku specifičnost, ali ipak nedovoljnu senzitivnost. Studija sprovedena u okviru ove doktorske disertacije preporučuje CA 19-9 kao koristan dodatak za lečenje IPMN-a i ističe njegov značaj u smislu relativne indikacije za resekciju prema preporuci Evropskog vodiča. Upravo je korišćenje laboratorijskih parametara, poput nivoa CA 19-9 u serumu, kao indikacije za resekciju, jedna od glavnih razlika između Evropskih i drugih vodiča u upotrebi. Upotrebom univarijatne logističke regresione analize, kao značajni faktori prisustva displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma identifikovani su solidna masa, žutica, i vrednosti CA 19-9 iznad 37 U/mL, dok rezultati multivarijante logističke regresione analize ukazuju na vrednost CA 19-9 kao nezavisnog faktora displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma. U studiji koja se bavila ispitivanjem prediktivnih parametara progresije kod 503 pacijenta sa dijagnozom IPMN, njih 70 je označeno kao visoko-rizični za razvoj maligniteta na bazi prisustva komorbiditeta i rane/granične dilatacije glavnog pankreasnog kanala (Nakeeb *i sar.*, 2014). Faktori među kojima je i povišen CA 19-9, povišeni nivoi alkalne fosfataze, difuzna dilatacija, kao i povećanje dijametra glavnog pankreasnog kanala, te odsustvo dodatnih pankreasnih cisti identifikovani su kao prediktori invazivnosti sa 98% tačnosti u predviđanju progresije.

Iako rezultati ove doktorske studije nisu identifikovali nastanak DM kao faktor koji ukazuje na nastanak maligne progresije, rezultati drugih studija govore suprotno (Pannala *i sar.*, 2009). Naime, oko 85% pacijenata sa dijagnozom karcinoma pankreasa imaju poremećaj nivoa glukoze u krvi ili DM ukazujući da bi ovo mogao biti univerzalni marker maligne progresije u ranim fazama bolesti. Retrospektivna studija na 89 pacijenata pokazala je da pacijenti koji imaju visok rizik od razvijanja adenokarcinoma pankreasa imaju više nivoe hemoglobina A1c (Bar-Mashiah *i sar.*, 2020). Ipak, treba napomenuti da i rezultati studije sprovede u okviru ove doktorske disertacije ukazuju na trend rasta pacijenata sa DM u grupi koja je imala displaziju visokog stepena/invazivni karcinom (10%) u odnosu na grupu sa displazijama niskog stepena (5%).

Kada je u pitanju Fukuoka vodič, bar jedno obeležje visokog rizika identifikovano je kod gotovo 45% bolesnika za koje je kasnije utvrđena displazija niskog stepena, dok je taj procenat bio nešto viši u grupi sa potvrđenim displazijama visokog stepena odnosno invazivnim karcinomom. Ipak, nije uočena statistički značajna razlika između ove dve vrednosti. Revidirani Fukuoka vodič opisuje tri faktora kao obeležja visokog rizika i apsolutne indikacije za hiruršku resekciju (Tanaka *i sar.*, 2017). S druge strane, prisustvo zabrinjavajućih karakteristika smatra se indikacijom za EUS. U odnosu na vodič iz 2006, Fukuoka vodič iz 2012, imaju nešto bolju specifičnost, ali ne i senzitivnost. Studija rađena u okviru ove doktorske disertacije ukazuje na višu senzitivnost u odnosu na specifičnost (68% odnosno 55,6%). Smatra se da je izbacivanje kriterijuma kao što su prisustvo simptoma, citološki nalaz pankreasnog soka, omogućilo mnogim pacijentima sa simptomima ili prisustvom povišenih CEA nivoa u soku pankreasa da budu kandidati za praćenje, a ne operaciju što je uticalo na senzitivnost (Ohtsuka *i sar.*, 2014; Han *i sar.*, 2016). Takođe, studija rađena u okviru ove doktorske disertacije je pokazala da PPV za najmanje jedno prisutno obeležje visokog rizika bio 81% za sve slučajeve IPMN-a i 72,7% za BD-IPMN, zadržavajući lažno pozitivnu stopu ispod 30%. Suprotno tome, stopa lažno negativnih bila je veća, posebno kada su proučavani svi slučajevi IPMN-a (čak 75%). Takođe je utvrđeno da su obeležja visokog rizika sposobna da identifikuju pacijente sa displazijom visokog stepena/invazivnim karcinomom, posebno u grupi BD-IPMN. Među ovim parametrima, prisustvo opstruktivne žutice povezano je sa

statistički većim brojem slučajeva sa displazijom visokog stepena / invazivni karcinom dijagnozom među svim slučajevima IPMN-a. Značaj upravo ovog parametra prikazan je u studiji sprovedenoj na 230 pacijenata sa IPMN koji su imali hiruršku resekciju (Han *i sar.*, 2016) koja opstruktivnu žuticu zajedno sa bolom u stomaku i dijametrom glavnog pankreasnog kanala većim od 10 mm identifikuje kao kliničke varijable koje mogu predvideti malignitet. Sa druge strane, učinak zabrinjavajućih karakteristika kao parametara u identifikovanju displazije visokog stepena / invazivni karcinom nije mogao da se proceni u ovoj doktorskoj disertaciji budući da su svi pacijenti imali bar jednu zabrinjavajuću karakteristiku. Međutim, povišeni CA 19-9 nivoi su još jednom identifikovani kao nezavisni parametar invazivnog IPMN-a kod svih pacijenata sa IPMN-om, kao i kod onih sa BD-IPMN-om. To je u skladu sa drugim studijama koje identifikuju veličinu ciste iznad 3 cm, prisustvo zidnih nodusa, CA 19-9 viši od 37 U/mL, godine starosti i pol kao parametre koji ispoljavaju statističku značajnu prediktivnu sposobnost za malignitet (Jang *i sar.*, 2014; Ohtsuka *i sar.*, 2014). Upotrebom logističke regresione analize kao značajni faktori prisustva displazije visokog stepena/invazivnog karcinoma u ovoj doktorskoj disertaciji, identifikovani su prisustvo žutice i povišeni nivoi CA 19-9.

Kod pacijenata kojima je dijagnostifikovan BD-IPMN u odsustvu bilo kakvih zabrinjavajućih karakteristika, koje jasno definišu svaki od pomenutih vodiča, preporučuje se praćenje budući da je u takvim slučajevima incidenca maligne progresije između 2 i 8 % (Kawakubo *i sar.*, 2011; Vege *i sar.*, 2015; Kleeff *i sar.*, 2016; Stark *i sar.*, 2016; Tanaka *i sar.*, 2017; Del Chiaro *i sar.*, 2018; Boraschi *i sar.*, 2020). Ipak uočavaju se neke razlike u dužini praćenja, kao i periodima u okviru kojih se vrši praćenje, a pri prvom uočavanju pomenutih zabrinjavajućih karakteristika potrebno je u tretman uvesti hiruršku resekciju (Oyama *i sar.*, 2020). AGA vodič indikuje prestanak praćenja nakon što nakon 5 godina praćenja nema indicija o promenama ili su te uočene promene minimalne (Scheiman, Hwang and Moayyedi, 2015; Vege *i sar.*, 2015). Sa druge strane, Evropski vodič ukazuju na neophodnost dužeg praćenja ovih pacijenata (Del Chiaro *i sar.*, 2018). Literaturni podaci ukazuju na nedostatak podataka o dugoročnom praćenju pacijenata sa dijagnozom BD-IPMN u velikim populacionim studijama (Oyama *i sar.*, 2020). Nedavna studija je na primer pokazala da se ni za jednog pacijenta sa dijagnozom BD-IPMN ne može reći da ima nulti rizik od razvoja karcinoma (Marchegiani *i sar.*, 2019). Stoga je vođenje ovog tipa IPMN naročito značajno te je u okviru ove doktorske disertacije posebna pažnja data ovom podtipu kako bi se utvrdilo koliko radiološki nalaz kao i praćenje drugih karakteristika koje definišu Evropski odnosno Fukuoka vodič može predvideti nastanak maligniteta.

Među 25 pacijenata kojima je dijagnostikovano BD-IPMN, 11 (84,6%) od 13 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom displazije visokog stepena odnosno invazivnog karcinoma imalo je makar jednu apsolutnu indikaciju prema Evropskom vodiču dok je ovaj procenat bio i veći (92,3%) kada je u pitanju prisustvo najmanje jedne relativne indikacije. Takođe nijednom od pacijenata koji nije ispunio kriterijume za resekciju nije kasnije bilo utvrđeno prisustvo displazije visokog stepena ili invazivnog karcinoma. Time je ovom doktorskom disertacijom ukazano na 0% stopu propuštanja ovakvih slučajeva kada se prate Evropski vodič. Ovaj nalaz u skladu je sa visokom senzitivnošću najmanje jedne apsolutne ili relativne indikacije za resekciju prema ovom vodiču. Visoku senzitivnost vodiča takođe su primetili u studiji Jan i saradnici (Jan *i sar.*, 2020). U ovoj studiji izvršena je retrospektivna analiza i pregledano je 158 uzastopnih pacijenata kojima je u Nacionalnoj tajvanskoj bolnici postavljena IPMN dijagnoza u periodu između januara 1994. i decembra 2016. godine. Pomenuta studija pokazala je da pri primeni Evropskog vodiča, u tri od 33 pacijenta za koje je preporučen konzervativni pristup (nije utvrđeno prisustvo nijedne apsolutne, niti relativne indikacije) je verifikovano prisustvo displazije visokog stepena odnosno invazivnog karcinoma. Ova tri

propuštena slučaja bili su mlađi pacijenti (53, 51, odnosno 52 godine) koji su imali BD-IPMN sa veličinom ciste prečnika više od 2 cm, te je prema preporukama Fukuoka vodiča izvršena hirurška resekcija. Poslednja dva pacijenta su imala cistu veću od 2 cm, ali manju od 3 cm u prečniku, što je ukazalo da čak i male ciste mogu ukazivati na invazivni karcinom. Slično, rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na odsustvo statistički značajne razlike između prisustva ciste veličine iznad 3 cm kod pacijenata sa displazijom niskog i visokog stepena odnosno invazivnog karcinoma. Ovi rezultati mogu dovesti u pitanje validnost ovog parametra koji predstavlja zabrinjavajuću karakteristiku prema Fukuoka vodiču, pri proceni neophodnosti hirurške resekcije. Ipak, ove dobijene rezultate treba tumačiti sa oprezom budući da je nedavna studija u kojoj je urađena revizija prospektivne baze sa 563 pacijenta sa dijagnozom BD-IPMN ukazala da je rizik od razvoja displazije visokog stepena pri prisustvu cisti u dijametru većih od 3 cm bila 6,5%, ali kada je granica podignuta iznad 3 cm, identifikovani rizik iznosio je 8,8%, te je savetovan oprez pri prisustvu većih cisti, čak i u odsustvu zabrinjavajućih karakteristika (Sahora *i sar.*, 2013). U retrospektivnoj analizi 1369 pacijenata sa BD-IPMN iz Nacionalne univerzitetske bolnice u Seulu u Koreji za period 2001-2016, utvrđeno je da je većina cista indolentna, ali neke su brzo rasle i napredovale ukazujući na potrebu individualizovanih protokola za praćenje ovih pacijenata (Han *i sar.*, 2018). Sa druge strane, studija urađena u okviru ove doktorske disertacije identifikuje povišen serumski nivo CA 19-9 kao statistički značajan prediktor maligniteta. U studiji koja je obuhvatila 350 pacijenata sa BD-IPMN dijagnozom, multipla logistička regresija identifikovala je dijametar glavnog pankreasnog kanala iznad 5 mm, prisustvo zidnih nodusa i vrednosti CA 19-9 iznad 37 jedinica/mL kao nezavisne faktore za predviđanje maligniteta BD-IPMN, te istakla neophodnost primene svojevrsnog „skrojenog“ pristupa pri vođenju ovih pacijenata (Jang *i sar.*, 2014).

Već pomenuta studija Jan i saradnika (Jan *i sar.*, 2020) otkriva lažno pozitivnu stopu hirurške resekcije pri korišćenju Evropskog vodiča od 58,3% kod pacijenata sa resekcijom BD-IPMN, dok je lažno negativna stopa bila 10%. Izračunate lažno pozitivne odnosno lažno negativne stope u okviru ove doktorske disertacije iznose 50%, odnosno 0%. Može se zaključiti da, iako Evropski vodič daje manje rigorozne kriterijume od ostalih vodiča namenjenih lečenju IPMN-a, suviše radikalno, kao i prerano započinjanje lečenja pacijenata sa ovim tipom CNP-a je čak i tada teško izbeći. S druge strane, nedavna prospektivna kohortna studija izvedena na 128 pacijenata sa IPMN-om istakla je važnost vremena praćenja ne samo u smislu progresije ciste, već i u pogledu promena u opštem stanju pacijenata zbog kog tokom vremena nisu bili kandidati za hirurško lečenje. Međutim, jedna od studija je pokazala da je praćenje BD-IPMN prema Evropskom vodiču izvodljiv (Vaalavuo *i sar.*, 2020). Primena MR tokom praćenja pacijenata sa dijagnozom BD-IPMN je standard prema Evropskom vodiču. Magnetna rezonanca je svakako najbolja opcija za praćenje imajući u vidu preciznost, čak iako dugo traje i relativno je skup dijagnostički modalitet. Preporučuje se da MR protokol uključi ceo pankreas tokom praćenja zbog povišenog rizika od nastanka novog karcinoma u celom glandularnom parenhimu.

Postoje i predlozi drugih parametara koji mogu biti uključeni u svrhe predikcije. Tako, je pokazano da DART-1 (eng. *Dutch-American Risk stratification Tool*) alat uspešno identifikuje pankreasne lezije niskog rizika za razvoj zabrinjavajućih karakteristika ili visokorizičnih obeležja (Overbeek *i sar.*, 2019). Naime, u ovu studiju bili su uključeni 875 pacijenta sa dijagnozom IPMN pomoćne grane bez prisutnih zabrinjavajućih karakteristika ili obeležja visokog rizika i praćeni su duže od 12 meseci. Nakon 50 meseci, 13% pacijenata razvilo je zabrinjavajuće karakteristike ili obeležja visokog rizika, a konačni model uključio je veličinu ciste, multifokalnost ciste, pušački status, pozitivnu istoriju akutnog pankreatitisa, i pozitivnu istoriju ekstrapankreasnih maligniteta (Overbeek *i sar.*, 2019). Interesantno je primetiti

pušački status među faktorima koji doprinose progresiji IPMN u malignu formu. Može se zaključiti da faktori sredine mogu da imaju ulogu u malignoj progresiji ovog tipa cisti, te da bi pri praćenju ovih pacijenata trebalo posvetiti pažnju i njihovom stilu života i izloženostima iz radne i životne sredine.

U studiji koju su sproveli Boraschi i saradnici na 69 pacijenata sa BD-IPMN bez utvrđenog rizika u vreme postavljanja dijagnoze, 13 pacijenata odnosno 19% razvilo je zabrinjavajuće karakteristike i/ili obeležja visokog rizika (Boraschi *i sar.*, 2020). Autori studije utvrdili su da, iako je rizik od nastanka karcinoma pankreasa nizak kod ovih pacijenata, i dalje je prisutan do kraja života što uslovljala dugoročno praćenje ovih pacijenata. Ova doktorska disertacija ne obuhvata rezultate praćenja pacijenata nakon dijagnoze BD-IPMN, ali svakako ukazuje na neophodnost iste u slučaju kada se ne spovede hirurška intervencija, imajući u vidu broj slučajeva u kojima je identifikovano prisustvo displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma u pacijenata sa ovom dijagnozom. Naime, u studiju su uključeni i pacijenti koji su prema vodiču imali relativno mali rizik od maligne progresije, ali su podvrgnuti pankreatektomiji. Bez obzira na postojeće vodiče, odluka o praćenju pacijenata umesto hirurške intervencije i dalje je upitna, imajući u vidu neke od nedostataka dugoročnog praćenja ovakvih pacijenata kao što su rizik od propuštanja razvoja maligniteta, neugodnost koju sa sobom nosi obaveza stalnih poseta bolnicama u relativno malim intervalima, kao i visoki troškovi pregleda. Relativno veliki broj pacijenata sa IPMN dijagnozom koji zahtevaju praćenje vezan je za visoke troškove ovakve strategije. AGA vodič predložio je 2015. godine prekid praćenja nakon 5 godina za pacijente sa pankreasnim cistama, uključujući i IPMN, koje nisu pokazale značajne promene (Vege *i sar.*, 2015). Međutim, u kohorti koja je obuhvatila 144 pacijenata sa dijagnozom niskorizičnog BD-IPMN, kod pacijenata koji su praćeni minimalno 5 godina, otkriven je nastanak displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma kod 18% pacijenata (Crippa, Pezzilli, *i sar.*, 2017), dok je u studiji Pergolini *i sar.* taj procenat bio 22% pri praćenju dužem od 5 godina (Pergolini *i sar.*, 2017). Evidentno je da prekid praćenja treba primeniti selektivno, na primer svim pacijentima koji više nisu sposobni za operaciju (Crippa *i sar.*, 2020).

Sa druge strane, ako rizik od sprovođenja hirurške procedure nije visok, hirurška intervencija će ne samo eliminisati eventualno prisutni malignitet, kao i potencijalnu opasnost od razvoja istog, nego će i značajno smanjiti medicinske troškove u dužem periodu vremena. Naravno, rizik od izvođenja hirurške intervencije uvek mora biti uzet u obzir pri donošenju odluke te bi ovakvu odluku trebalo da donose multidisciplinarni ekspertske timovi. U studiji koja je pratila 800 pacijenata sa dijagnozom IPMN upravo je promovisan model analize rizika i koristi koji u obzir uzima i verovatnoću maligne progresije kao i rizik same hirurške intervencije (Lee *i sar.*, 2020) dok su nedavno publikovani rezultati pokazali povezanost obeležja visokog rizika sa 40% rizikom od nastanka smrti prouzrokovane IPMN ukazujući na hiruršku resekciju kao standard za tretiranje pacijenata koji su sposobni za operaciju (Crippa, Bassi, *i sar.*, 2017).

Studija čiji je cilj bio takođe da ispita i upoređi revidirani Fukuoka vodič iz 2017. i novi Evropski vodič iz 2018. godine sprovedena je na 627 pacijenata koji su bili podvrgnuti resekciji (Crippa *i sar.*, 2021). Pokazano je da Evropski vodič ima veću senzitivnost u odnosu na Fukuoka vodič (99,2% prema 83%), ali nižu PPV (59,5% prema 65,8%) i specifičnost (2% prema 37,5%). Rezultati ove studije u potpunosti su u skladu sa dobijenim pokazateljima za ova dva vodiča u okviru ove doktorske disertacije. Studija koju su sproveli Crippa i saradnici takođe je pokazala da se primenom Evropskog vodiča mogu detektovati svi maligniteti, ali da 40% resektovanih pacijenata ipak ima displaziju niskog stepena. Fukuoka vodič je ukazao na potrebu za EUS dijagnostikom pre operacije kod 297 pacijenata, pri čemu je 31 od 116 IPMN

radiološki klasifikovanih da poseduju zabrinjavajuće karakteristike bilo reklasifikovano u obeležja visokog rizika na bazi EUS i 24 od 31 bilo je maligno (Crippa *i sar.*, 2021). Zaključeno je da Evropski i Fukuoka vodič imaju relativno nisku dijagnostičku tačnost, pri čemu je Evropski agresivniji, a da upotreba EUS u dijagnostici može poboljšati tačnost kod pacijenata sa određenim rizičnim karakteristikama.

Može se zaključiti da je procena morfoloških karakteristika IPMN -a koristeći trenutne dijagnostičke modalitete i dalje kontroverzna kada je u pitanje predviđanje razvoja maligniteta. EUS se ističe u proceni cističnih neoplazmi pankreasa, pre svega jer omogućava vizuelizaciju unutrašnjih struktura, uključujući zidne noduse, te samim tim i identifikaciju maligniteta u IPMN (Kubo *i sar.*, 2009; Kobayashi *i sar.*, 2012; Yoon *i sar.*, 2014). Sve je više dokaza da se prisustvo zidnih nodusa može smatrati jednim od najvažnijih faktora za predviđanje maligniteta (Tanaka *i sar.*, 2012; K. W. Kim *i sar.*, 2014; Walter *i sar.*, 2015; Seo and Byun, 2017). Ipak, rezultati ove doktorske disertacije ne govore u prilog korišćenja prisustva zidnih nodusa kao faktora za predviđanje maligniteta. Literatura ukazuje i na nedostatke ovih pristupa u otkrivanju poremećaja, kao što su akutni pankreatitis, krvarenje, zasejavanje malignih ćelija iglom u tragovima, zavisnost od operatera i relativno niska osetljivost od 10-50% (Takakura *i sar.*, 2018). Zbog toga se preporučuje citološka procena soka pankreasa ili uzorka pankreasa iz EUS-FNA kao zlatni standardni pregled za dijagnozu maligniteta u IPMN. Ovu tvrdnju potvrđuju i rezultati ove doktorske disertacije.

Naravno, pitanje uvođenja novih parametara koji bi se pratili se svakako otvara kako novim istraživanjima, tako i ovom disertacijom. Trenutna ustraživanja ukazuju na brojne sisteme koji bi se mogli koristiti kao znaci razvoja PDAC kao što su neravnoteža antioksidativnog sistema zaštite, kao i mitohondrijalna disfunkcija, a ovi procesi svakako bi mogli imati i značajnu ulogu u razvoju malignih formi IPMN. Već pomenuto razumevanje veze između funkcije i mehanizama miRNK u razvoju karcinoma pankreasa, kao i veze između razvoja maligniteta i uticaja različitih izloženosti iz životne sredine trebalo bi da bude ispitana i u svetlu nastanka cističnih neoplazmi pankreasa, a još više u malignoj progresiji IPMN. Praćenje biomarkera izloženosti ovim uticajima iz životne sredine možda bi moglo u budućnosti imati ulogu i u praćenju CNP entiteta. Sa druge strane, ne mogu se zanemariti ni nedavne studije koje su pokazale da pozitivne GNAS mutacije mogu biti korisni markeri za diferencijalnu dijagnozu IPMN-a sa malignim potencijalom od drugih cista pankreasa; ove mutacije se takođe mogu konzervativno pratiti (Singhi *i sar.*, 2014). Tako su Hata *i sar.* u studiji u kojoj su pratili kliničku upotrebu tačne biopsije u klasifikaciji tipa ciste, analizirali GNAS/KRAS mutacije u cirkularnoj DNK dobijenoj iz 57 pacijenata sa histološki dokazanim CNP uključujući i 34 sa IPMN dijagnozom (Hata *i sar.*, 2020). Utvrđeno je da postojanje GNAS mutacije u cirkularnoj DNK statistički značajno kolerira sa prisustvom acelularnog mucina u histopatološkim nalazima u primarnim IPMN lezijama, te da utvrđivanje prisustva GNAS mutacija u cirkularnoj DNK može služiti kao novi biomarker za klasifikaciju i diferencijaciju podtipa IPMN od drugih tipova CNP (Hata *i sar.*, 2020). Naravno potvrda koristi neke molekularne analize treba da bude praćena utvrđivanjem kliničke koristi od iste, što u ovom slučaju tek treba da usledi.

Neophodno je svakako pomenuti i izvesne limite studije rađene u okviru ove doktorske disertacije. Naime, studija je uključila relativno mali broj pacijenata, ali treba imati u vidu da ovaj klinički entitet nije čest. Kao posledica relativno malog broja slučajeva, neki statistički parametri nisu mogli biti izračunati. Dalje, svi pacijenti uključeni u studiju su hirurški tretirani pa se ishodi studije nisu mogli posmatrati u svetlu toga koji broj hirurški netretiranih pacijenata odnosno praćenih pacijenata bi razvio maligne karakteristike tokom vremena.

Korak ka identifikacija IPMN sa malignim potencijalom u izlečivoj fazi svakako predstavljaju dalja ispitivanja koja bi trebalo da budu usredsređena na tačno određivanje optimalnog vremena za operaciju, postoperativno praćenje pacijenata sa invazivnim IPMN formama i definisanje perioda praćenja kod pacijenata sa IPMN sa niskim rizikom, a sve u cilju uspostavljanja pouzdanih i univerzalnih kriterijuma za lečenje maligniteta u IPMN pankreasa. Evidentno je da je profilaktička totalna pankreatomija u nekim slučajevima nepotrebna, te stoga previše agresivan tip lečenja. Ipak, internacionalno istraživanje sprovedeno među ekspertima otkrilo je da polovina učesnika savetuje totalnu pankreatektomiju za MD-IPMN (Scholten *i sar.*, 2018) nasuprot parcijalne pankreatektomije zbog rizika od nastanka rekurentnih oblika bolesti koji se i dalje doživljava kao vrlo moguć uz činjenicu da je tretman za posledičnu endokrinu insuficijenciju značajno poboljšao poslednjih godina.

Prisustvo nedostataka u trenutno postojećim vodičima je izvesno. Stoga je zajedno sa daljim razvojem ovih vodiča sa ciljem da se identifikuju pacijenti koji treba i oni koji ne treba da budu hirurški zbrinuti, značajan pravac je i da se smanji teret koji praćenje ovakvih pacijenata predstavlja za svaki zdravstveni sistem, ali i za same pacijente. Ovo treba da bude udruženo sa definisanim optimalnim periodima praćenja te prekidima u praćenju u izvesnim slučajevima. Tako, nedavna studija Overbeek *i sar.* razvija metod kojim se mogu identifikovati pacijenti koji imaju mali rizik od maligne progresije (Overbeek *i sar.*, 2019).

Posmatrajući rezultate ove doktorske disertacije, ali imajući u vidu i trenutno dostupnu literaturu, može se zaključiti da CNP i dalje predstavlja veliki izazov kada je u pitanju odabir odgovarajuće dijagnostike, tretmana odnosno celokupnog vođenja ovih pacijenata. Činjenica je da su u budućnosti neophodne velike populacione prospektivne studije koje bi mogle u potpunosti evaluirati postojeće vodiče. Izvesno je takođe, da je multidisciplinarni pristup esencijalan za adekvatan odabir pacijenata za resekciju dok je u isto vreme neophodno u obzir uzeti i rizik od hirurške resekcije i rizik od maligne progresije ukoliko hirurška resekcija izostane. Takođe, uvođenje novih parametara odnosno biomarkera koji bi mogli služiti u proceni statusa IPMN je svakako uputno.

6. ZAKLJUČCI

- 1) Rezultati ove doktorske disertacije pokazali su da su dijagnostičke mogućnosti novog Evropskog vodiča baziranog na dokazima i revidiranog Fukuoka vodiča za identifikovanje IPMN visoki stepen displazije/invazivni karcinom uporedljive. Pokazano je da Evropski vodič ima veću senzitivnost u odnosu na Fukuoka vodič, ali nižu PPV i specifičnost, a višu NPV.
- 2) I apsolutne i relativne indikacije definisane u okviru Evropskog vodiča za resekciju IPMN pokazale su statistički značajnu razliku između slučajeva niskog stepena displazije i slučajeva visokog stepena displazije/invazivnog karcinoma, pri čemu su se apsolutne indikacije pokazale superiornijim. Primenom kriterijuma koje definiše Fukuoka vodič, obeležja visokog rizika su se pokazali pouzdanijim nego zabrinjavajuće karakteristike pri identifikaciji slučajeva displazija visokog stepena/invazivnog karcinoma.
- 3) Kao najznačajnija relativna indikacija za resekciju IPMN identifikovani su povišeni serumski nivoi CA 19-9. Set sledećih parametara, koje definiše Evropski vodič može se pouzdano koristiti u predikciji potrebe za resekcijom IPMN: prisustvo solidne mase, prisustvo žutice i serumske vrednosti CA 19-9 više od 37 U/mL. Ukoliko se primene Fukuoka kriterijumu u ovom preporučenom setu naći će se samo prisustvo žutice i povišene vrednosti serumske CA 19-9 (>37 U/mL).
- 4) Važno je ukazati i na potrebu preispitivanja trenutnih vodiča kako bi se omogućilo tačnije predviđanje maligniteta u IPMN-u imajući u vidu da je procena morfoloških karakteristika IPMN-a korišćenjem trenutnih dijagnostičkih modaliteta i dalje kontroverzna, naročito kada je u pitanje predviđanje razvoja maligniteta. Potrebno je razjasniti razlike u učestalosti maligniteta u zavisnosti od prisustva ili odsustva apsolutnih i relativnih indikacija u slučaju Evropskog vodiča odnosno zabrinjavajućih karakteristika ili obeležja visokog rizika u slučaju Fukuoka vodiča, a rezultate treba uvrstiti u buduće vodiče. Tako unapređeni vodiči imali bi izvesne dodatke, a ostaje pitanje da li je potrebno uključiti i neke nove molekularne i kliničke biomarkere.

7. LITERATURA

Abdeljawad, K. *et al.* (2014) 'Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms', *Gastrointestinal Endoscopy*. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.024.

Agarwal, A. *et al.* (2016) 'Chronic immunosuppression does not potentiate the malignant progression of mucinous pancreatic cystic lesions', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.001.

'American Cancer Society Cancer Statistics 2021 Report' (2021) *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*.

Ammori, J. B. *et al.* (2014) 'Uncinate Duct Dilation in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Radiographic Finding with Potentially Increased Malignant Potential', *Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-014-2449-9.

Ardengh, J. C. *et al.* (2014) 'Impact of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration on incidental pancreatic cysts. A prospective study', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3109/00365521.2013.854830.

Baker, M. L. *et al.* (2012) 'Invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas', *Experimental and Molecular Pathology*. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.07.005.

Basturk, O. *et al.* (2019a). 'Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm.' In *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO Classification of tumours series, 5th ed.: vol.1, pp. 310-314.

Basturk, O. *et al.* (2019b). 'Immunohistology of Pancreas and Hepatobiliary Tract.' In *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*, fifth edition. Dabbs DJ. (ed.); pp 542-587.

Bar-Mashiah, A. *et al.* (2020) 'Elevated hemoglobin A1c is associated with the presence of pancreatic cysts in a high-risk pancreatic surveillance program', *BMC Gastroenterology*. doi: 10.1186/s12876-020-01308-w.

Barone, E. *et al.* (2016) 'Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update', *Archives of Toxicology*, pp. 2617–2642. doi: 10.1007/s00204-016-1821-9.

Bartsch, D. K. *et al.* (2016) 'Refinement of screening for familial pancreatic cancer', *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311098.

Becker, A. E. *et al.* (2014) 'Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection', *World Journal of Gastroenterology*, pp. 11182–11198. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11182.

- Berland, L. L. *et al.* (2010) 'Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR incidental findings committee', *Journal of the American College of Radiology*. doi: 10.1016/j.jacr.2010.06.013.
- Bhardwaj, N. *et al.* (2016) 'Management implications of resection margin histology in patients undergoing resection for IPMN: A meta-analysis', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.008.
- Boot, C. (2014) 'A review of pancreatic cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cyst lesions', *Annals of Clinical Biochemistry*. doi: 10.1177/0004563213503819.
- Boraschi, P. *et al.* (2020) 'Side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: outcome of MR imaging surveillance over a 10 years follow-up', *European Journal of Radiology Open*. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100250.
- Buha, A. *et al.* (2017) 'Cadmium Exposure as a Putative Risk Factor for the Development of Pancreatic Cancer: Three Different Lines of Evidence', *BioMed Research International*, 2017, pp. 1–8. doi: 10.1155/2017/1981837.
- Buscail, E. *et al.* (2019) 'Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and European guidelines: Importance of the surgery type in the decision-making process', *BMC Surgery*. doi: 10.1186/s12893-019-0580-y.
- Cai, Y. *et al.* (2014) 'Surgical Management and Long-Term Follow-Up of Solid Pseudopapillary Tumor of Pancreas: A Large Series from a Single Institution', *Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-014-2476-6.
- Campanile, M. *et al.* (2011) 'Frantz's tumor: Is mutilating surgery always justified in young patients?', *Surgical Oncology*. doi: 10.1016/j.suronc.2009.12.003.
- Casadei, R. *et al.* (2018) 'Impact of surgery and surveillance in the management of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas according to Fukuoka guidelines: the Bologna experience', *Updates in Surgery*. doi: 10.1007/s13304-017-0471-7.
- Chang, Y. R. *et al.* (2016) 'Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals Large-scale, single-center cohort study', *Medicine (United States)*. doi: 10.1097/MD.0000000000005535.
- Chari, S. T. *et al.* (2008) 'Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2007.10.040.
- Chiaro, D. *et al.* (2018) 'The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas', *Gut*.
- Del Chiaro, M. *et al.* (2013) 'European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas', *Digestive and Liver Disease*. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.010.
- Del Chiaro, M. *et al.* (2014) 'Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas', *Annals of Surgical Oncology*. doi: 10.1245/s10434-013-3465-9.

Del Chiaro, M. *et al.* (2017) 'Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience', *Annals of Surgical Oncology*. doi: 10.1245/s10434-016-5661-x.

Del Chiaro, M. *et al.* (2018) 'European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms', *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.

Costa-Silva, B. *et al.* (2015) 'Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver', *Nature Cell Biology*. doi: 10.1038/ncb3169.

Crippa, S. (2010) 'Extent of surgical resections for intraductal papillary mucinous neoplasms', *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.4240/wjgs.v2.i10.347.

Crippa, S., Pezzilli, R., *et al.* (2017) 'Active Surveillance beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2017.43.

Crippa, S., Bassi, C., *et al.* (2017) 'Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: A mid-term follow-up analysis', *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310162.

Crippa, S. *et al.* (2020) 'Review of the diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms', *United European Gastroenterology Journal*. doi: 10.1177/2050640619894767.

Crippa, S. *et al.* (2021) 'A tug-of-war in intraductal papillary mucinous neoplasms management: Comparison between 2017 International and 2018 European guidelines', *Digestive and Liver Disease*. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.009.

Curry, C. A. *et al.* (2000) 'CT of primary cystic pancreatic neoplasms: Can CT be used for patient triage and treatment?', *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750099.

Das, K. K. *et al.* (2014) 'mAb Das-1 is specific for high-risk and malignant intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)', *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306219.

Djordjevic, V. R. *et al.* (2019) 'Environmental cadmium exposure and pancreatic cancer: Evidence from case control, animal and in vitro studies', *Environment International*. Elsevier, 128(April), pp. 353–361. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.048.

Dorfman, V. *et al.* (2016) 'Progression of incidental intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in liver transplant recipients', in *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0000000000000510.

E. Poruk, K. *et al.* (2013) 'The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates', *Current Molecular Medicine*. doi: 10.2174/156652413805076876.

Al Efshat, M. *et al.* (2018) 'Progression Patterns in the Remnant Pancreas after Resection of Non-Invasive or Micro-Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN)', *Annals of Surgical Oncology*. doi: 10.1245/s10434-018-6445-2.

- Eguchi, H. *et al.* (2006) 'Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development', *Surgery*. doi: 10.1016/j.surg.2005.11.008.
- Faitot, F. *et al.* (2015) 'Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures', *Surgery (United States)*. doi: 10.1016/j.surg.2015.03.023.
- Falconi, M. *et al.* (2016) 'ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors', in *Neuroendocrinology*. doi: 10.1159/000443171.
- Farrell, J. J. and Fernández-Del Castillo, C. (2013) 'Pancreatic cystic neoplasms: Management and unanswered questions', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.073.
- Fritz, S. *et al.* (2012) 'Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: Not harmless', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825d355f.
- Furukawa, T. *et al.* (2005) 'Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: A consensus study', *Virchows Archiv*. doi: 10.1007/s00428-005-0039-7.
- Furukawa, T. *et al.* (2011) 'Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2010.210567.
- Furuta, K., Watanabe, H. and Ikeda, S. (1992) 'Differences between solid and duct-ectatic types of pancreatic ductal carcinomas', *Cancer*. doi: 10.1002/1097-0142(19920315)69:6.
- Goh, B. K. P. *et al.* (2014) 'Utility of the Sendai Consensus Guidelines for Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Systematic Review', *Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-014-2510-8.
- Gomez, P. *et al.* (2012) 'Solid-pseudopapillary neoplasm of pancreas with long delayed liver metastasis', *Annals of Diagnostic Pathology*. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.02.008.
- Gómez, V. *et al.* (2016) 'EUS-guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video)', *Gastrointestinal Endoscopy*. doi: 10.1016/j.gie.2015.08.069.
- Goudard, Y. *et al.* (2014) 'Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single-center experience', *JAMA Surgery*. doi: 10.1001/jamasurg.2013.4146.
- Grützmann, R. *et al.* (2010) 'Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas: Biology, Diagnosis, and Treatment', *The Oncologist*. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0151.
- Hackert, T. *et al.* (2015) 'Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm', *Annals of Surgery*, 262(5), pp. 875–881. doi: 10.1097/SLA.0000000000001462.
- Hamilton, S. R. and Aaltonen, L. A. (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer (IARC)*.

Han, D. H. *et al.* (2016) 'Validation of international consensus guideline 2012 for intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas', *Annals of Surgical Treatment and Research*. doi: 10.4174/astr.2016.90.3.124.

Han, Y. *et al.* (2018) 'Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.013.

Harima, H. *et al.* (2015) 'Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography', *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6252.

Hata, T. *et al.* (2020) 'GNAS mutation detection in circulating cell-free DNA is a specific predictor for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, especially for intestinal subtype', *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-020-74868-2.

He, J. *et al.* (2013) 'Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm?', *Journal of the American College of Surgeons*. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.026.

Heckler, M. *et al.* (2017) 'The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN - A meta-analysis on their accuracy', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.011.

Heckler, M. *et al.* (2018) 'Predictive performance of factors associated with malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas', *BJS Open*. doi: 10.1002/bjs5.38.

Hirono, S. *et al.* (2012) 'The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182444231.

Hsiao, I. L. and Huang, Y. J. (2013) 'Effects of serum on cytotoxicity of nano- and micro-sized ZnO particles', *Journal of Nanoparticle Research*, 15(9), p. 1829. doi: 10.1007/s11051-013-1829-5.

van Huijgevoort, N. C. M. *et al.* (2019) 'Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1038/s41575-019-0195-x.

Hurtado-Pardo, L. *et al.* (2017) 'Cystic pancreatic neuroendocrine tumors (cPNETs): A systematic review and meta-analysis of case series', *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. doi: 10.17235/reed.2017.5044/2017.

Ip, I. K. *et al.* (2011) 'Focal cystic pancreatic lesions: Assessing variation in radiologists' management recommendations', *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.10100970.

Jais, B. *et al.* (2016) 'Serous cystic neoplasm of the pancreas: A multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas)', *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309638.

Jan, I. S. *et al.* (2020) 'Validation of Indications for Surgery of European Evidence-Based Guidelines for Patients with Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms', *Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-019-04420-9.

Jang, J. Y. *et al.* (2014) 'Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms', *British Journal of Surgery*. doi: 10.1002/bjs.9491.

de Jong, K. *et al.* (2010) 'High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.017.

De Jong, K., Van Hooft, J. E., *et al.* (2012) 'Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3109/00365521.2012.674970.

De Jong, K., Nio, C. Y., *et al.* (2012) 'Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging', *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0b013e31822899b6.

Kamata, K. *et al.* (2016) 'Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts', *Endoscopy*. doi: 10.1055/s-0034-1393564.

Kakar, S. *et al.* (2017) 'Exocrine pancreas', In *American Joint Committee on Cancer*. Amin MB *et al.* (eds.), *AJCC Cancer Staging Manual*, Eight Edition, 2017; pp. 337-347

Kawakubo, K. *et al.* (2011) 'Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2010.227306.

Kawakubo, K. *et al.* (2014) 'Disease-specific mortality among patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.032.

Keane, M. G. *et al.* (2018) 'Risk of malignancy in resected pancreatic mucinous cystic neoplasms', *British Journal of Surgery*. doi: 10.1002/bjs.10787.

Kim, J. K. *et al.* (2019) 'Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a single institution experience', *HPB*. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.302.

Kim, K. W. *et al.* (2014) 'Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0b013e31829385f7.

Kim, M. J. *et al.* (2014) 'Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy', *British Journal of Surgery*. doi: 10.1002/bjs.9577.

Kleeff, J. *et al.* (2015) 'Surgery for cystic pancreatic lesions in the post-sendai era: A single institution experience', *HPB Surgery*. doi: 10.1155/2015/847837.

Kleeff, J. *et al.* (2016) 'Pancreatic cancer', *Nature Reviews Disease Primers*. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.

Kobayashi, N. *et al.* (2012) 'Endoscopic ultrasonographic findings predict the risk of carcinoma in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2011.12.008.

Koh, Y. X. *et al.* (2014) 'A systematic review and meta-analysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms', *Surgery (United States)*. doi: 10.1016/j.surg.2014.03.026.

Konings, I. C. A. W. *et al.* (2017) 'Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer', *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0000000000000725.

Kubo, H. *et al.* (2009) 'Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography', *Endoscopy*. doi: 10.1055/s-0029-1214952.

Laffan, T. A. *et al.* (2008) 'Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT', *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.07.3340.

Lee, J. S. *et al.* (2012) 'Surgical outcomes of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A single institution's experience for the last ten years', *American Surgeon*. doi: 10.1177/000313481207800241.

Lee, K. S. *et al.* (2010) 'Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2010.122.

Lee, S. J. *et al.* (2020) 'Surgical Decisions Based on a Balance between Malignancy Probability and Surgical Risk in Patients with Branch and Mixed-Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm', *Journal of Clinical Medicine*. doi: 10.3390/jcm9092758.

Lewis, R. B., Lattin, G. E. and Paal, E. (2010) 'Pancreatic endocrine tumors: Radiologic-clinicopathologic correlation', *Radiographics*. doi: 10.1148/rg.306105523.

Lowenfels, A. B. *et al.* (1997) 'Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group.', *Journal of the National Cancer Institute*.

Maisonneuve, P. and Lowenfels, A. B. (2015) 'Risk factors for pancreatic cancer: A summary review of meta-analytical studies', *International Journal of Epidemiology*. doi: 10.1093/ije/dyu240.

Marchegiani, G. *et al.* (2015) 'IPMN Involving the Main Pancreatic Duct: Biology, Epidemiology, and Long-term Outcomes Following Resection', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0000000000000813.

Marchegiani, G. *et al.* (2019) "'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?', *The American journal of gastroenterology*. doi:

10.14309/ajg.0000000000000378.

Martinez-Useros, J. *et al.* (2017) 'Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment', *Journal of Clinical Medicine*. doi: 10.3390/jcm6030029.

Masica, D. L. *et al.* (2017) 'A novel approach for selecting combination clinical markers of pathology applied to a large retrospective cohort of surgically resected pancreatic cysts', *Journal of the American Medical Informatics Association*. doi: 10.1093/jamia/ocw069.

Menon, K. V. *et al.* (2009) 'Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: The Leeds Pathology Protocol (LEEPP)', *HPB*. doi: 10.1111/j.1477-2574.2008.00013.x.

Mimura, T. *et al.* (2010) 'Predictors of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas', *Journal of Clinical Gastroenterology*. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181d8fb91.

Mortoglou, M. *et al.* (2021) 'MicroRNA-Regulated Signaling Pathways: Potential Biomarkers for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma', *Stresses*. doi: 10.3390/stresses1010004.

Naganuma, S. *et al.* (2011) 'Ruptured mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma of pancreatic head in a pregnant woman: Report of a case and review of literature', *Pathology International*. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02609.x.

Nagtegaal, I. D. *et al.* (2020) 'The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system', *Histopathology*. doi: 10.1111/his.13975.

Nakata, K. *et al.* (2011) 'Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis', *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0b013e318214fa86.

Nakeeb, A. *et al.* (2014) 'The natural history of main duct-involved, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: parameters predictive of progression', *Annals of Surgery*.

Navez, J. *et al.* (2015) 'Impact of Intraoperative Pancreatoscopy with Intraductal Biopsies on Surgical Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas', *Journal of the American College of Surgeons*. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.451.

Neureiter, D. *et al.* (2014) 'Epigenetics and pancreatic cancer: Pathophysiology and novel treatment aspects', *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7830.

Nguyen, A. H. *et al.* (2015) 'Current Recommendations for Surveillance and Surgery of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms May Overlook Some Patients with Cancer', *Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-014-2693-z.

Nilsson, L. N. *et al.* (2016) 'Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.011.

- Ohtsuka, T. *et al.* (2014) 'Role of pancreatic juice cytology in the preoperative management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the era of international consensus guidelines 2012', *World journal of surgery*. doi: 10.1007/s00268-014-2684-y.
- Overbeek, K. A. *et al.* (2019) 'Development of a stratification tool to identify pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms at lowest risk of progression', *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. doi: 10.1111/apt.15440.
- Oyama, H. *et al.* (2020) 'Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.032.
- Pagliari, D. *et al.* (2017) 'Uptodate in the assessment and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *European review for medical and pharmacological sciences*.
- Paini, M. *et al.* (2014) 'Extent of Surgery and Implications of Transection Margin Status after Resection of IPMNs', *Gastroenterology Research and Practice*. doi: 10.1155/2014/269803.
- Pannala, R. *et al.* (2009) 'New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer', *The Lancet Oncology*. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70337-1.
- Park, J. K. *et al.* (2016) 'Clinical Outcomes of Endoscopic Ultrasonography-Guided Pancreatic Cyst Ablation', *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0000000000000567.
- Partelli, S. *et al.* (2010) 'Invasive intraductal papillary mucinous carcinomas of the pancreas: Predictors of survival and the role of lymph node ratio', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cf9155.
- Pea, A. *et al.* (2017) 'Targeted DNA Sequencing Reveals Patterns of Local Progression in the Pancreatic Remnant Following Resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0000000000001817.
- Pelaez-Luna, M. *et al.* (2007) 'Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01224.x.
- Pergolini, I. *et al.* (2017) 'Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.019.
- Perri, G. *et al.* (2020) 'Management of Pancreatic Cystic Lesions', *Digestive Surgery*. doi: 10.1159/000496509.
- Pisano, A. *et al.* (2020) 'The inhibitory role of mir-486-5p on csc phenotype has diagnostic and prognostic potential in colorectal cancer', *Cancers*. doi: 10.3390/cancers12113432.
- Postlewait, L. M. *et al.* (2017) 'Association of preoperative risk factors with malignancy in pancreatic mucinous cystic neoplasms a multicenter study', in *JAMA Surgery*. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3598.

Raut, C. P. *et al.* (2006) 'Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival', *Annals of Surgical Oncology*. doi: 10.1245/ASO.2006.05.002.

Reid, M. D. *et al.* (2015) 'Serous neoplasms of the pancreas', *American Journal of Surgical Pathology*. doi: 10.1097/PAS.0000000000000559.

Robles, E. P. C. *et al.* (2016) 'Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *United European Gastroenterology Journal*. doi: 10.1177/2050640615623370.

Ryan, D. P., Hong, T. S. and Bardeesy, N. (2014) 'Pancreatic Adenocarcinoma', *New England Journal of Medicine*, 371(11), pp. 1039–1049. doi: 10.1056/NEJMra1404198.

Sadakari, Y. *et al.* (2010) 'Invasive carcinoma derived from the nonintestinal type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas has a poorer prognosis than that derived from the intestinal type', *Surgery*. doi: 10.1016/j.surg.2009.11.011.

Sahani, D. V. *et al.* (2009) 'Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.008.

Sahani, D. V. *et al.* (2013) 'Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions', *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.12.8862.

Sahora, K. *et al.* (2013) 'Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: Does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series', in *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a18f48.

Sainani, N. I. *et al.* (2009) 'Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts', *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.08.1253.

Salvia, R. *et al.* (2004) 'Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Clinical Predictors of Malignancy and Long-term Survival Following Resection', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/01.sla.0000124386.54496.15.

Scheiman, J. M., Hwang, J. H. and Moayyedi, P. (2015) 'American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.014.

Scholten, L. *et al.* (2018) 'Pancreatic cystic neoplasms: Different types, different management, new guidelines', *Visceral Medicine*. doi: 10.1159/000489641.

Seo, N. *et al.* (2016) 'Validation of the 2012 international consensus guidelines using computed tomography and magnetic resonance imaging: branch duct and main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0000000000001217.

Seo, N. and Byun, J. H. (2017) 'Validation of the 2012 International Consensus Guidelines

Using CT and MRI: Branch Duct and Main Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0000000000001382.

Sereni, E. *et al.* (2019) 'Molecular and clinical patterns of local progression in the pancreatic remnant following resection of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)', *Chinese Clinical Oncology*. doi: 10.21037/cco.2019.04.03.

Siegel, R. L. *et al.* (2021) 'Cancer Statistics, 2021', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. doi: 10.3322/caac.21654.

Singhi, A. D. *et al.* (2014) 'Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts', *Clinical Cancer Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0513.

Sodickson, A. *et al.* (2009) 'Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults', *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.2511081296.

Sohn, T. A. *et al.* (2004) 'Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An updated experience', in *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/01.sla.0000128306.90650.aa.

Sperti, C. *et al.* (2020) 'Prognostic Implications of 18-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Resectable Pancreatic Cancer', *Journal of Clinical Medicine*. doi: 10.3390/jcm9072169.

Spinelli, K. S. *et al.* (2004) 'Cystic Pancreatic Neoplasms: Observe or Operate', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/01.sla.0000124299.57430.ce.

Stark, A. *et al.* (2016) 'Pancreatic cyst disease a review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2016.4690.

Storz, P. (2017) 'KRas, ROS and the initiation of pancreatic cancer', *Small GTPases*. doi: 10.1080/21541248.2016.1192714.

Tada, M. *et al.* (2006) 'Pancreatic Cancer in Patients With Pancreatic Cystic Lesions: A Prospective Study in 197 Patients', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.013.

Takakura, K. *et al.* (2018) 'An Appraisal of Current Guidelines for Managing Malignancy in Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm.', *JOP: Journal of the pancreas*.

Takikawa, T. *et al.* (2017) 'Exosomes Derived From Pancreatic Stellate Cells: MicroRNA Signature and Effects on Pancreatic Cancer Cells.', *Pancreas*. doi: 10.1097/MPA.0000000000000722.

Tamura, K. *et al.* (2013) 'Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas diagnosed during every-6-month surveillance after resection of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: A case report', *Journal of the Pancreas*. doi: 10.6092/1590-8577/1494.

Tamura, K. *et al.* (2014) 'Treatment strategy for main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on the assessment of recurrence in the remnant

pancreas after resection: A retrospective review', *Annals of Surgery*. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a690ff.

Tanaka, M. *et al.* (2006) 'International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas', in *Pancreatology*. doi: 10.1159/000090023.

Tanaka, M. *et al.* (2012) 'International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas', in *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.

Tanaka, M. *et al.* (2017) 'Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007.

Terris, B. *et al.* (2000) 'Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct', *American Journal of Surgical Pathology*. doi: 10.1097/00000478-200010000-00006.

Testini, M. *et al.* (2010) 'Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas', *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5682.

Tian, X. *et al.* (2015) 'Surgical treatment and prognosis of 96 cases of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A retrospective cohort study', *International Journal of Surgery*. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.11.028.

Uehara, H. *et al.* (2008) 'Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2007.145631.

Vaalavuo, Y. *et al.* (2020) 'The European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms (PCN) in clinical practice: The development of relative and absolute indications for surgery during prospective IPMN surveillance', *Pancreatology*. doi: 10.1016/j.pan.2020.09.003.

Vasen, H. *et al.* (2016) 'Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: Outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers', *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0730.

Vege, S. S. *et al.* (2015) 'American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.

Verbeke, C. S. and Gladhaug, I. P. (2016) 'Dissection of Pancreatic Resection Specimens', *Surgical Pathology Clinics*. doi: 10.1016/j.path.2016.05.001.

Vogelstein, B. *et al.* (2013) 'Cancer genome landscapes', *Science*. doi: 10.1126/science.1235122.

Wallace, D., Buha-Đorđević, A. and Benton, A. (2020) 'Toxicity of organic and inorganic nickel in pancreatic cell cultures: Comparison to cadmium', *Arhiv za farmaciju*. doi: 10.5937/arhfarm70-29277.

Walter, T. C. *et al.* (2015) 'Implications of Imaging Criteria for the Management and Treatment of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms – Benign versus Malignant Findings', *European Radiology*. doi: 10.1007/s00330-014-3520-3.

Watanabe, Y. *et al.* (2016) 'Validity of the management strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm advocated by the international consensus guidelines 2012: a retrospective review', *Surgery Today*. doi: 10.1007/s00595-015-1292-2.

Wong, J. *et al.* (2013) 'High-Grade Dysplasia and Adenocarcinoma Are Frequent in Side-Branch Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Measuring Less than 3 cm on Endoscopic Ultrasound', *Journal of Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-012-2017-0.

Wood, L. D. and Hruban, R. H. (2012) 'Pathology and molecular genetics of pancreatic neoplasms', *Cancer Journal (United States)*. doi: 10.1097/PPO.0b013e31827459b6.

Xourafas, D. *et al.* (2015) 'Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms: Recurrence rates and postoperative imaging follow-up', *Surgery (United States)*. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.028.

Yamaguchi, J. *et al.* (2016) 'Positive surgical margins in surgically treated unifocal and multifocal IPMN', *International Journal of Surgery*. doi: 10.1016/j.ijso.2016.02.065.

Yan, Y., Fu, G. and Ming, L. (2018) 'Role of exosomes in pancreatic cancer', *Oncology Letters*. doi: 10.3892/ol.2018.8348.

Yoon, W. J. *et al.* (2014) 'Characterization of epithelial subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with endoscopic ultrasound and cyst fluid analysis', *Endoscopy*. doi: 10.1055/s-0034-1377629.

Zhang, X. *et al.* (2015) 'Exosomes in cancer: Small particle, big player', *Journal of Hematology and Oncology*. doi: 10.1186/s13045-015-0181-x.

Zhang, X. M. *et al.* (2002) 'Pancreatic cysts: Depiction on single-shot fast spin-echo MR images', *Radiology*. doi: 10.1148/radiol.2232010815.

Biografija autora

Vladimir Đorđević rođen je 23. januara 1980. godine u Nišu. Diplomirao je 2006. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu sa prosečnom ocenom 7,38 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Tokom studiranja bio je predsednik Centra za naučno-istraživački rad studenata i učestvovao u organizaciji kongresa studenata medicinskih nauka.

Školske 2014/15. godine upisao je specijalističke akademske studije program Hirurška anatomija na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, završio sa prosečnom ocenom 8,73 i stekao akademsku titulu specijalista doktora medicine. Godine 2015. odbranio završni akademski rad pod nazivom „Hirurški tretman resektabilnih, granično resektabilnih i lokalno uznapredovalih tumora pankreasa“. Školske 2011/12. godine upisao je specijalističke studije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, a dana 19.01.2017. položio sa ocenom odličan specijalistički ispit iz Opšte hirurgije i stekao stručni naziv specijalista opšte hirurgije.

Doktorske studije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, modul Rekonstruktivna hirurgija upisao je 2012/13. godine. Položio je sve ispite predviđene planom i programom modula sa prosečnom ocenom 10.

Svoj rad u Kliničkom centru Srbije započeo je 2008. godine kao volonter na Klinici za urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, potom nastavio na Klinici za digestivnu hirurgiju Prve hirurške klinike i to od 2009. sa radom na određeno vreme, a od 2011. godine na neodređeno vreme. Pohađao je niz kurseva edukacije u zemlji i inostranstvu. Autor je ili koautor više od 15 radova objavljenih u celini u časopisima sa SCI liste.

Član je Hirurške sekcije SLD, Srpskog pankreasnog kluba, Udruženja endoskopskih hirurga Srbije, Evropskog pankreasnog kluba i Evropske asocijacije za endoskopsku hirurgiju.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

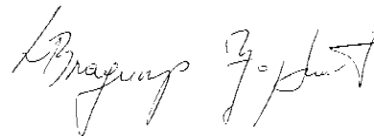
Потписани Владимир Р. Ђорђевић
број индекса 12/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
Испитивање улоге радиолошког налаза у модификацији хируршког лечења цистичних тумора панкреаса

резултат сопственог истраживачког рада,

- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.



У Београду, 20.04.2021.

Потпис докторанда

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Владимир Р. Ђорђевић

Број индекса 12/12

Студијски програм Реконструктивна хирургија

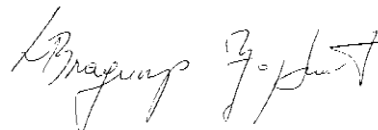
Наслов рада ИСПИТИВАЊЕ УЛОГЕ РАДИОЛОШКОГ НАЛАЗА У МОДИФИКАЦИЈИ
ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ЦИСТИЧНИХ ТУМОРА ПАНКРЕАСА

Ментор: проф. др Дејан Раденковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.



Потпис докторанда

У Београду, 20.04.2021.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: ИСПИТИВАЊЕ УЛОГЕ РАДИОЛОШКОГ НАЛАЗА У МОДИФИКАЦИЈИ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА ЦИСТИЧНИХ ТУМОРА ПАНКРЕАСА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

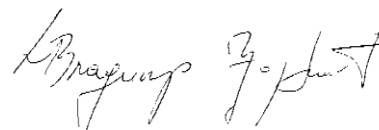
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

- б. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).



Потпис докторанда

У Београду, 20.04.2021.

1. Ауторство - Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољава умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.