

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



lek. Łukasz Błaszczyk

Ocena przydatności biopsji pod kontrolą endosonografii (EUS) w diagnostyce różnicowej zmian torbielowatych trzustki

Evaluation of Endosonography – guided biopsy use in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Anna Wiechowska-Kozłowska

Promotor pomocniczy: dr n.med. Katarzyna Pawlak

Szczecin 2023r

Serdeczne podziękowania

Pani dr hab. n. med. Annie Wiechowskiej-Kozłowskiej za dzielenie się wiedzą i doświadczeniem, ogrom cierpliwości i wyrozumiałości

Dr n. med. Katarzynie Pawlak za mobilizację i wskrzeszanie entuzjazmu, gdy ten nieubłaganie malał

Moim **Rodzicom** – za wszystko

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	3
INDEKS STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	5
SPIS FOTOGRAFII.....	7
SPIS TABEL.....	8
1. WSTĘP.....	9
1.1 Wprowadzenie.....	9
1.2 Rys historyczny.....	10
1.3 Torbiele trzustki.....	11
1.3.1 Torbiele proste i pseudotorbiele.....	12
1.3.2 Torbiele nowotworowe	14
1.3.2.1 Nowotwory surowicze torbielowate.....	14
1.3.2.2 Nowotwory śluzowe torbielowate	15
1.3.2.3 IPMN.....	17
1.3.2.4 Nowotwory endokryne torbielowate.....	19
1.3.2.5 Lity pseudotorbielowaty guz trzustki.....	20
1.4 Nakłucie zmian torbielowatych trzustki.....	22
1.5 Standardy postępowania	23
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.....	29
3. MATERIAŁ I METODY.....	30
3.1 Charakterystyka grupy badanej.....	30
3.2 Metody.....	31
3.2.1 Badanie EUS.....	31
3.2.2 Ocena morfologiczna zmian torbielowatych.....	32
3.2.3 Ocena płynu z torbieli.....	32
3.2.4 Ocena charakteru zmian i dalsze postępowanie.....	33
3.2.5. Weryfikacja oceny wyjściowej w kontroli obrazowej.....	34

3.3 Analiza statystyczna.....	36
4. WYNIKI.....	37
4.1 Analiza wybranych parametrów pod względem występowania guza torbielowatego na podstawie badania EUS przed biopsją.....	37
4.2 Analiza wybranych parametrów pod względem występowania guza torbielowatego po biopsji pod kontrolą EUS.....	40
4.3 Analiza porównawcza oceny pierwotnej w samym badaniu EUS oraz po uzyskanym wyniku biopsji.....	44
4.4. Weryfikacja oceny wyjściowej charakteru zmian w dalszej obserwacji obrazowej.....	44
5. DYSKUSJA.....	45
5.1 Omówienie wyników badania własnego w kontekście dostępnego piśmiennictwa.....	45
5.1.1 Dane demograficzne, a charakter zmiany.....	46
5.1.2 Cechy morfologiczne w badaniu EUS, a charakter zmiany.....	47
5.1.3 Cechy laboratoryjne płynu, a charakter zmiany.....	52
5.1.4 Weryfikacja charakteru zmian w dalszej obserwacji.....	54
5.2 Omówienie aktualnego stanu wiedzy i wytycznych w kontekście badania własnego.....	56
5.3 Podsumowanie dyskusji ze wskazaniem ograniczeń badań własnych.....	61
6. WNIOSKI.....	63
7. STRESZCZENIE.....	64
8. PIŚMIENNICTWO.....	68

INDEKS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AGA – *American Gastroenterological Association*- Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne

ACG - *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie kolegium gastroenterologiczne

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

BD-IPMN – *branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm* - wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki obejmujący odgałęzienia przewodu głównego

CEA – *carcinoembryonic antigen* - antygen rakowo-płodowy

CPEN – *Cystic Pancreatic Endocrine Neoplasm*- torbielowate nowotwory trzustki wywodzące się z komórek układu wewnątrzwydzielniczego

CT – *Computed tomography* - tomografia komputerowa

ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna

ESGE – *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* - Europejskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

EUS – *endoscopic ultrasound* - ultrasonografia endoskopowa

EUS-FNA – *endoscopic ultrasound and fine needle aspiration* - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej

IPMN – *intraductal papillary mucinous neoplasm* - wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki

MCN – *mucinous cystic neoplasm* - śluzowy nowotwór torbielowaty

MD-IPMN – *main duct intraductal papillary mucinous neoplasm* - wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki obejmujący przewód główny

MT-IPMN - *mixed-type-IPMN* wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki mieszany

MEN – *multiple endocrine neoplasia* - mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza

MPD – main pancreatic duct – główny przewód trzustkowy

MRI – *magnetic resonance imaging* - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

PPV – positive predictive value – dodatnia wartość predykcyjna

SCN – *serous cystic neoplasm* - surowiczy nowotwór torbielowaty

SPN – *solid pseudopapillary neoplasm* - lity nowotwór rzekomo brodawkowy

SPSK 1 – Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1

SPZOZ MSWiA – Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji

USG – *ultrasonography* - ultrasonografia

SPIS FOTOGRAFII

Ryc. 1 a,b- Torbiele proste trzustki-zmiany jednokomorowe, cienkościenne, bez łączności z przewodami trzustkowymi (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 2 Pseudotorbiel trzustki a- obraz endoskopowy- impresja tylnej ściany żołądka, b- obraz endosonograficzny (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 3 Serous cystic neoplasm (SCN) microcysticum - surowiczy nowotwór torbielowaty drobnokomorowy –typowy obraz „plastra miodu” (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 4 Mucinous Cystic Neoplasm (MCN) śluzowy nowotwór torbielowaty a- z widocznym guzkiem przyściennym. b- z widocznym nieregularnym zarysem ściany i hyperechogeniczną treścią śluzową w świetle torbieli (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 5 Guz śluzowy torbielowaty złośliwy- zmiany lito-torbielowe, o nieregularnej, pogrubiałej ścianie z cechami naciekania mięszu trzustki (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 6 Nowotwór wewnątrzprzewodowy trzustki typu BD-IPMN (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 7 IPMN-MD a- obraz endoskopowy brodawki Vater, tzw. "rybie oko" b,c- obraz endosonograficzny z cechami hyperechogenicznej zmiany w świetle poszerzonego przewodu Wirsunga (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 8 guz neuroendokryny (NET) torbielowaty (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

Ryc. 9 Nakłucie zmiany torbielowej pod kontrolą EUS dające możliwość zbadania płynu (zdjęcie własne, Pracownia Endoskopii MSWiA w Szczecinie)

SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie najczęściej występujących guzów torbielowatych trzustki.

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna pacjentów

Tabela 3. Średnia wieku i wielkość torbieli u pacjentów z podejrzeniem nowotworu przed biopsją.

Tabela 4. Ocena związku pomiędzy wybranymi parametrami, a podejrzeniem guza torbielowatego przed biopsją.

Tabela 5. Ocena wybranych danych klinicznych i cech torbieli pod kątem ich korelacji z rozpoznaniem nowotworu po biopsji

Tabela 6. Wybrane parametry u pacjentów z podejrzeniem nowotworu po biopsji.

Tabela 7.1. Poziom CEA, a rozmiar torbieli

Tabela 7.2. Poziom CEA, a rozmiar torbieli

Tabela 7.3 Wartości CEA w torbielach powyżej 3cm

Tabela 8.1 Zależność obecności śluzu z podwyższonymi wartościami CEA

Tabela 8.2 Zależność obecności śluzu z podwyższonymi wartościami CEA

Tabela 8.3 Zależność obecności śluzu z podwyższonymi wartościami CEA

Tabela 9. Ocena wybranych parametrów torbieli w trakcie obserwacji.

1. WSTĘP

1.1. WPROWADZENIE

Ze względu na dynamiczny rozwój i dostępność nowoczesnych technik obrazowania, bezobjawowe zmiany torbielowate trzustki rozpoznawane są u coraz większej grupy pacjentów. Wykrywa się je przypadkowo u około 10% badanych metodą tomografii komputerowej (CT; computed tomography) lub rezonansu magnetycznego (MRI; magnetic resonance imaging). Wraz z wiekiem częstość ich występowania wzrasta i dotyczy około 25% osób powyżej 70-tego roku życia [1]. Ustalenie ostatecznego rozpoznania, z różnicowaniem zmian pozapalnych i nowotworowych oraz potwierdzeniem łagodnego, potencjalnie złośliwego czy złośliwego charakteru zmian nowotworowych, stanowi istotny problem kliniczny. Typ zmiany decyduje bowiem o dalszym postępowaniu, które obejmuje jeden z poniższych, możliwych scenariuszy:

- kwalifikację do leczenia operacyjnego,
- kwalifikację do leczenia endoskopowego,
- dalszą kontrolę obrazową wielkości zmiany,
- brak wskazań do dalszej obserwacji i leczenia [2].

Za najczulszą metodę zarówno w wykrywaniu drobnych zmian ogniskowych w trzustce, jak też w ocenie morfologicznej ich charakteru, uznaje się ultrasonografię endoskopową (EUS; endoscopic ultrasound) [3]. Ta procedura, stosowana na świecie od około 40-stu lat, stanowi aktualnie metodę z wyboru w diagnostyce różnicowej zmian torbielowatych. EUS jest szczególnym połączeniem badania endoskopowego i ultrasonograficznego - aparat wyglądem przypomina gastroskop, jednakże jest zakończony głowicą ultrasonograficzną (USG; ultrasonography). Umożliwia to ocenę ścian przewodu pokarmowego, a także narządów przylegających do niego, np. trzustki, dróg żółciowych, węzłów chłonnych, nadnerczy. Aparat

wyposażony jest w kanał roboczy, przez który można wprowadzić igłę biopsyjną i wykonać nakłucie podejrzanej zmiany. Ponadto z tego dostępu wykonywane są również zabiegi terapeutyczne, takie jak drenaże zbiorników płynowych oraz protezowania poszerzonych dróg żółciowych, trzustkowych i pęcherzyka żółciowego [3].

Poza większą czułością i specyficznością, w porównaniu z badaniem tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu zmian ogniskowych w trzustce, EUS umożliwia ich nakłucie [4]. Szczegółowa analiza płynu z torbieli z możliwością oceny różnych parametrów zwiększa skuteczność w ostatecznym rozpoznawaniu charakteru zmian i kwalifikacji do dalszego postępowania [5].

1.2. RYS HISTORYCZNY

Po raz pierwszy torbiele trzustki zostały opisane przez Becourt`a w 1830r. W 1872r. Bozeman zaobserwował, że sama aspiracja płynu z torbieli nie umożliwia wyleczenia pacjenta i wykonał pierwszą, zakończoną sukcesem resekcję torbieli trzustki. W 1900 r. Reginal Fitz dowiódł, że niektóre zmiany torbielowate trzustki mogą mieć charakter złośliwy. W 1978r. Compagno i Oertel opisali dwa typy guzów torbielowatych: surowicze i śluzowe, zaś trzeci rodzaj zmian torbielowatych – IPMN (wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki) opisał w 1978r. Ohashi [6]. Metodą z wyboru w diagnostyce guzów torbielowatych trzustki od lat stała się endoskopowa ultrasonografia, która poza najdokładniejszą oceną morfologii pozwala na pobranie materiału do badań diagnostycznych, a w ostatnich latach również na leczenie tych zmian metodą ablacji alkoholowej i prądem o częstotliwości fal radiowych.

Początki ultrasonografii endoskopowej to lata 80-te XX wieku, pozwalającej wówczas jedynie na diagnostykę obrazową ścian przewodu pokarmowego, trzustki i dróg żółciowych. Wstępnym prototypem był aparat radialny, ze skanowaniem 360°, umożliwiający jedynie ocenę morfologiczną bez opcji nakłucia zmiany. Na początku lat pięćdziesiątych stworzono aparat liniowy, umożliwiający wykonanie biopsji pod kontrolą endosonograficzną. Poza możliwością szczegółowej oceny zmian trudnych do interpretacji w innych badaniach obrazowych, takich jak USG, TK, NMR pozwoliło to na pobieranie materiału do badań mikroskopowych umożliwiając potwierdzenie rozpoznania zmian i kwalifikacji do leczenia. W połowie lat pięćdziesiątych ukazały się doniesienia o możliwościach zastosowania EUS w zabiegach terapeutycznych, takich jak neurolyza splotu trzewnego w leczeniu bólu u pacjentów z chorobami trzustki czy drenaż pozapalnych zbiorników płynowych okołotrzustkowych. Ten małoinwazyjny zabieg stał się nową metodą z wyboru w leczeniu zbiorników płynowych, poprawiając wyniki leczenia i skracając czas hospitalizacji. [7]

W ostatnich kilkunastu latach nastąpił bardzo dynamiczny rozwój samych aparatów jak i narzędzi im dedykowanych, dzięki którym możliwości terapeutyczne EUS znacznie się poszerzyły. Przykładem może być możliwość wykonania zespożeń żołądkowo-czczych, drenaży żółciowo-dwunastniczych, czy embolizacja żyłaków żołądka pod kontrolą EUS, czy terapii ablacyjnej zmian ogniskowych trzustki [8].

1.3. TORBIELE TRZUSTKI

Torbiele trzustki ze względu na ich morfologię i charakter można podzielić na:

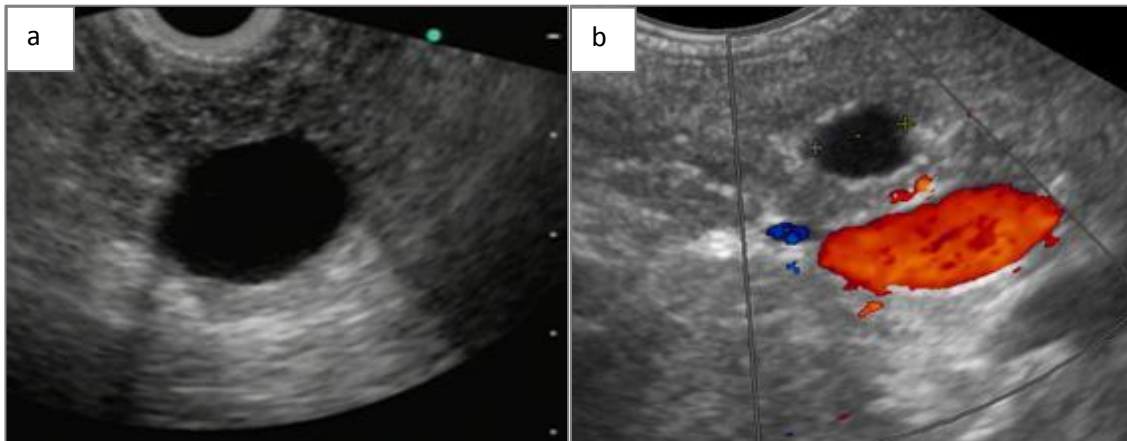
- 1) torbiele proste,
- 2) pseudotorbiele,

3) torbiele nowotworowe:

- a) nowotwory surowicze torbielowate (*cystadenoma serosum microcysticum, oligocysticum, macrocysticum, cystadenocarcinoma serosum*),
- b) nowotwory śluzowe torbielowate (*cystadenoma mucinosum, cystadenoma mucinosum + dysplasia, cystadenocarcinoma mucinosum*),
- c) wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki – IPMN (*intraductal papillary mucinous adenoma, intraductal papillary mucinous tumors with moderate dysplasia, intraductal papillary mucinous carcinoma*),
- d) lity pseudobrodawkowaty guz trzustki (*solid pseudopapillary neoplasms*),
- e) nowotwór endokrynnny torbielowaty trzustki (*cystic pancreatic endocrine neoplasms*).

1.3.1 Torbiele proste i pseudotorbiele

Wśród torbieli prostych można wydzielić torbiele wrodzone (prawdziwe lub zejściowe). Najczęściej spotykane są u dzieci i u dorosłych z chorobami wielotorbielowatymi. Charakteryzują się jednowarstwową wyściółką nabłonka sześciennego i brakiem połączenia z przewodem trzustkowym. Nie wymagają leczenia [7].

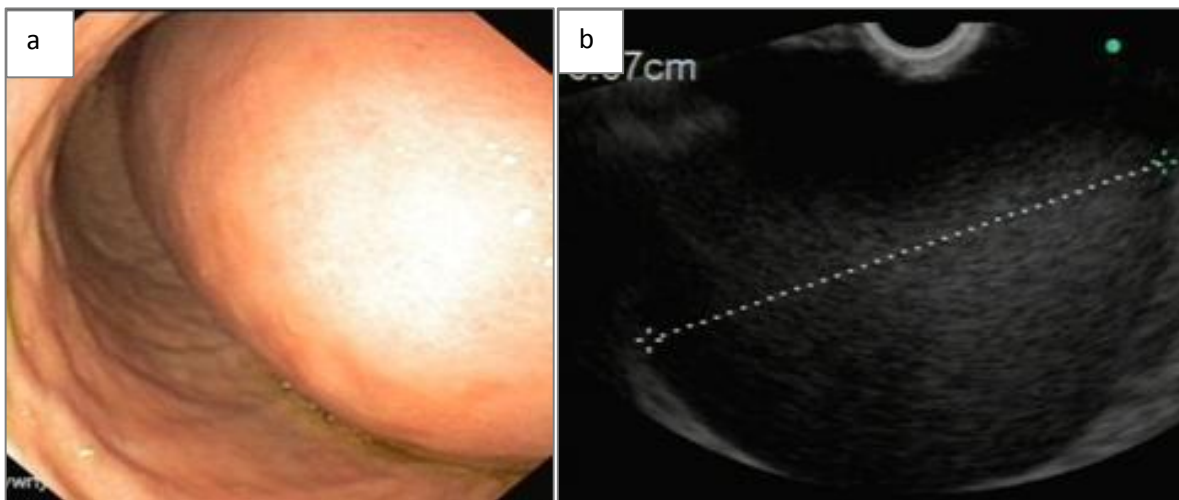


Ryc.1.a,b.Torbiele proste trzustki-zmiany jednokomorowe, cienkościenne, bez łączności z przewodami trzustkowymi.

Pseudotorbiele stanowią 2/3 wszystkich torbieli trzustki. Do ich tworzenia dochodzi w przebiegu stanu zapalnego okołotrzustkowego. Pseudotorbiele mogą występować w postaci pojedynczej lub mnogiej. Mają różną wielkość, ale najczęściej obserwuje się zmiany powyżej 30mm. Większość umiejscowionych jest okołotrzustkowo i mają kontakt z przewodem trzustkowym. Zwykle stężenie amylazy w płynie jest wysokie (>2000 u/L), natomiast CEA (*carcinoembryonic antigen* - antygen rakowo- płodowy) bardzo niskie lub nieoznaczalne. Płyn z pseudotorbieli najczęściej ma kolor brunatny i nie zawiera śluzu. Ściany są zbudowane z tkanki włóknistej, ziarniny zapalnej oraz przyległych struktur (żołądek, jelita, trzustka). Pseudotorbiele mogą powodować bóle brzucha, a ich powikłaniami są: niedrożność dwunastnicy, dróg żółciowych, przetoka do sąsiadujących narządów, zakażenie torbieli lub pseudotętniak naczynia przylegającego do torbieli [9].

Częstość samoistnej regresji pozapalnych zmian torbielowatych jest wysoka i wynosi 40% [10]. Leczenie, polegające na drenażu, wymagane jest jedynie w przypadku utrzymywania się dużych (>6 cm), objawowych pseudotorbieli powyżej 6-8 tygodni. Aktualnie metodą z wyboru jest drenaż endoskopowy pod kontrolą endoskopowej ultrasonografii (EUS). Wykonuje się wówczas nakłucie i wprowadza protezy do światła zbiornika, pod kontrolą

obrazu endosonograficznego wytwarzając czasowe połączenie zbiornika ze światłem żołądka lub dwunastnicy. Dzięki rozwojowi zabiegowej endosonografii, aktualnie możliwe jest również leczenie zbiorników otorbionej martwicy trzustki z wykorzystaniem samorozprężalnych stentów metalowych, umożliwiających wprowadzenie przez ich światło aparatu endoskopowego i usunięcie zmian martwiczych z torbieli. Zabiegi te obecnie u znacznej części chorych zastępują klasyczne operacyjne leczenie pozapalnych zbiorników płynowych [6][7][11].



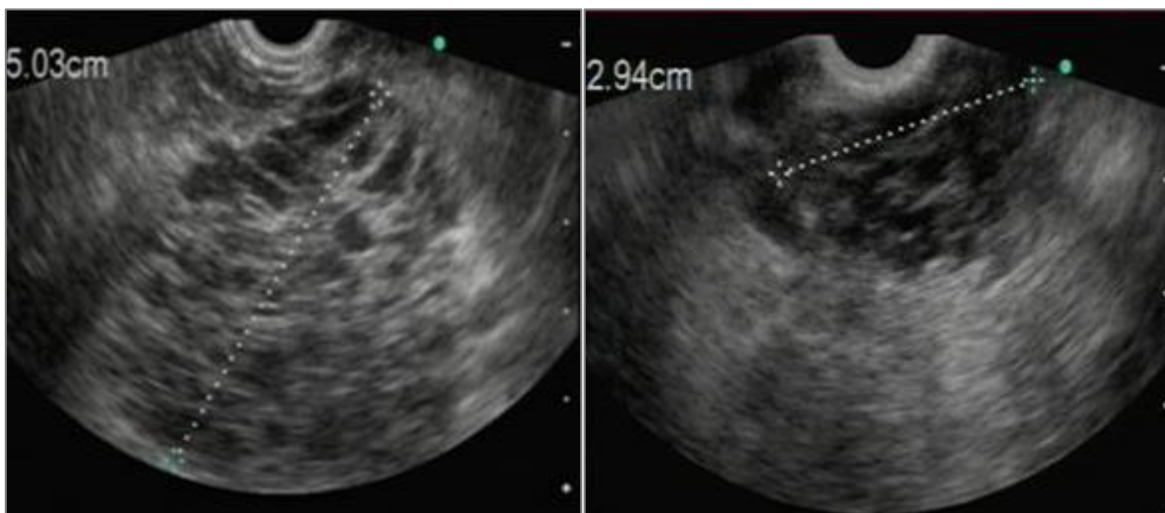
Ryc 2. Pseudotorbiel trzustki a-obraz endoskopowy-impresja tylnej ściany żołądka, b-obraz endosonograficzny.

1.3.2 Torbiele nowotworowe

1.3.2.1 Nowotwory surowicze torbielowate

Nowotwory surowicze torbielowate stanowią 25% wszystkich guzów torbielowatych i jedynie 1-2% nowotworów złośliwych trzustki [6]. Typowo torbiel surowicza zbudowana jest z licznych, małych torbieli wyścielonych przez niski sześcienny nabłonek zawierający glikogen. Często centralnie znajduje się gwiazdkowata blizna, a płyn wewnątrz torbieli jest wodnisty.

Charakterystyczny dla tej zmiany jest obraz „plastra miodu” w badaniach obrazowych. Makroskopowo są to guzy dobrze odgraniczone, okrągłe, różnej wielkości (średnio 25-30mm, ale zdarzają się również o średnicy 25cm). W zdecydowanej większości przypadków są bezobjawowe [11]. Torbiele surowicze mają bardzo niski potencjał złośliwienia. Zmiany rosną wolno, średnio 0,6cm na rok. Jednakże w przypadku torbieli >4cm, roczny przyrost może wynosić nawet 2cm. Postępowanie zależy od ewentualnych objawów, cech progresji oraz lokalizacji. Resekcja jest wskazana w przypadku objawów (ból brzucha, żółtaczka) oraz powiększania się zmiany w kontrolnych badaniach [7].

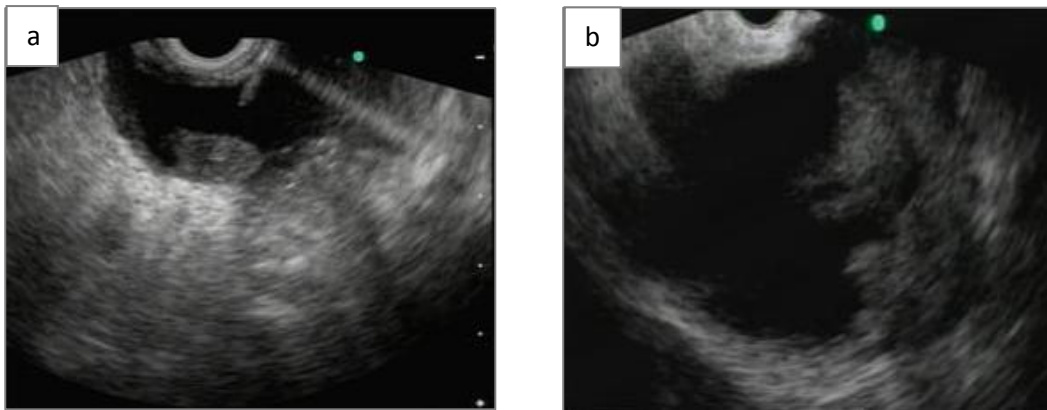


Ryc.3 Serous cystic neoplasm (SCN) microcysticum - surowiczy nowotwór torbielowaty drobnokomorowy – typowy obraz „plastra miodu”.

1.3.2.2 Nowotwory śluzowe torbielowate

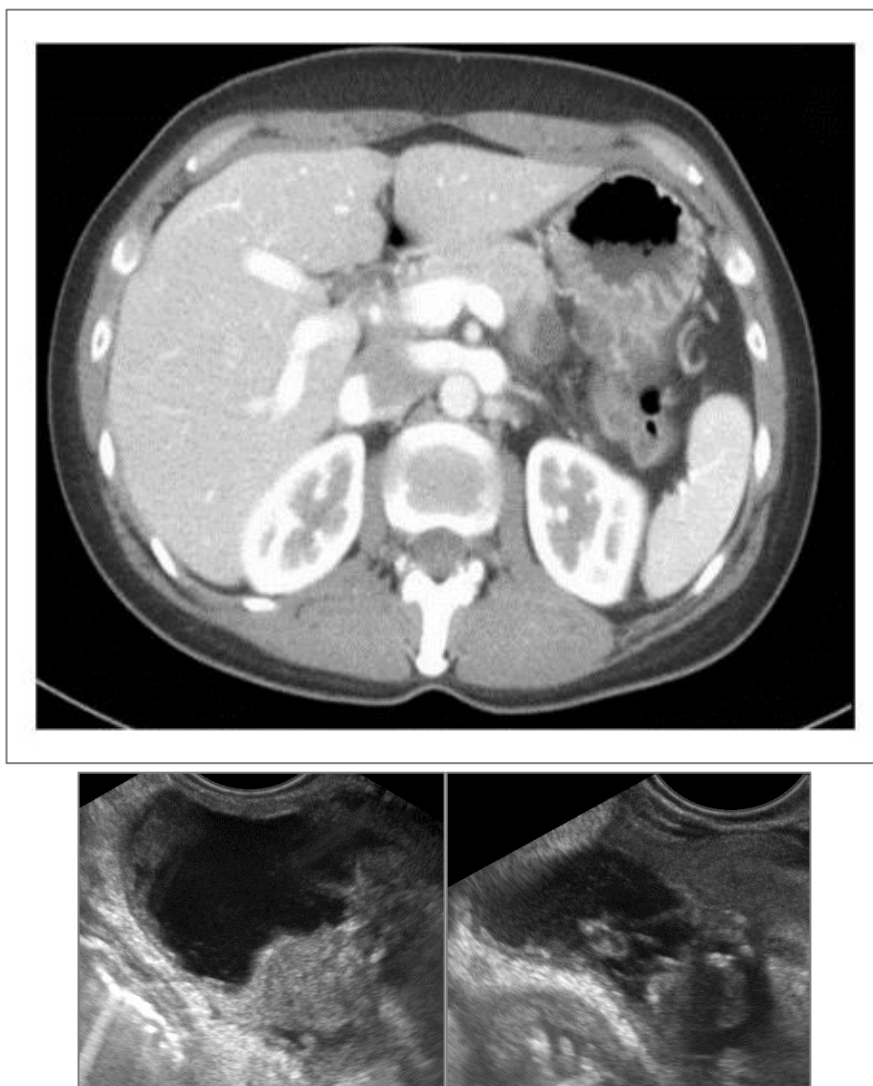
Nowotwory śluzowe torbielowate stanowią 1/3 guzów torbielowatych trzustki i 2% wszystkich nowotworów złośliwych trzustki. Występują częściej u kobiet. Z reguły umiejscawiają się w ogonie. Makroskopowo są to duże guzy (2-30cm), czasami z pojedynczymi

przegrodami i gładką powierzchnią wewnętrzną. Torbiele wyściela nabłonek walcowaty tworzący śluz. W gruczolakotorbielakach nabłonek nie wykazuje cech atypii. Typowo nie mają one połączenia z przewodem trzustkowym, dlatego charakterystyczny dla nich jest niski poziom amylazy w płynie. Często stwierdza się podwyższony poziom CEA. Guzy śluzowe mają dużą tendencję do złośliwienia. W związku z tym zaleca się ich leczenie metodą operacyjną. W przypadku gdy usunięty guz jest łagodny, kontrola nie jest wymagana [6][7][11].



Ryc. 4. MucinuousCysticNeoplasm (MCN) śluzowy nowotwór torbielowaty a-z widocznym guzkiem przyściennym. b-z widocznym nieregularnym zarysem ściany i hyperechogeniczną treścią śluzową w świetle torbieli.

W śluzowych guzach torbielowatych gruczołowych, o granicznej złośliwości, stwierdza się nabłonek z cechami dysplazji znacznego stopnia. W gruczolakotorbielakorakach (*cystadenocarcinoma*) stwierdza się cechy atypii i naciekanie podścieliska. Jedynym radykalnym leczeniem jest zabieg operacyjny. Po resekcji guza śluzowego złośliwego kontrola powinna być wykonywana co 6 miesięcy. Ocenia się, że 5-letnie przeżycie w przypadku zmiany łagodnej wynosi 95%, natomiast przy guzie złośliwym 50-60% [6][7][11].



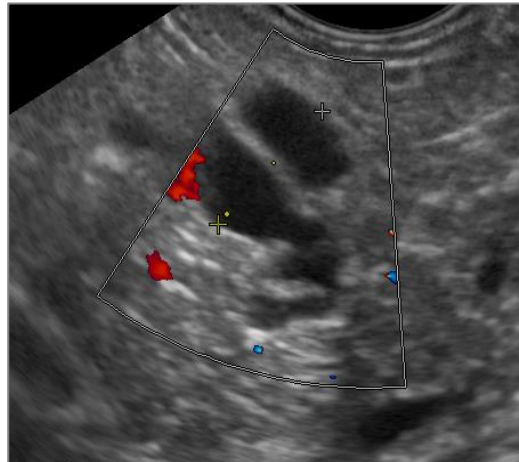
Ryc.5. Guz śluzowy torbielowaty złośliwy-zmiany lito-torbielowe, o nieregularnej, pogrubiałej ścianie z cechami naciekania miąższu trzustki.

1.3.2.3 Wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki (IPMN)

IPMN jest guzem występującym głównie między 35-85 rokiem życia, równie często u kobiet jak i u mężczyzn. Można wyróżnić dwa jego typy:

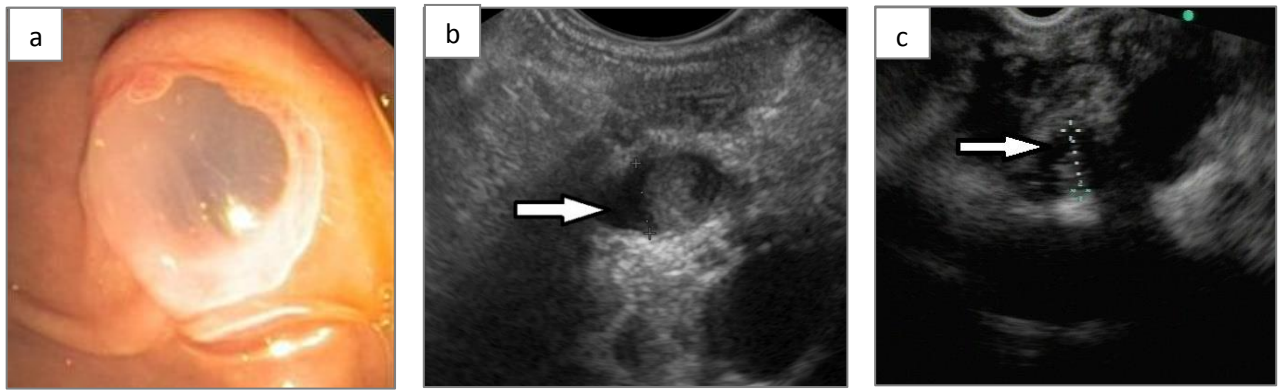
- obejmujący odgałęzienia przewodu trzustkowego głównego (*branch duct* – BD-IPMN) – wykazuje mniejsze ryzyko progresji do zmiany złośliwej,

- obejmujący przewód trzustkowy główny (*main duct – MD-IPMN*) – najczęściej lokalizuje się w głowie trzustki i ma większą tendencję do złośliwienia.



Ryc.6. Nowotwór wewnątrzprzewodowy trzustki typu BD-IPMN.

Istnieje również wariant IPMN, który obejmuje zarówno przewód główny jak i jego odgałęzienia (*mixed-type-IPMN, MT-IPMN*). Najczęściej zmiany te są bezobjawowe i dotyczą bocznych gałęzi przewodów trzustkowych BD-IPMN. Objawy występują jedynie u chorych z zaawansowaną postacią guzów złośliwych MD-IPMN z głównego przewodu trzustkowego, do których należą: biegunka tłuszczowa, utrata masy ciała, bóle pleców, żółtaczka, cukrzyca, epizody ostrego zapalenia trzustki. Charakterystyczna dla IPMN jest produkcja dużej ilości śluzu, który zatyka przewód Wirsunga powodując jego wsteczne poszerzenie. Typowym objawem dla MD-IPMN podczas ECPW jest triada Ohashi: gęsty śluz ewakuowany przez brodawkę Vatera, uwypuklenie brodawki z szerokim ujściem, znaczne poszerzenie przewodu Wirsunga na całej długości. Szerokie ujście brodawki przypomina obraz „rybiego oka” [6][7][11].

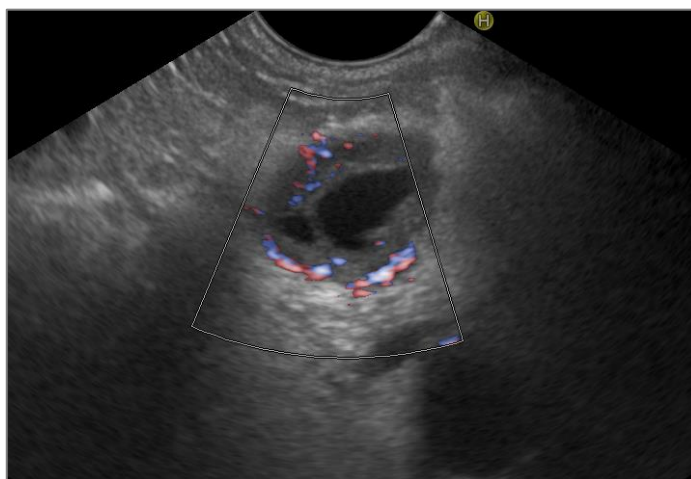


Ryc.7. IPMN-MD a-obraz endoskopowy brodawki Vatera , tzw. "rybie oko"; b,c-obraz endosonograficzny z cechami hyperechogenicznej zmiany w świetle poszerzonego przewodu Wirsunga.

1.3.2.4 Nowotwory endokryne torbielowate

Nowotwory endokryne torbielowate są najczęściej wykrywane przypadkowo i nie wykazują aktywności endokrynej, mimo swojego pochodzenia. Występują z taką samą częstością zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, zazwyczaj w przedziale wiekowym 60-70lat, głównie w trzonie lub ogonie trzustki. Są bardziej powszechne u pacjentów z zespołem gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu MEN 1. W EUS zmiana może mieć hiperwaskularną obwódkę oraz drobne przegrody i komponenty lite.

Obraz cytologiczny charakteryzuje się minimalną cytoplazmą, monomorficznymi jądrami z ziarnistą chromatyną typu „sól z pieprzem”. W diagnostyce immunohistochemicznej często obserwuje się pozytywny odczyn na chromograninę A i synaptofizynę. Złośliwość zmiany jest trudna do ustalenia, dlatego zaleca się jej chirurgiczne usunięcie, zwłaszcza jeżeli wielkość przekracza 20mm [6][7][11].



Ryc.8 guz neuroendokryny (NET) torbielowaty

1.3.2.5 Lity pseudobrodawkowaty guz trzustki

Lity pseudobrodawkowaty guz trzustki występuje rzadko (ok.3% wszystkich guzów torbielowatych trzustki). Dotyczy głównie kobiet (>80%) w 3. i 4. dekadzie życia. Makroskopowo przedstawia się jako pojedyncza, dobrze odgraniczona zmiana ze stałymi, torbielowatymi, heterogennymi komponentami. W obrazie mikroskopowym najczęściej obserwuje się otorebkowane guzy z martwicą podtorebkową. W części centralnej widoczne jest utkanie lite, składające się z komórek monomorficznych, ze zmiennym włóknieniem podścieliska. Pola lite nowotworu zbudowane są z komórek tworzących struktury pseudobrodawkowate, otoczone włóknieniem i szkliwieniem, ze zwapnieniami, a niekiedy kostnieniem.

Komórki nowotworu są jasne, kwasochłonne, mają cechy wakuolizacji cytoplazmy. Nie stwierdza się w nich cech atypii komórkowej. W obszarze guza można zauważyć sporadyczne figury podziału. Rzadko w utkaniu nowotworu obserwuje się inwazję naczyń. Ogniskowo widoczne są komórki piankowate i złogi po kryształach cholesterolu, z obecnością komórek

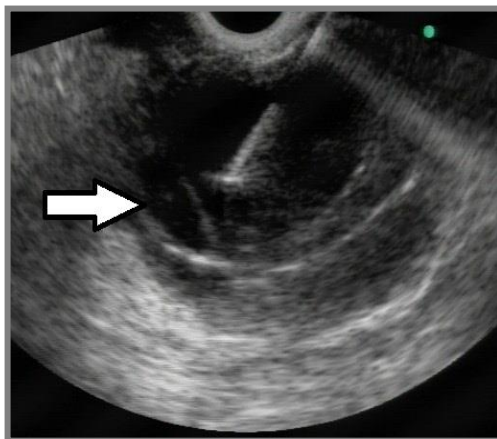
olbrzymich typu około ciała obcego. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie zmiany, a rokowanie jest pomyślne [12].

Tabela 1. Zestawienie najczęściej występujących guzów torbielowatych trzustki.

	Torbielako-gruczolak surowiczy (SCA)	Śluzowy nowotwór torbielowaty (MCN)	Wewnątrzprzewodowy brodawkowato-śluzowy nowotwór trzustki (IPMN)	Torbielowate nowotwory trzustki wywodzące się z komórek układu wewnątrzwydzielniczego (CPEN)	Lity nowotwór rzekomo brodawkowaty (SPN)
Dekada życia	6-7	4-5	6-7	5-6	2-4
Płeć	K>M	K>M	K<M	K=M	K>M
Lokalizacja	Trzon, ogon > głowa	Trzon, ogon > głowa	Głowa > trzon, ogon	Trzon, ogon > głowa	Trzon, ogon > głowa
Amylaza	Niska	Niska	Wysoka	Niska	Niska
Śluz	Brak	Obecny	Obecny	Brak	Nie badano
CEA	Niski	Wysoki	Wysoki	Niski	Nie badano
Cytologia	Bogaty w glikogen nabłonek sześcienny	Nabłonek walcowaty zawierający śluz	Nabłonek walcowaty zawierający śluz	Ziarnista chromatyna typu „sól z pieprzem”	Rozgałęziające brodawki ze śluzowatym podścieliskiem
Ryzyko złośliwienia	Niskie	Średnie do wysokiego	Niskie do wysokiego	Średnie	Niskie

1.4. NAKŁUCIE ZMIAN TORBIELOWATYCH TRZUSTKI

Mimo wysokiej jakości badań obrazowych, w tym EUS, nie u wszystkich pacjentów możliwe jest rozpoznanie typu zmiany torbielowatej, jedynie na podstawie obrazu morfologicznego. Dlatego specyficzność tych badań oceniana jest na 50-90% [7]. Metodę z wyboru w nakłuciu zmian torbielowatych trzustki stanowi biopsja pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej (EUS-FNA). Nakłucie zmiany z pobraniem materiału do oceny laboratoryjnej i cytologicznej zdecydowanie zwiększa możliwość ustalenia ostatecznego rozpoznania i kwalifikacji do leczenia. Na podstawie wieloośrodkowych badań *Brugge i wsp.* ocenili skuteczność badań obrazowych na 51%, wraz z badaniem cytologicznym na 58%, a przy dodatkowej ocenie markera CEA na 79% [13]. Badanie EUS uzupełnione nakłuciem z pobraniem płynu stanowi standard postępowania w przypadku wątpliwości w różnicowaniu charakteru zmian torbielowatych, wg zaleceń Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ESGE), Amerykańskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego (AGA), konsensusu Sendai i Fukuoka. Jest metodą bezpieczną, a częstość powikłań oceniana jest na około 2% z zaleceniem stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii po wykonaniu procedury [13].



Ryc.10. Nakłucie zmiany torbielowatej pod kontrolą EUS dające możliwość zbadania płynu

1.5 STANDARDY POSTĘPOWANIA

Aktualnie, brakuje skutecznych metod leczenia endoskopowego i farmakologicznego nowotworów torbielowatych trzustki. Resekcję chirurgiczną należy brać pod uwagę u chorych na nowotwór torbielowaty trzustki, dający wyraźne objawy kliniczne (nawracające OZT, żółtaczka) albo wykazujący zaawansowane stadia nowotworzenia (rak naciekający lub dysplazja dużego stopnia). Kolejnym wskazaniem jest duże ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w szacowanym okresie przeżycia. W przypadku nowotworów torbielowatych trzustki bez jawnych oznak obecności nowotworu złośliwego, ale nadal zagrożonych jego rozwojem, zaleca się nadzór. Monitorowanie prowadzi się celem wykonania, w razie potrzeby, interwencji zabiegowej (w tym resekcji chirurgicznej) u tych, u których utrzymuje się ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w obrębie torbieli. Dotyczy to również pacjentów po częściowej resekcji trzustki z powodu torbieli, z naciekiem nowotworu złośliwego lub ze stanem przedrakowym. Wymagają oni nadzoru pozostawionego kikuta trzustki ze względu na ryzyko obecności utajonych ognisk stanu przedrakowego. W przypadku pozostałych pacjentów, bez czynników ryzyka transformacji nowotworowej (bezobjawowy SCA lub torbiel rzekoma) nie ma uzasadnienia ani dla interwencji chirurgicznej, ani dla nadzoru. Decyzję należy podejmować zawsze mając na względzie bezpieczeństwo pacjenta, korzystając z badań takich jak TK, MR i EUS z analizą płynu pobranego z torbieli. Dodatkowo uwzględnia się ryzyko zarówno zabiegowe, jak i związane z nadzorem, a także preferencje pacjenta, choroby współistniejące, wiek oraz oczekiwaną długość i jakość życia.

Do tej pory nie udało się rozwiązać dwóch istotnych problemów o dużym znaczeniu klinicznym. Po pierwsze, żadne z dostępnych aktualnie narzędzi nie pozwala bezbłędnie

i w sposób ostateczny dokonać rozróżnienia pomiędzy niezłośliwymi torbielami trzustki, takimi jak łagodne typy IPMN, nietypowe SCA, a innymi zmianami torbielowatymi o charakterze przedrakowym i złośliwym (IPMN z dysplazją, MCN). Nie jest to możliwe nawet w oparciu o najnowsze techniki obrazowania (TK/MR) w skojarzeniu z EUS i badaniem płynu pobranego z torbieli. Po drugie, nawet w przypadku pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać stan przedrakowy taki jak MCN lub MD-IPMN nadal nie są dostępne wiarygodne metody diagnostyczne, które pozwoliłyby właściwie określić zaawansowanie stadia nowotworzenia oraz – co równie ważne – określić ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu całego życia pacjenta.

Ze względu na wyżej opisane ograniczenia, podjęto próby stworzenia wytycznych mających na celu umożliwienie podjęcia decyzji co do leczenia operacyjnego, kontynuacji nadzoru lub jego zaprzestania. W piśmiennictwie funkcjonuje wiele wytycznych dotyczących zmian torbielowatych w trzustce, ale podstawą są cztery główne opracowania: konsensus międzynarodowy z Sendai, uaktualniony konsensus międzynarodowy z Fukuoki, wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego.

Ze względu na coraz częstsze stosowanie zaawansowanych technik obrazowania w diagnostyce chorób jamy brzusznej stwierdza się przypadkowo bezobjawowe torbiele trzustki. Z tego względu Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (*American Gastroenterological Association* – AGA) opublikowało wytyczne dotyczące rozpoznawania i postępowania z bezobjawowymi torbielami nowotworowymi trzustki. Określono 3 cechy torbieli zwiększające ryzyko raka:

- wielkość torbieli ≥ 3 cm,
- poszerzenie przewodu trzustkowego,

- obecność struktur litych w świetle torbieli lub związanych z jej ścianą.

AGA sugeruje, że pacjenci, u których nie stwierdzono żadnej z wyżej wymienionych zmian, powinni być kontrolowani za pomocą MRI po roku, następnie co 2 lata przez okres 5lat, jeżeli przez ten czas torbiel pozostaje bez zmian. Gdy w trakcie obserwacji pojawi się przynajmniej 1 z ww. cech należy wykonać EUS-FNA. Pacjenci z prawidłowym wynikiem EUS-FNA powinni być poddani badaniu MRI po roku, a następnie co 2 lata. Pojawienie się którejs z cech wysokiego ryzyka jest wskazaniem do ponownego EUS-FNA. Kontrolę można zakończyć po 5 latach, jeżeli w tym czasie nie pojawiły się cechy wysokiego ryzyka. Można ją zakończyć również u pacjentów, którzy nie są kwalifikowani do ewentualnego zabiegu operacyjnego. Chorzy, u których stwierdza się zmiany lite lub śródścienne w świetle torbieli oraz poszerzenie przewodu trzustkowego, powinni być kierowani do zabiegu operacyjnego nawet jeżeli wynik BAC jest ujemny. Również chorzy, u których wynik cytologii jest niepokojący powinni być skierowani do leczenia chirurgicznego. Nadzoru po operacji wymagają pacjenci, u których stwierdzono w wyciętej torbieli naciekającego raka lub dysplazję. Należy wtedy wykonać MRI co 2 lata. Nadzór powinien trwać tak długo, jak długo chory kwalifikuje się do operacji. AGA nie zaleca nadzoru u pacjentów, u których nie stwierdzono w wyciętej torbieli dysplazji czy transformacji złośliwej [2][14].

Zgodnie z wytycznymi z Sendai z 2006 roku resekcję chirurgiczną zaleca się w przypadku MCN oraz MD-IPMN. Przy zmianie typu MT-IPMN resekcję zaleca się, gdy szerokość przewodu trzustkowego wynosi 5-9mm. W pozostałych przypadkach nadzór zależy od wielkości zmiany:

- <10mm kontrola CT/MRI za 2-3 lata,
- 10-20mm CT/MRI co rok przez 2 lata, następnie rzadziej, jeżeli bez zmian,

- 21-30mm EUS za 3-6miesiący, następnie wydłużyć kontrolę EUS/MRI, należy rozważyć leczenie chirurgiczne u młodych chorych,
- >30mm EUS/MRI co 3-6 miesięcy, do rozważenia leczenie chirurgiczne u młodych chorych [2].

Uaktualniony konsensus z Fukuoki z 2012 r. jest zgodny z najnowszymi wytycznymi Europejskimi z 2018 roku i dotyczy postępowania z guzami śluzowymi. Zaleca się resekcję zmian o charakterze MCN. Pozostałe zmiany powinny być zakwalifikowane do leczenia operacyjnego, jeżeli występują znamiona dużego ryzyka nowotworu złośliwego:

- żółtaczka mechaniczna,
- obszar lity w obrębie torbieli wykazujący wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego,
- poszerzenie przewodu Wirsunga $\geq 10\text{mm}$,

Zmiany, na podstawie których powinno być wykonane EUS to:

- zapalenie trzustki,
- średnica torbieli $\geq 3\text{cm}$,
- pogrubienie ściany torbieli lub jej wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego,
- średnica przewodu Wirsunga 5-9mm,
- guzek przyścienny, który nie ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu,
- nagła zmiana średnicy przewodu Wirsunga z zanikiem obwodowej części trzustki,

Po wykonaniu badania EUS następujące cechy są wskazaniem do operacji:

- potwierdzona obecność guzka przyściennego,
- cechy morfologiczne mogące wskazywać na zajęcie przewodu Wirsunga procesem nowotworowym,
- komórki podejrzane lub komórki nowotworu złośliwego w badaniu cytologicznym.

Jeżeli wynik badania EUS jest niepewny należy zastosować nadzór jak w przypadku guzów >3cm. W przypadku gdy w badanym guzie torbielowatym nie występuje żadna z powyższych cech należy choremu zalecić kontrolę obrazową uzależnioną od wielkości torbieli:

- <1cm - TK/MRI za 2-3 lata,
- 1-2cm - TK/MRI corocznie przez 2 lata, następnie wydłużyć odstęp między badaniami, jeżeli wielkość torbieli nie ulega zmianie,
- 2-3cm – EUS za 3-6miesiący, następnie w miarę potrzeby wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi badaniami i wykonywać na zmianę EUS i MRI, należy rozważyć leczenie operacyjne u młodych i poza tym zdrowym pacjentów, którzy będą wymagać wydłużonego nadzoru,
- >3cm – wykonywanie naprzemiennie EUS i MRI co 3-6 miesięcy, zaleca się leczenie operacyjne u młodych i poza tym zdrowych pacjentów [2].

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ESGE) opublikowane w 2018r. dotyczą 4 rodzajów guzów torbielowatych trzustki – MCN, SCA, IPMN, SPN. Zgodnie z wytycznymi poddani operacji powinni być chorzy ze zmianami typu MD-IPMN, MCN, SPN bez względu na rozmiar guza. Z kolei SCA nie wymaga leczenia chirurgicznego. W przypadku BD-IPMN resekcja powinna być wykonana przy wielkości guza $\geq 40\text{mm}$ lub $< 40\text{mm}$ jeżeli współistnieją dodatkowe czynniki ryzyka (objawy kliniczne, guzki przyścienne, poszerzony przewód Wirsunga $> 6\text{mm}$). U pozostałych pacjentów zalecono następujący schemat obserwacji: co 6 miesięcy przez 1 rok, następnie raz w roku do 5 lat, powyżej 5 lat kontrola co 6 miesięcy. W nadzorze należy wykorzystać EUS lub MRI. Wytyczne europejskie nie określają, kiedy należy zakończyć nadzór, oprócz sytuacji, w której stan ogólny pacjenta nie pozwala na zakwalifikowanie do ewentualnej operacji. Nadzór pooperacyjny kikuta trzustki powinien się odbywać bez względu na to czy w materiale pooperacyjnym stwierdzono dysplazję. Jeżeli

w preparacie stwierdzono nowotwór złośliwy to nadzór powinien być wykonany tak samo jak w przypadku gruczolakoraka trzustki.

Zmiany torbielowate w trzustce powinny być oceniane w EUS łącznie z nakłuciem zmiany (>2cm) i pobraniem płynu celem oznaczenia poziomu amylazy, CEA oraz wykonania badania cytologicznego. Jeżeli ilość zaaspirowanego płynu jest mała, to w pierwszej kolejności zaleca się wykonanie poziomu CEA [2][15].

Oprócz powyższych wytycznych i zaleceń istnieją również wytyczne American College of Gastroenterology (ACG).

Wytyczne ACG zalecają wstępne podejście do pacjentów ze zmianami torbielowatymi, które obejmuje wskazania do EUS/FNA takie jak: wielkość guza 3 cm lub większa, średnica głównego przewodu trzustkowego większa niż 5 mm. EUS/FNA można również rozważyć, gdy rodzaj zmiany torbielowatej jest niepewny, aby pomóc odróżnić IPMN i MCN od nieśluzowych zmian torbielowatych. Wynik badania EUS/BAC wykazujący zajęcie przewodu głównego, komponentę litą, lity guzek przyścienny lub zaawansowaną neoplazję w biopsji powinno skłonić do resekcji zmiany. Inne wskazania ACG do wielodyscyplinarnej oceny i rozważenia resekcji chirurgicznej obejmują IPMN lub MCN z nowo rozpoznaną cukrzycą, szybki wzrostem (>3 mm rocznie), żółtaczkę, ostre zapalenie trzustki, podwyższony antygen nowotworowy CA19-9, przewód trzustkowy główny większy niż 5 mm, ogniskowe jego poszerzenie lub jego niedrożność, średnica torbieli większa niż 3 cm lub cytologia wskazująca na dysplazję dużego stopnia lub gruczolakoraka. [16]

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Za najczulszą metodę zarówno w wykrywaniu drobnych zmian ogniskowych w trzustce, jak też w ocenie morfologicznej charakteru tych zmian uznaje się badanie EUS [17]. Ustalenie ostatecznego rozpoznania z różnicowaniem zmian pozapalnych i nowotworowych oraz potwierdzeniem łagodnego, potencjalnie złośliwego czy złośliwego charakteru zmian nowotworowych stanowi istotny problem kliniczny. Dlatego hipotezą niniejszego badania jest przydatność badania EUS z wykonaniem biopsji diagnostycznej w różnicowaniu zmian potencjalnie złośliwych z niezłośliwymi, warunkującym dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, u pacjentów z torbielowatą zmianą trzustki o niejasnym charakterze.

Cele pracy:

1. Ocena związku wybranych danych demograficznych pacjentów, cech morfologicznych zmian torbielowatych przed biopsją i po biopsji z wystąpieniem guza torbielowatego.
2. Ocena związku wybranych parametrów aspiratu ze zmiany torbielowatej z wystąpieniem guza torbielowatego.
3. Weryfikacja oceny wyjściowej charakteru zmian w dalszej obserwacji wraz z określeniem wartości procentowej ostatecznego rozpoznania raka w badanych zmianach torbielowatych.
4. Porównanie otrzymanych wniosków z dotychczasowym piśmiennictwem i aktualnymi zaleceniami międzynarodowych wytycznych.
5. Ocena roli endoskopowej ultrasonografii w różnicowaniu zmian torbielowatych trzustki na podstawie otrzymanych wyników.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Charakterystyka grupy badanej

Spośród 3000 pacjentów, u których wykonano badanie EUS w Pracowni Endoskopii SPZOZ MSWiA w Szczecinie w latach 2007-2013, wyodrębniono grupę 236 chorych (149 kobiet i 87 mężczyzn), w wieku od 22 do 89 lat ze zmianami torbielowatymi w trzustce, poddanych nakłuciu diagnostycznemu z analizą biochemiczną oraz cytologiczną uzyskanego płynu.

Wszyscy zakwalifikowani do badania chorzy kierowani byli do szpitala w celu diagnostyki różnicowej rozpoznanej w badaniach obrazowych zmiany torbielowatej trzustki o niejasnym charakterze. Badanie EUS miało na celu różnicowanie zmian pozapalnych i guzów torbielowatych wraz z ustaleniem wskazań do dalszego leczenia lub kontroli. U wszystkich zakwalifikowanych do badania EUS chorych, nakłucie uzasadnione było względami klinicznymi. Każdy pacjent przed wykonaniem zabiegu podpisał świadomą zgodę na przeprowadzenie badania EUS wraz z biopsją diagnostyczną. Decyzja o wykonaniu nakłucia w zależności od obrazu morfologicznego zmiany podejmowana była w trakcie badania przez jednego, doświadczonego endoskopistę mającego wieloletnie doświadczenie w badaniach endoskopowej ultrasonografii, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami w tej dziedzinie (kryteria AGA, Sendai, Fukuoki, ESGE) [2][14][15]. W zależności od wyniku badania EUS i analizy płynu chorych kwalifikowano do leczenia lub obserwacji.

Szczegółową charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawiono w Tabeli 2.

Do Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Szczecinie złożono wniosek o opinię dotyczącą projektu badania. Komisja Bioetyczna stwierdziła, że wniosek nie wymaga opinii oraz postanowiła zaakceptować wniosek bez uwag (OIL-Sz/MF/KB/452/17/02/2017).

3.2 Metody

3.2.1. Badanie EUS

Badanie EUS wykonano u wszystkich chorych aparatem zabiegowym echo endoskopowym liniowym z optyką boczną, wyposażonym w kanał biopsyjny dzięki czemu w trakcie badania można było wykonać nakłucie zmiany z pobraniem płynu do oceny biochemicznej i cytologicznej.

Badanie EUS przeprowadzono w pozycji leżącej na lewym boku. Chorzy poddani byli analgosedacji, stosując leki dożylnie (Midanium 2,5-5mg; Fentanyl 50-100ug), a jama ustna i gardło znieczulane były roztworem lidokainy. Aparat wprowadzano do jamy ustnej i następnie do przetyku pod kontrolą endoskopową. Następnie przystępowano do oceny endosonograficznej. Trzustkę oceniono z dwóch pozycji: głowę trzustki z dwunastnicy, natomiast trzon i ogon z żołądka. W tych samych pozycjach wykonano biopsję zmian w zależności od ich lokalizacji w trzustce. Biopsje wykonywano dedykowaną igłą wprowadzaną przez kanał roboczy. Pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej nakłuwano zmianę igłą i za pomocą strzykawki mocowanej na rękojeści igły, aspirowano zawartość światła zmiany torbielowatej dzięki wytworzonemu podciśnieniu w igle.

Każdy pacjent po nakłuciu zmiany miał podaną profilaktycznie jednorazową dawkę 1,0 g Cefazoliny. Wszyscy chorzy po wykonanej biopsji byli obserwowani w warunkach oddziału szpitalnego przez minimum 4h.

Biopsję cienkoigłową zmian wykonywano igłami:

- Boston 19G, 22G,

- COOK 19G, 22G,

- Olympus 22G.

3.2.2. Ocena morfologiczna zmian torbielowatych

W ocenie morfologicznej zmian torbielowatych i kwalifikacji do nakłucia brano pod uwagę:

- lokalizację torbieli (głowa, trzon, ogon, około-trzustkowa),
- rozmiar torbieli,
- ilość torbieli,
- liczbę komórek w torbieli,
- morfologię płynu w obrazie endosonograficznym (hipoechogeniczny, bezechowy, hiperechogeniczny, mieszany),
- dodatkowe cechy endosonograficzne jak obraz „plastra miodu”, obecność zmian litych, guzków przyściennych i zwapnień, endosonograficzne cechy przewlekłego zapalenia trzustki, cechy poszerzenia przewodu Wirsunga.

3.2.3. Ocena płynu z torbieli

Pobrany płyn z torbieli oceniano pod kątem:

- koloru,
- cech śluzu,
- poziomu CEA,

- poziomu amylazy,

- cytologii płynu.

Diagnostykę biochemiczną wykonano w Laboratorium SPZOZ MSWiA w Szczecinie. Poziom CEA oznaczano metodą elektrochemiluminescencji ECLIA. Aktywność amylazy oznaczono metodą kinetyczną EPS w temp. 37 °C. Ocenę cytologiczną płynu wykonywano w Zakładzie Patomorfologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego (SPSK) nr 1 w Szczecinie. Cechy śluzu w płynie oceniano zarówno makroskopowo jak i za pomocą barwienia mucykarminem.

Wśród wyników analizy cytologicznej wyodrębniono:

- 1) materiał niediagnostyczny,
- 2) bezpostaciowe kwasochłonne lub zasadochłonne masy, histiocyty,
- 3) komórki bez cech atypii,
- 4) komórki podejrzane o raka,
- 5) rak.

3.2.4. Ocena charakteru zmian i dalsze postępowanie

Po około 2 tygodniach od wykonanego zabiegu EUS z nakłuciem, wszyscy chorzy poddani zostali ponownej konsultacji, celem omówienia wyników biopsji, ustalonego na ich podstawie rozpoznania oraz kwalifikacji do leczenia chirurgicznego lub dalszej kontroli obrazowej. Pacjenci ze zmianami potencjalnie złośliwymi zostali skierowani na konsultację onkologiczną oraz chirurgiczną.

3.2.5. Weryfikacja oceny wyjściowej w kontroli obrazowej

Ze wszystkimi chorymi (n=236) podjęto próbę kontaktu celem ustalenia ich losów na podstawie dokumentacji lub wykonania kontroli obrazowej nieleczonych pacjentów. Udało się ustalić, że 11 pacjentów (4,66%) zmarło, w tym 5 z powodu raka trzustki (2,12%), 11 pacjentów (4,66%) zostało poddanych operacji, a z 99 (41,95%) nie udało się skontaktować lub nie wyrazili zgody na kontrolę. Spośród wszystkich pacjentów poddanych analizie 115 chorych (48,73%) miało wykonane kontrolne badanie obrazowe (USG, TK lub MR) w okresie od 2 miesięcy do 7 lat. Oceniano czy na przestrzeni okresu obserwacji:

- torbiel uległa progresji,
- torbiel uległa przemianie nowotworowej z rozpoznaniem raka trzustki,
- chory był operowany z powodu guza torbielowatego trzustki,
- w sytuacji zgonu ustalano, czy śmierć nastąpiła w wyniku guza trzustki.

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna pacjentów

Cechy demograficzne	Wartość
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pacjenta przedział wiekowy średnia wieku • Płeć - kobiety - mężczyźni 	<p>22-89 lat 57,825 +/- 13,715 lat</p> <p>149 87</p>
Cechy morfologiczne w badaniu EUS	
<ul style="list-style-type: none"> • Lokalizacja - głowa trzustki - trzon trzustki - ogon trzustki - okołotrzustkowa • Rozmiar torbieli • Ilość torbieli - pojedyncza torbiel - 2 torbiele - >2 torbieli • Liczba komór - jednokomorowe torbiele - dwukomorowe torbiele - >2 komór w torbieli • Endosonograficzne cechy płynu - bezechowy - mieszany - hyperechogeny • Dodatkowe cechy endosonograficzne zmiany - obraz „plastra miodu” - obecność zmiany litych - obecność guzków przyściennych - obecność zwapnień - endosonograficzne cechy pzt - poszerzenie przewodu wirsunga - podejrzenie raka przed biopsją - podejrzenie guza torbielowatego potencjalnie złośliwego przed biopsją 	<p>107 96 74 2</p> <p>7mm – 200mm (średnia 38,4mm)</p> <p>208 9 19</p> <p>126 6 100</p> <p>131 62 5</p> <p>5 69 11 8 37 41 22 169</p>
Cechy laboratoryjne pobranego płynu ze zmiany	
<ul style="list-style-type: none"> - kolor brunatny - cechy śluzu - poziom CEA w płynie >500ng/ml - poziom amylazy w płynie 	<p>28 26 29 0-400000</p>
Cytologia płynu	
<ul style="list-style-type: none"> - całkowita ilość wykonanych badań cytologicznych - materiał 35ie diagnostyczny - bezpostaciowe kwasochłonne lub zasadochłonne masy, histiocyty - komórki bez cech atypii - komórki podejrzone o raka - rak 	<p>214 50 108 32 12 12</p>

3.3 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem licencjonowanego programu Statistica 13.0 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). Do oceny normalności rozkładu badanych zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka. Jednorodność wariancji wykonano z użyciem testu Levene'a. Do zaprezentowania charakterystyki grupy wykorzystano statystykę opisową, głównie średnie, odchylenia standardowe i mediany oraz licznosci i procenty. Do analizy danych ilościowych wykorzystano test U Manna-Whitney'a. Ocenę zależności pomiędzy badanymi parametrami wykonano z użyciem korelacji rang Spearmanna. Ponadto wykonano analizę regresji logistycznej. Przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$.

4. WYNIKI

Zmiany kwalifikowano do dwóch grup – torbieli łagodnych oraz guzów torbielowatych potencjalnie złośliwych. W pierwszym etapie na podstawie oceny endosonograficznej, następnie na podstawie tych samych parametrów poszerzonych o dane uzyskane po biopsji. U części pacjentów przeprowadzano trzeci etap weryfikacji charakteru zmian na podstawie kontroli obrazowej.

4.1 Analiza wybranych parametrów pod względem występowania guza torbielowatego na podstawie badania EUS przed biopsją

W tabelach 3 i 4 zaprezentowano wyniki analizy wieku i płci oraz parametrów morfologicznych zmian torbielowatych w ocenie endosonograficznej przed biopsją. Wykazano wyższy średni wiek u pacjentów z podejrzeniem złośliwego charakteru zmian ($p < 0,001$). Nie wykazano istotności statystycznej dla wielkości torbieli pod względem predyspozycji do guza torbielowatego ($p=0,235$). Spośród pacjentów, u których nie występowało podejrzenie nowotworu przed biopsją aż u 51 (85,50%) nie opisano obecności zmian litych ($p=0,005$), u 60 (100%) pacjentów nie opisano guzków przyściennych ($p=0,047$) oraz u 31 (96,88%) pacjentów nie stwierdzono cech śluzu ($p=0,015$). Ponadto wykazano różnice istotne statystycznie w liczbie komór pomiędzy grupami. Większość pacjentów w grupie bez podejrzenia nowotworu prezentowało jedną komorę, a w grupie z podejrzeniem nowotworu przed biopsją występowały więcej niż dwie komory ($p < 0,001$). Z kolei pacjenci z ewidentnymi cechami endosonograficznymi przewlekłego zapalenia trzustki nie mieli podejrzenia guza torbielowatego w ocenianych zmianach torbielowatych ($p < 0,001$).

Tabela 3. Średnia wieku i wielkość torbieli u pacjentów z podejrzeniem nowotworu przed biopsją.

Parametr	Zmiana łagodna n=60			Zmiana potencjalnie złośliwa n=176			P
	Średnia	Mediana	Odch.std	Średnia	Mediana	Odch.std	
Wiek	52,56	52,00	12,02	59,59	62,00	13,83	<0,001
Wielkość torbieli (mm)	45,51	36,50	32,34	36,05	33,00	20,60	0,235

Tabela 4. Ocena związku pomiędzy wybranymi parametrami, a podejrzeniem guza torbielowatego przed biopsją.

Parametr		Charakterystyka endosonograficzna zmian torbielowatych przed biopsją				
		Zmiana łagodna n=60		Zmiana potencjalnie złośliwa n=176		P
		N	%	n	%	
Dane demograficzne						
Płeć	K	30	50,00%	119	67,61%	<0,02
	M	30	50,00%	57	32,39%	
Wybrane cechy endosonograficzne						
Lokalizacja torbieli głowa	Nie	33	56,90%	94	53,41%	0,644
	Tak	25	43,10%	82	46,59%	
Lokalizacja torbieli trzon	Nie	37	63,79%	101	57,39%	0,389
	Tak	21	36,21%	75	42,61%	
Lokalizacja torbieli ogon	Nie	40	68,97%	120	68,18%	0,911
	Tak	18	31,03%	56	31,82%	
Lokalizacja torbieli okołotrzustkowo	Nie	56	96,55%	176	100,00%	<0,02
	Tak	2	3,45%	0	0,00%	
Ilość torbieli	1	51	85,00%	157	89,20%	0,404
	2	4	6,67%	5	2,84%	
	>2	5	8,33%	14	7,95%	
Liczba komórek	1	47	78,33%	80	46,24%	<0,001
	2	1	1,67%	5	2,89%	
	>2	12	20,00%	88	50,87%	
Rodzaj płynu w obrazie EUS	Mieszany	12	26,09%	50	32,68%	0,632
	Hyperechogenny	2	4,35%	3	1,96%	
	Bezechowy	32	69,57%	99	64,71%	
	Hypoechogenny	0	0,00%	1	0,65%	
Obraz plastra miodu	Nie	59	98,33%	172	97,73%	0,778
	Tak	1	1,67%	4	2,27%	
Obecność zmian litych	Nie	51	85,00%	115	65,71%	0,005
	Tak	9	15,00%	60	34,29%	
Obecność guzków przyściennych	Nie	60	100,00%	165	93,75%	<0,05
	Tak	0	0,00%	11	6,25%	
Endosonograficzne cechy PZT	Tak	28	46,67%	9	5,14%	<0,001
	Nie	32	53,33%	166	94,86%	
Poszerzenie przewodu Wirsunga	Tak	9	25,00%	32	23,88%	0,889
	Nie	27	75,00%	102	76,12%	
Etiologia torbieli	Pozapalna	13	22,03%	0	0,00%	<0,001
	Nieznana	1	1,69%	0	0,00%	
	guz torbielowaty	1	1,69%	162	92,05%	
	Rak	0	0,00%	9	5,11%	
	torbiel pozapalna	33	55,93%	0	0,00%	
	torbiel prosta	9	15,25%	0	0,00%	
	guz trzustki	0	0,00%	5	2,84%	
	torbiel pourazowa	1	1,69%	0	0,00%	
torbiel pokrwotoczna	1	1,69%	0	0,00%		

4.2 Analiza wybranych parametrów pod względem występowania guza torbielowatego po biopsji pod kontrolą EUS

Po wykonaniu biopsji przeprowadzono ponowną analizę danych demograficznych, wybranych cech endosonograficznych zmian torbielowatych oraz wyników analizy biochemicznej i cytologicznej po nakłuciu zmiany, w celu potwierdzenia rozpoznania guza torbielowatego (Tabele 5 i 6). W uzyskanych wynikach stwierdzono, że obecność zmian litych, oraz poszerzenie przewodu Wirsunga korelowały z podejrzeniem nowotworu ($p < 0,001$ i $p = 0,030$, odpowiednio). Co więcej, w torbielach, w których stężenie CEA wynosiło powyżej 500ng/ml częściej stwierdzano zmianę nowotworową ($p < 0,001$). Natomiast liczba komórek nie korelowała z ryzykiem zmiany potencjalnie złośliwej. Również wiek pacjenta, płeć, wielkość torbieli, lokalizacja, cechy płynu w obrazie EUS, ilość torbieli, liczba komórek, obecność guzków przyściennych, zwapnień, cechy PZT, kolor aspiratu i poziom amylazy w aspiracie ze światła zmiany torbielowatej nie były istotnymi czynnikami predykcyjnymi dla zmiany złośliwej.

Tabela 5. Ocena wybranych danych klinicznych i cech torbieli pod kątem ich korelacji z rozpoznaniem nowotworu po biopsji

Parametr	Podejrzenie nowotworu po biopsji					
		nie n=204		tak n=32		P
Dane demograficzne						
Płeć (n, %)	K	128	62,75%	21	65,63%	0,754
	M	76	37,25%	11	34,38%	
Cechy morfologiczne w badaniu EUS						
Lokalizacja torbieli głowa (n, %)	0	110	54,46%	17	53,13%	0,888
	1	92	45,54%	15	46,88%	
Lokalizacja torbieli trzon (n, %)	0	115	56,93%	23	71,88%	0,110
	1	87	43,07%	9	28,13%	
Lokalizacja torbieli ogon (n, %)	0	138	68,32%	22	68,75%	0,961
	1	64	31,68%	10	31,25%	
Lokalizacja torbieli okołotrzustkowo (n, %)	0	200	99,01%	32	100,00%	0,572
	1	2	0,99%	0	0,00%	
ILOŚĆ TORBIELI (n, %)	1	177	86,76%	31	96,88%	0,188
	2	8	3,92%	1	3,13%	
	>2	19	9,31%	0	0,00%	
LICZBA KOMÓR (n, %)	1	106	52,22%	21	70,00%	0,156
	2	5	2,46%	1	3,33%	
	>2	92	45,32%	8	26,67%	
RODZAJ PŁYNU W OBRAZIE EUS (n, %)	Mieszany	50	29,76%	12	38,71%	0,077
	Hyperechogenny	4	2,38%	1	3,23%	
	Bezechowy	114	67,86%	17	54,84%	
	Hypoechoenny	0	0,00%	1	3,23%	
Plaster miodu (n, %)	0	199	97,55%	32	100,00%	0,371
	1	5	2,45%	0	0,00%	
OBECNOŚĆ ZMIAN LITYCH (n, %)	Nie	154	75,86%	12	37,50%	<0,001
	Tak	49	24,14%	20	62,50%	
OBECNOŚĆ GUZKÓW PRZYŚCIENNYCH (n, %)	Nie	196	96,08%	29	90,63%	0,174
	Tak	8	3,92%	3	9,38%	
OBECNOŚĆ ZWAPNIEŃ (n, %)	Nie	198	97,06%	30	93,75%	0,336
	Tak	6	2,94%	2	6,25%	
ENDOSONOGRAFICZNE CECHY PZT (n, %)	Tak	34	16,67%	3	9,68%	0,319
	Nie	170	83,33%	28	90,32%	
Poszerzenie przewodu Wirsunga (n, %)	Tak	31	21,23%	10	41,67%	<0,05
	Nie	115	78,77%	14	58,33%	
Etiologia torbieli (n, %)	Pozapalna	13	6,40%	0	0,00%	0,002
	Nieznana	1	0,49%	0	0,00%	
	Guz torbielowaty	139	68,47%	24	75,00%	
	Rak	5	2,46%	4	12,50%	
	torbiel pozapalna	33	16,26%	0	0,00%	

	torbiel prosta	8	3,94%	1	3,13%	
	guz trzustki	2	0,99%	3	9,38%	
	torbiel pourazowa	1	0,49%	0	0,00%	
	torbiel pokrwotoczna	1	0,49%	0	0,00%	
Cechy laboratoryjne pobranego płynu ze zmiany						
KOLOR PŁYNU brunatny tak/nie (n, %)	Tak	27	19,57%	1	7,69%	0,292
	Nie	111	80,43%	12	92,31%	
CECHY ŚLUZU W OCENIE Z MUCYKARMINEM (n, %)	Nie	113	84,96%	9	60,00%	<0,02
	Tak	20	15,04%	6	40,00%	
CEA>500 ng/ml (n, %)	0	103	83,06%	4	33,33%	<0,001
	1	21	16,94%	8	66,67%	
CYTOLOGIA PŁYNU* (n, %)	Materiał niediagnostyczny	49	26,78%	1	3,23%	<0,001
	Bezpostaciowe kwasochłonne lub zasadochłonne masy, histiocyty	103	56,28%	5	16,13%	
	Komórki bez cech atypii	31	16,94%	1	3,23%	
	Komórki podejrzane o raka	0	0,00%	12	38,71%	
	Rak	0	0,00%	12	38,71%	

Tabela 6. Wybrane parametry u pacjentów z podejrzeniem nowotworu po biopsji.

Parametr	Podejrzenie nowotworu po biopsji						P
	nie n=204			tak n=32			
	Średnia	Mediana	Odch.std	Średnia	Mediana	Odch.std	
Wiek	57,41	58,00	14,17	60,44	61,00	10,15	0,470
Wielkość torbieli (mm)	38,95	33,00	25,73	34,71	34,50	10,37	0,724
<i>Wybrane parametry płynu pobranego podczas biopsji</i>							
Poziom CEA	486,37	22,60	2180,97	1689,73	103,50	2832,28	0,033
Poziom amylazy	28367,55	737,50	63784,67	2949,09	144,00	6419,15	0,194

Dodatkowo oceniono korelację poziomu CEA z rozmiarem torbieli oraz obecnością śluzu. Poziom CEA nie korelował z wielkością torbieli (tabele 7.1 i 7.2). Wartości CEA w torbielach powyżej 3 cm nie były istotnie statystycznie wyższe niż w zmianach mniejszych (tabela 7.3). Natomiast otrzymane wyniki potwierdziły zależność obecności śluzu z podwyższonymi wartościami CEA (Tabele 8.1-3).

Tabela 7.1. Ocena korelacji poziomu CEA w płynie z wielkością torbieli

Parametr	Wielkość torbieli <3cm (cm)			Wielkość torbieli ≥3cm (cm)			P
	Średnia	Mediana	Odch.std	Średnia	Mediana	Odch.std	
Poziom CEA w płynie	133,93	11,80	277,50	1044,57	50,64	2908,73	0,106

Tabela 7.2 Korelacja porządku rang Spearman'a dla wielkości torbieli i poziomu CEA

Parametry	R	P
Wielkość torbieli [cm] a poziom CEA w płynie	0,147	0,105

Tabela 7.3. Regresja logistyczna dla wielkości torbieli > 3cm i poziomu CEA.

Parametr	P	Iloraz szans	Ufność OR 95%	Ufność OR 95%
Poziom CEA w płynie	0,158	1,001	1,000	1,002

Tabela 8.1 -8.3. Ocena korelacji poziomu CEA z obecnością śluzu w płynie z torbieli.

Parametr	CECHY ŚLUZU (nie)			CECHY ŚLUZU (tak)			P
	Średnia	Mediana	Odch.std	Średnia	Mediana	Odch.std	
Poziom CEA w płynie	868,42	21,65	2729,88	1287,38	237,70	2420,11	<0,05

Tabela 8.2 Korelacja porządku rang Spearman'a dla obecności śluzu a poziomem CEA w płynie torbieli.

Parametr	R	P
Obecność śluzu a poziom CEA w płynie	0,225	<0,05

Tabela 8.3 Regresja logistyczna dla obecności śluzu i poziomu CEA.

Parametr	P	Iloraz szans	Ufność OR 95%	Ufność OR 95%
Poziom CEA w płynie	0,643	1,000	1,000	1,000

4.3. Analiza porównawcza oceny pierwotnej w samym badaniu EUS oraz po uzyskanym wyniku biopsji.

Przed biopsją zmiany budzące niepokój onkologiczny (n=176) stanowiły 74,58% wszystkich zmian. Na podstawie tych samych parametrów poszerzonych o dane uzyskane po biopsji rozpoznano zmiany podejrzane o złośliwe u 13,56% (n=32). Weryfikacja wyników z biopsji pozwoliła na zmniejszenie grupy razy 5,5.

4.4. Weryfikacja oceny wyjściowej charakteru zmian w dalszej obserwacji obrazowej.

W Tabeli 9 przedstawiono zależność pomiędzy wybranymi danymi uzyskanymi w trakcie wieloletniej obserwacji, a podejrzeniem nowotworu po biopsji. U ponad 95% pacjentów, u których rozpoznano zmianę łagodną nie potwierdzono cech przemiany nowotworowej w czasie całej obserwacji ($p < 0,05$). Zaobserwowano, że zmiany o typie potencjalnie złośliwym nie ulegały regresji ($p < 0,05$). Zarówno powiększenie jak i zmniejszenie wielkości torbieli w dwuletniej obserwacji w stosunku do podejrzenia nowotworu nie była istotna statystycznie

Tabela 9. Ocena wybranych parametrów torbieli w trakcie obserwacji.

Parametr		Zmiany łagodne (n)	%	Zmiany potencjalnie złośliwe (n)	%	p
Progresja zmiany	Nie	80	83,33%	13	72,22%	0,264
	Tak	16	16,67%	5	27,78%	
Regresja zmiany	Tak	21	21,88%	0	0,00%	<0,05
	Nie	75	78,13%	18	100,00%	
Rozpoznanie raka w czasie całej obserwacji po badaniu wstępnym	Nie	92	95,83%	15	83,33%	<0,05
	Tak	4	4,17%	3	16,67%	
Progresja torbieli po roku	Nie	93	96,88%	15	88,24%	0,110
	Tak	3	3,13%	2	11,76%	
Progresja torbieli po 2 latach	Nie	84	92,31%	14	100,00%	0,283
	Tak	7	7,69%	0	0,00%	

5. DYSKUSJA

5.1. Omówienie wyników badania własnego w kontekście dostępnego piśmiennictwa

Niniejszą pracę oparto na założeniu przydatności badania EUS z wykonaniem biopsji z oceną badania cytologicznego i biochemicznego u pacjentów z torbielowatą zmianą trzustki o niejasnym charakterze. Analizie poddano pacjentów badanych w latach 2007-2013, czyli przed ponad 10 laty z oceną ich dalszych losów. Wskazanie kliniczne do wykonania nakłucia zmiany torbielowatej w ocenie lekarza wykonującego badanie występowało u 236 pacjentów spośród 3 tysięcy chorych poddanych w tym okresie diagnostyce endosonograficznej. Istotnym jest fakt, że wytyczne wówczas obowiązujące nie były jednoznaczne i sugerowały zdecydowanie szersze wskazania do biopsji diagnostycznej niż aktualnie obowiązujące. Do nakłucia kwalifikowano wszystkich chorych ze zmianami torbielowatymi, u których nie występowały przeciwwskazania do biopsji i obraz morfologiczny nie pozwalał na pewne rozpoznanie zmiany łagodnej. W pierwszym etapie na podstawie obrazu morfologicznego w badaniu EUS zakwalifikowano pacjentów do dwóch grup. Pierwszą grupę stanowili pacjenci ze zmianami bez ewidentnych cech budzących niepokój onkologiczny, drugą zaś ze zmianami o potencjale złośliwym. Następnie zakwalifikowano ponownie wszystkich pacjentów do tych samych dwóch grup na podstawie obrazu EUS uzupełnionego o wyniki biopsji.

5.1.1 Dane demograficzne a charakter zmiany

Zgodnie z wynikami uzyskanymi na podstawie samej oceny endosonograficznej wykazano wyższy średni wiek u pacjentów z podejrzeniem złośliwego charakteru zmian ($p < 0,001$). Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż wiek stanowił czynnik ryzyka nowotworu zgodnie z dostępnym piśmiennictwem. Sarr i wsp. [18] wykazali w swojej pracy, w której analizie poddano 88 pacjentów ze zmianami typu MCN, że potencjał nowotworowy zwiększał się wraz z wiekiem i gruczolakorak śluzowaty występował jedynie u pacjentów po 60 roku życia (48 ± 3 vs. 53 ± 3 vs. 64 ± 5). Podobnie Crippa i wsp [19] oceniali wyniki w grupie 567 chorych poddanych resekcji guza torbielowatego śluzowego trzustki. Analiza wykazała, że pacjenci z rakiem inwazyjnym na podłożu zmiany torbielowatej śluzowej byli istotnie starsi niż pacjenci z nowotworami nieinwazyjnymi (55 vs. 44 lata; $p = 0,01$). Również Marchegiani i wsp. [20] w swoim badaniu obserwacyjnym obejmującym 2189 pacjentów ze zmianami typu IPMN przedstawili, że pacjenci w wieku ≥ 50 lat mieli wyższe skumulowane ryzyko rozwoju cech zmiany predysponujących do rozwoju raka na ich podłożu (8,5% vs. 4,3%; $p = 0,04$) oraz wyższą częstość występowania inwazyjnych IPMN (26,6% vs. 17,3%; $p = 0,03$). Co więcej, IPMN zdiagnozowane u starszych pacjentów z większym prawdopodobieństwem ulegały transformacji nowotworowej. Wiek oceniano także w wielu innych pracach, gdzie ostatecznie wskazano, że średni wiek pacjentów z łagodnym śluzowo-torbielowatym nowotworem wynosi około 50 do 55 lat, podczas gdy gruczolakorak śluzowy występuje częściej u pacjentów między 60, a 65 rokiem życia. Jednak ostatecznie wiek nie był czynnikiem wpływającym na występowanie zgonu z powodu złośliwego IPMN [21][22][23]. Jednocześnie w piśmiennictwie dostępne są liczne prace dokumentujące znaczny wzrost częstości występowania wraz z wiekiem łagodnych zmian torbielowatych trzustki [24]. Prawdopodobnie z tego powodu

w badanej populacji wiek nie korelował istotnie statystycznie z ryzykiem zmiany potencjalnie złośliwej w ostatecznej ocenie po biopsji. Ponadto wpływ na te dane ma fakt, że biopsji poddawane były również torbiele pozapalne, które jak wynika z obserwacji, najczęściej dotyczą młodych pacjentów, a warunkiem przeprowadzenia leczenia endoskopowego jest wykluczenie potencjału złośliwego na podstawie biopsji również w tej grupie chorych.

Kolejny badany parametr – płeć, nie predysponował do występowania zmiany nowotworowej ($p = 0,754$). W jednym z badań [25] mających na celu określenie potencjalnie złośliwych cech guzów torbielowatych, ogólna częstość występowania nowotworów złośliwych była wyższa u mężczyzn (18/53; 34% w grupie łagodnych vs 16/28; 57,1% w grupie złośliwych; $p = 0,004$). Podobnie Lee i wsp. [26] podali, że ogólna częstość występowania nowotworów złośliwych była znacznie wyższa u mężczyzn (28%), w porównaniu z kobietami (12%) ($p < 0,02$). Istnieją natomiast prace wskazujące na płeć żeńską mającą wyższą predyspozycję do występowania guza torbielowatego złośliwego [21][22][27][28][29][30]. Jednak biorąc pod uwagę niejednoznaczność wniosków dotychczasowych badań, nie można ostatecznie wskazać, czy i która płeć predysponuje do transformacji złośliwej.

5.1.2 Cechy morfologiczne w badaniu EUS a charakter zmiany

Poza parametrami osobniczymi pacjentów, w tym badaniu oceniano także cechy endosonograficzne zmian pod kątem predyspozycji do występowania guza torbielowatego. W materiale poddanym analizie, nie wykazano istotności statystycznej dla wielkości torbieli pod względem predyspozycji do guza torbielowatego ($p=0,235$). Crippa i wsp. [19] porównywali zmiany typu MCN po resekcji pod kątem histopatologicznego rozpoznania raka w zmianie. Autorzy pracy wykazali, że łagodne MCN były istotnie mniejsze niż złośliwe

(mediana 45 vs. 80 mm; średnia \pm SD: 50 ± 28 vs. 83 ± 25 ; $p = 0,0001$). Podobnie Atef i wsp [25], w badaniu obejmującym 81 pacjentów ze zmianami torbielowatymi trzustki, wykazali, że cechą predysponującą do rozwoju raka była średnica zmiany większa niż 3 cm ($p=0,001$). Jednakże analiza obejmowała różne typy zmian torbielowatych, w tym te bez potencjału nowotworowego, jak SCN (28,4%). Podobnie jak w tej pracy, nie przeprowadzono subanalizy dla poszczególnych typów zmian torbielowatych, tak więc wynik ten nie jest jednoznaczny. Średni poziom amylaz w grupie zmian łagodnych znacznie wyższy niż w grupie zmian potencjalnie złośliwych świadczy o znacznie większym odsetku torbieli pozapalnych w tej grupie. Z pewnością wpłynęło to na wyniki statystyczne, ponieważ rozmiar torbieli pozapalnych znacznie przekraczał rozmiar guzów torbielowatych. W dwóch kolejnych pracach uzyskano wyniki zbliżone do otrzymanych w tej pracy. Spinelli i wsp. [31] podali, że rozmiar torbieli nie korelował z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym nowotworu, tak samo Sarr i wsp [18] nie stwierdzili różnicy w średniej wielkości łagodnego śluzowego guza o typie cystadenoma, a cystadenocarcinoma. Zatem niejednoznaczność dotychczas opublikowanych wyników badań nie pozwala ostatecznie wykluczyć potencjału nowotworowego zmian małych, jednak ryzyko transformacji może być większe w przypadku guzów torbielowatych o większych rozmiarach. Wielkość, choć nieistotna statystycznie w analizie otrzymanych wyników, powinna być rozważana jako czynnik zwiększonego ryzyka przemiany nowotworowej, gdy współwystępują inne, budzące niepokój onkologiczny, cechy.

Spośród innych parametrów oceniano także znaczenie ilości komórek jako cechy predykcyjnej dla guza torbielowatego. Większość pacjentów w grupie bez podejrzenia nowotworu prezentowało jedną komórkę, a w grupie z podejrzeniem nowotworu przed biopsją występowały więcej niż dwie komórki ($p<0,001$). Wynika to prawdopodobnie z faktu, iż zmiany o morfologii torbieli pozapalnych są zmianami jednokomorowymi, które nie budziły niepokoj

onkologicznego przed biopsją. Analiza ostatecznej oceny morfologii zmian po badaniu EUS oraz wynikach biopsji nie potwierdziła pierwotnej korelacji. Nie wykazano istotnych statycznie różnic w obecności komórek w grupach badanych. Ponadto znaczenie ma również fakt, że wytyczne obowiązujące w okresie rekrutacji pacjentów zawierały obecność przegród jako cechą zwiększonego ryzyka nowotworu i stanowiły same w sobie kryterium kwalifikacji do biopsji. Nie przeprowadzono jednak oceny zależności pomiędzy ilością komórek a rozmiarem torbieli, co było badane również przez Sahani i wsp. [32]. Autorzy wykazali, że w zmianach torbielowatych poniżej 3cm, wzrastająca ilość przegród korelowała z łagodnym charakterem zmiany, a dodatnia wartość predykcyjna (positive predictive value – PPV) dla ilości przegród wynosiła jedynie 20% (10 z 50 pacjentów), jednak co ciekawe wartość ta była znacznie wyższa niż 3% PPV dla torbieli jednokomorowych ($p= 0,042$). Ilość przegród była oceniana także w innych badaniach [19][25], jednak podobnie do otrzymanych wyników niniejszej pracy, nie uznano jej za istotną statystycznie w kontekście występowania raka, nawet, gdy analizowano zmiany potencjalnie złośliwe typu MCN.

Analiza pod względem występowania guza torbielowatego potencjalnie złośliwego dla konkretnej lokalizacji w trzustce nie okazała się istotna statystycznie. Atef i wsp. [25] oraz Javle i wsp [33] podobnie wykazali, że lokalizacja torbieli w trzustce nie była związana z przemianą złośliwą torbieli. Natomiast, w niektórych badaniach wskazywano lokalizację typową dla poszczególnych rodzajów guzów torbielowatych. Przykładowo śluzowe guzy wywodzące się z nabłonka przewodów trzustkowych, zwykle zlokalizowane były w trzonie lub ogonie trzustki, zaś surowicze zmiany typu SCA miały częstszą lokalizację w głowie trzustki [21].

Ewidentne cechy endosonograficzne przewlekłego zapalenia trzustki, zgodne z kryteriami Rosemont [34], współistniejące ze zmianami torbielowatymi, korelowały

z wykluczeniem guza torbielowatego ($p < 0,001$) na podstawie samej oceny EUS w tym badaniu. Co więcej, obecność tych cech zmniejszyła grupę pacjentów z potencjalnym ryzykiem procesu nowotworzenia w dużych torbielach trzustki. Zależność ta nie była oceniana w dotychczas przeprowadzonych badaniach, jednak w tym materiale ostatecznie również nie potwierdzono różnic istotnych statycznie dla występowania cech PZT oraz potencjału złośliwego zmian torbielowatych.

Nie dziwi fakt, że wykazano korelację występowania zmian litych oraz guzków przyściennych ze zmianami potencjalnie złośliwymi w ocenie EUS, ponieważ cechy te stanowią zgodnie z wytycznymi czynniki ryzyka zmian potencjalnie złośliwych. Jednak w wyniku analizy ww. czynników po biopsji wykazano zależność statystyczną jedynie w odniesieniu do obecności komponenty litej ($p < 0,001$). Nie udowodniono związku pomiędzy występowaniem guzków przyściennych a potencjałem złośliwym zmian. W wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że obecność wyżej wymienionych zmian wewnątrz torbieli jest istotnym czynnikiem predykcyjnym złośliwości. Postlewait i wsp [35] w swoim badaniu wielośrodkowym, poddali retrospektywnej analizie 349 pacjentów ze zmianami torbielowatymi śluzowatymi w celu określenia czynników ryzyka złośliwości. Spośród ocenianych cech, obecność komponenty litej lub guzka przyściennego (OR, 4,54; 95% CI, 1,95-10,57; $p < 0,001$) były niezależnym czynnikiem związanym z procesem nowotworzenia. Wyniki te zostały potwierdzone w wielu innych pracach [36][37][38][19]. Jang i wsp. [39] oceniali także rozmiar guzków przyściennych jako cechy zmiany złośliwej. Co ciekawe, guzki/brodawki wewnątrztorbielowe wielkości ≥ 1 cm były częstsze w MCN z rakiem inwazyjnym (79,3%, $p = 0,000$). Z kolei mniejsze guzki przyścienne (< 1 cm) występowały sporadycznie w MCN z dysplazją małego stopnia i większość z nich nie była prawdziwymi brodawkami nabłonkowymi, lecz pogrubiałymi przegrodami małych torbieli lub

guzkowym wzrostem tkanki zrębu. Konkluzje te zgodne są z otrzymanymi w tej pracy wynikami odnośnie guzków przyściennych, i jak wynika z innych, dotychczas opublikowanych badań, w większości przypadków guzki przyścienne są nadrozpoznowalne i niejednokrotnie mylone z imitującą je grudką śluzową przylegającą do ściany zmiany torbielowatej [40][13][41].

W uzyskanych wynikach brak poszerzenia przewodu Wirsunga charakteryzował zmiany łagodne ($p < 0,05$). Poszerzenie głównego przewodu trzustkowego w zmianach torbielowatych może wynikać z kilku przyczyn. Po pierwsze, z kompresji przewodu przez rozrastającą się zmianę torbielowatą taką jak SPN, którą cechuje wzrost uciskowy na otaczające struktury, a nie naciekający [42]. Po drugie, może być pośrednim objawem obecności brodawek nowotworowych wrastających w przewód, wskazujących na dysplazję dużego stopnia lub komponentę inwazyjną. Po trzecie, może wynikać z wydzielania śluzu do wewnątrz przez komunikujący się z głównym przewodem trzustkowym MCN, lub przez IPMN powstający w przewodzie głównym lub przewodach pobocznych [43][20]. Zatem, potwierdza to, iż poszerzenie przewodu trzustkowego występuje głównie w zmianach o potencjale złośliwym, biorąc pod uwagę rzadkość występowania zmian torbielowatych typu SPN (3%-5% wszystkich zmian torbielowatych trzustki) [44]. W niedawnym badaniu, Marchegiani i wsp. [20] przeanalizowali kohortę składającą się z 1688 pacjentów z rozpoznanym IPMN. Poszerzenie głównego przewodu trzustkowego było związane z innymi cechami złośliwości zarówno w grupie poddanej resekcji, jak i w grupie kontrolnej. U pacjentów poddanych resekcji jedynie główny przewód trzustkowy (main pancreatic duct – MPD) o wielkości co najmniej 10 mm był niezależnym predyktorem złośliwości. Co więcej, pacjenci z poszerzonym MPD i innymi niepokojącymi cechami mieli zwiększoną łączną częstość występowania nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat w porównaniu z pacjentami z nierozszerzonym przewodem ($p < 0,001$). W kilku innych badaniach także potwierdzono związek między poszerzeniem MPD,

a obecnością inwazyjnego raka lub dysplazji dużego stopnia, podając odsetek złośliwości w zakresie od 30 do 91% u pacjentów z MPD większym niż 5 mm [45][46][47][48][49][50]. W szczególności grupa z Heidelbergu przedstawiła częstość występowania raka inwazyjnego lub dysplazji wysokiego stopnia w wyciętych i potwierdzonych patologicznie IPMN na poziomie 59,2% u pacjentów z MPD między 5mm a 9 mm i 73,8% wśród tych z przewodem o średnicy 10 mm lub większej. Porównując pacjentów z MPD między 5mm, a 9mm w porównaniu z pacjentami z przewodem o średnicy co najmniej 10 mm, odnotowano istotny wzrost odsetka dysplazji dużego stopnia lub raka inwazyjnego w tej drugiej grupie, bez jednoczesnego pojawienia się innych bezpośrednich klinicznych i radiologicznych objawów choroby nowotworowej. Otrzymane wyniki niniejszej pracy są zatem zgodne z opublikowanymi pracami i dowodzą znaczenia poszerzenia przewodu Wirsunga dla oceny potencjału złośliwego zmian.

5.1.3 Cechy laboratoryjne płynu a charakter zmiany

Ocena koloru płynu pobranego ze światła torbieli poprzez jej nakłucie, nie okazała się istotną cechą pozwalającą na potwierdzenie charakteru guza torbielowatego ($p=0,292$). Dotychczas nie zostały przeprowadzone analizy badające tę zależność i poza subiektywną oceną ewentualnego charakteru zmiany torbielowatej (pozapalna, surowicza/śluzowa), wiarygodne przewidzenie jej potencjału nowotworowego nie jest możliwe.

Przeciwnie do wyglądu aspiratu z torbieli, istotny okazał się poziom CEA, który korelował z rozpoznaniem guza torbielowatego złośliwego, gdy wartości przekraczały 500 U/mL ($p < 0,001$). Również cechy śluzu w ocenie z mucykarminem predysponowały istotnie statystycznie do rozpoznania guza potencjalnie złośliwego ($p < 0,02$). Co więcej zgodnie z wynikami sam poziom CEA korelował także z obecnością śluzu ($p < 0,05$). Brugge i wsp. [13]

również szczegółowo oceniali aspirat pobrany pod kontrolą EUS z 341 zmian torbielowatych trzustki. Średnie i mediana stężenia CEA w płynie torbielowatym dla wszystkich torbieli śluzowych (5607 ng/ml i 500 ng/ml, odpowiednio wartości średnie i mediana) były większe niż mediana i średnie stężenie CEA dla wszystkich nieśluzowych zmian torbielowatych (284 ng/ml i 21 ng/ml, odpowiednio wartości średnie i mediany) ($p < 0,0001$ dla wartości median). Torbiele śluzowe o charakterze złośliwym (w tym o granicznej złośliwości) miały zwykle wyższe średnie stężenia CEA (8400,5 ng/ml), a następnie łagodne torbiele śluzowe (683,9 ng/ml), zapalne (36,8 ng/ml) i surowicze (2,7 ng/ml). Jest to najważniejsze badanie oceniające rolę CEA. Jednak warto zaznaczyć, że na podstawie tej pracy jak i dotychczasowego piśmiennictwa podwyższony poziom CEA, niezależnie od jego wysokości, nie koreluje z rozpoznaniem raka, tak samo jak i obecność śluzu. Pozwalają one jedynie na różnicowanie zmian śluzowych z surowiczymi, zatem wskazują na możliwy potencjał nowotworowy zmian torbielowatych śluzowych [25]. Natomiast w jednej z meta-analiz obejmującej dwanaście badań dotyczących oceny płynu ze zmian torbielowatych trzustki, van der Waaij [51] i współpracownicy przedstawili, że wartość CEA ≥ 800 ng/ml lub badanie cytologiczne wykazujące obecność komórek nowotworowych były swoiste (98%-100%) dla zmian śluzowych, z dodatnią wartością predykcyjną wynoszącą 94%.

Dodatkowo zbadana została potencjalna zależność pomiędzy poziomem CEA z rozmiarem torbieli. Zgodnie z zaleceniami AGA, wyznaczona została graniczna wielkość torbieli powyżej 3 cm [52]. Otrzymane wyniki nie wykazały związku pomiędzy poziomem CEA a wielkością powyżej 3 cm. Co więcej, badane wartości CEA w zmianach torbielowatych > 3 cm nie były istotnie statystycznie wyższe niż w zmianach mniejszych ($p = 0,106$). Jak wynika z literatury, nie zostało opublikowane dotychczas badanie oceniające tę zależność. Zatem

podwyższony poziom CEA, niezależnie od wielkości zmiany będzie przemawiał za jej charakterem śluzowym.

Ostatnim badanym parametrem z aspiratu torbieli była ocena cytologiczna. Wynik był istotny ($p < 0,001$) w grupie pacjentów ze zmianami łagodnymi wskazując na obecność bezpostaciowych kwasochłonnych lub zasadochłonnych mas i histiocytów, co świadczyło o charakterze pozapalnym. Jednak nie pozwalał na jednoznaczne wykluczenie zmiany nowotworowej. Jak wiadomo, uzyskanie wystarczającej liczby komórek do cytologii diagnostycznej jest często trudne ze względu na stosunkowo niską komórkowość aspirowanego płynu z torbieli trzustki [53]. Badanie przeprowadzone przez Brugge i wsp. [13] potwierdziło ograniczoną przydatność aspiratu torbieli pod kontrolą EUS, gdy jest stosowana wyłącznie do uzyskiwania cytologii płynu torbielowatego i do diagnozowania torbieli śluzowych, przy wykazanej czułości tylko 34%. Dlatego też nie powinna być jedynym parametrem ocenianym w aspiracie ze zmiany torbielowatej.

Powyżej omawiane parametry endosonograficzne, ocena płynu z torbieli a także wywiad chorobowy powinny zawsze być analizowane razem, wraz z badaniami dodatkowymi, aby zwiększyć szansę na wyodrębnienie zmian o potencjale nowotworowym. Żaden z powyżej ocenianych parametrów nie może stanowić pojedynczego czynnika predykcyjnego występowania guza torbielowatego złośliwego.

5.1.4 Weryfikacja charakteru zmian w dalszej obserwacji

Część pacjentów po ostatecznym rozpoznaniu zmiany torbielowatej przechodzi w ustalony przez wytyczne okres obserwacyjny. Z kolei pacjenci z niejasnym charakterem zmiany torbielowatej pozostają w okresie obserwacyjnym ustalonym indywidualnie.

W niniejszym badaniu zebrano dane na temat dalszej obserwacji obrazowej u 114 pacjentów w okresie 2-84 miesięcy (Tabela 9). U ponad 95% pacjentów, u których rozpoznano zmianę łagodną nie potwierdzono cech przemiany nowotworowej w czasie całej obserwacji ($p < 0,05$). W tym, zmiany o typie potencjalnie złośliwym nie ulegały regresji ($p < 0,05$). Co więcej, w okresie obserwacji potwierdzono występowanie raka jedynie u 4% pacjentów z grupy zmian kwalifikowanych jako łagodne, z grupy zmian kwalifikowanych jako potencjalnie złośliwe u 17% pacjentów ($p < 0,05$). Wynik ten wskazuje na przydatność oceny endosonograficznej wraz z analizą płynu w określeniu grupy pacjentów ze zmianami bez potencjału nowotworowego, którzy nie wymagają dalszego nadzoru. Jest to istotne pod względem redukcji kosztów wynikających z konieczności wykonywania badań obrazowych, a także wyeliminowania nieustannego niepokoju przed rozwojem raka u pacjentów ze zmianami, które nie mają takiej predyspozycji. Marchegiani i wsp. [54] obserwowali 993 pacjentów z IPMN przez średnio 58 (zakres 7 – 281) miesięcy. W grupie tej jedynie u 3% z samym poszerzeniem przewodu trzustkowego głównego rozwinął się rak. Natomiast, pacjenci z dodatkowymi innymi niepokojącymi cechami mieli zwiększoną łączną częstość występowania nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat w porównaniu z pacjentami z nieposzerzonym przewodem (11 %; $p < 0,001$); jednakże ryzyko złośliwości nie było istotnie zwiększone u pacjentów z samym poszerzonym przewodem trzustkowym. Dlatego też, podkreślając jeszcze raz, wszystkie parametry mogące wskazać cechy budzące niepokój onkologiczny powinny być oceniane w okresie obserwacyjnym.

5.2. Omówienie aktualnego stanu wiedzy i wytycznych w kontekście badania własnego

Na wstępie należy podkreślić, że analiza zebranego materiału dotyczy zmian obserwowanych w latach 2007-2013, czyli przed opublikowaniem zaktualizowanych wytycznych europejskich, japońskich czy amerykańskich w latach 2016-2018. Do nakłucia kwalifikowano zmiany o niejasnym obrazie, które nie spełniały ewidentnych kryteriów dla poszczególnego typu zmiany. Dotychczasowe, międzynarodowe konsensusy z Sendai [55], z Fukuoki [56], wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego [56] oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego [57] nie zostały uaktualnione po 2018 roku, co wynika z braku nowych, prospektywnych czy randomizowanych badań mogących zapewnić lepszą jakość dowodów. Pokazuje to jak trudne i nieprecyzyjne jest ustalenie ewidentnych cech niepokoju onkologicznego torbieli na podstawie badań obrazowych i materiału biopsyjnego z kwalifikacją do dalszego postępowania u tych chorych.

W kontekście cech osobniczych, na podstawie zebranych danych można było ocenić płeć i wiek pacjentów. W otrzymanych wynikach ani płeć, ani wiek nie korelowały istotnie statystycznie z ryzykiem zmiany potencjalnie złośliwej w ostatecznej ocenie po biopsji. W wytycznych również nie ma jednoznacznie określonego wieku, w którym ryzyko nowotworzenia jest większe.

W grupie badanej u łącznie 62,5% pacjentów z rozpoznaniem guza torbielowatego potencjalnie złośliwego występowała komponenta lita ($p < 0,001$). Zaś u 78,77% bez poszerzenia przewodu Wirsunga ($p < 0,05$) oraz u 100% pacjentów, którzy nie mieli guzków przyściennych ($p < 0,05$), nie zaobserwowano potencjału nowotworowego zmian. Wielkość,

ilość komórek, lokalizacja torbieli oraz cechy PZT nie miały związku z rozwojem guza torbielowatego złośliwego.

Wytyczne dotychczasowe nie omawiają bezpośrednio cech torbieli predysponujących do rozwoju raka, a wskazują, jakie zmiany powinny być usuwane z uwagi na cechy wysokiego ryzyka.

Wytyczne AGA wskazują określone cechy torbieli związane z rakiem inwazyjnym, jak średnica większa niż 3 cm dla współistniejącego poszerzonego przewodu trzustkowego oraz lite elementy, i jednocześnie zalecają, aby pacjenci ci zostali poddani resekcji chirurgicznej. Chociaż dane dotyczące częstości występowania choroby inwazyjnej w zmianach poddanych resekcjom pozostają wysoce niejednorodne i wadliwe z powodu błędu selekcji, łączna częstość występowania choroby inwazyjnej w usuniętych zmianach torbielowatych wynosiła tylko 15%. Obecność choroby inwazyjnej w usuniętych próbkach różniła się w zależności od typu zmiany torbielowatej i wynosiła 25% dla IPMN i 15% dla MCN. Co ważne, wytyczne AGA zalecają przerwanie obserwacji u pacjentów, którzy nie przeszli operacji po 5 latach, jeśli nie nastąpiła zmiana wielkości lub morfologii torbieli, co również zaobserwowano w badaniu. W niniejszej pracy wielkość torbieli została oceniana jako czynnik niezależny i nie stanowiła ryzyka. Przeprowadzona została także ocena korelacji wielkości torbieli z obecnością śluzu w aspiracie, jednak nie zaobserwowano związku. Zatem rozmiar zmiany nie korelował z występowaniem potencjału nowotworowego. Natomiast na podstawie wyników z okresu obserwacyjnego wynika, że rozmiar zmian potencjalnie złośliwych nie ulegał regresji ($p < 0,05$). Jest to zgodne z aktualnymi zaleceniami, które podkreślają progresję zmiany torbielowatej jako cechę budzącą niepokój przemiany nowotworowej [55][56][57].

Wytyczne ACG zalecają wstępne podejście do pacjentów ze zmianami torbielowatymi, które obejmuje wskazania do EUS/FNA takie jak: wielkość guza 3 cm lub większa, średnica głównego przewodu trzustkowego większa niż 5 mm. EUS/FNA można również rozważyć, gdy rodzaj zmiany torbielowatej jest niepewny, aby pomóc odróżnić IPMN i MCN od nieśluzowych zmian torbielowatych. Wynik badania EUS/BAC wykazujący zajęcie przewodu głównego, komponentę litą, lity guzek przyścienny lub zaawansowaną neoplazję w biopsji powinno skłonić do resekcji zmiany. Zatem cechy zwiększonego ryzyka są podobne do uzyskanych w powyższej pracy. Inne wskazania ACG do wielodyscyplinarnej oceny i rozważenia resekcji chirurgicznej obejmują IPMN lub MCN z nowo rozpoznaną cukrzycą, szybki wzrostem (>3 mm rocznie), żółtaczkę, ostre zapalenie trzustki, podwyższony antygen nowotworowy CA19-9, przewód trzustkowy główny większy niż 5 mm, ogniskowe jego poszerzenie lub jego niedrożność, średnica torbieli większa niż 3 cm lub cytologia wskazująca na dysplazję dużego stopnia lub gruczolakoraka.

W porównaniu z innymi wytycznymi, europejskie wytyczne wyraźniej określają odrębne i niepowtarzalne wskazania do operacji oraz zalecenia dotyczące nadzoru pooperacyjnego w przypadku MD-IPMN, BD-IPMN, MCN, surowicznych cystadenoma i innych, rzadszych zmian torbielowatych. Wytyczne te zalecają bardziej liberalne rozważenie EUS/FNA jako dodatku do MRI lub CT. Wytyczne ostrzegają jednak, że EUS/FNA nie jest niezawodnym narzędziem do odróżniania zmian torbielowatych złośliwych od niezłośliwych, a także (w połączeniu z analizą płynu) do różnicowania zmian śluzowych i nieśluzowych. Bezwzględne wskazania do chirurgicznej resekcji IPMN obejmują IPMN przewodu głównego, żółtaczkę związaną z guzem, wzmacniający się guzek przyścienny o średnicy 5 mm lub większej, obecność komponenty litej, dodatni wynik cytologii lub główny przewód trzustkowy o średnicy 10 mm lub większej. Wskazania do chirurgicznej resekcji MCN obejmują torbiel o wielkości co

najmniej 4 cm, guzek przyścienny, guz lity, dodatni wynik badania cytologicznego lub towarzyszące objawy. Powyżej wskazane cechy guzów torbielowatych w wytycznych europejskich poniekąd pokrywają się z otrzymanymi w tej pracy wynikami dotyczącymi komponenty litej, poszerzenia przewodu Wirsunga oraz wyniku badania cytologicznego.

Podobnie jak inne wytyczne, wytyczne Fukuoka są podzielone według niepokojących cech i stygmatów wysokiego ryzyka. Do niepokojących cech należą: średnica torbieli 3 cm lub większa, powiększający się guzek przyścienny mniejszy niż 5 mm, pogrubione ściany torbieli, główny przewód trzustkowy od 5 do 9 mm, nagła zmiana kalibru głównego przewodu trzustkowego z dystalnym zanikiem trzustki, powiększeniem węzłów chłonnych, podwyższony poziom CA 19 -9 lub szybki wzrost większy niż 5 mm w ciągu 2 lat. Do stygmatów wysokiego ryzyka należą żółtaczką zaporową, wzmacniający się guzek przyścienny o średnicy 5 mm lub większy oraz MPD większe niż 10 mm. Również w tym przypadku, poza wielkością zmiany, pozostałe istotne oceniane w tej pracy parametry pokrywają się z powyższymi wytycznymi.

W niniejszej pracy dodatkowo wykazano, że poziom CEA >500 ng/ml oraz obecność śluzu korelowały z wyższym ryzykiem zmiany torbielowatej złośliwej. Powyższe wytyczne wskazują jedynie na przydatność tego testu w różnicowaniu zmian śluzowych z nieśluzowymi, opierając się o dotychczas opublikowane badania. W niedawnej metaanalizie, analiza cytologiczna płynu z torbieli wykazała 42% czułość i 99% swoistość w różnicowaniu zmian torbielowatych trzustki o charakterze śluzowym i nieśluzowym [58]. Poziom CEA w płynie z torbieli wynoszący ≥ 192 ng/ml umożliwiał odróżnienie torbieli śluzowych od nieśluzowych, z czułością 52–78% i swoistością 63–91% [13][59][60][61][62][63][64]. Jednak, jak już wcześniej wspomniano, różnicowanie między MCN a IPMN na podstawie CEA i/lub cytologii

nie jest możliwe, a CEA wydaje się być niedokładne w różnicowaniu łagodnych torbieli śluzowych i torbieli o wysokim stopniu złośliwości lub z cechami raka.

Wszystkie wytyczne są niedoskonałe, polegają na badaniach retrospektywnych, które nie uwzględniają ani nie kontrolują większości czynników specyficznych dla guza i pacjenta. Dane pokazują różną czułość i specyficzność określonych kryteriów do przewidywania zaawansowanej neoplazji w usuniętych zmianach torbielowatych. Na przykład w badaniu 269 pacjentów odpowiednio czułość i swoistość związane z przewidywaniem zaawansowanej neoplazji w usuniętych zmianach torbielowatych trzustki wynosiły 7% i 88% dla wytycznych AGA, 73% i 46% dla wytycznych Fukuoka i 54% i 61% dla wytycznych ACR [65].

Poza tym jakość dowodów powyższych wytycznych jest niska lub bardzo niska. W związku z tym trudno jest zinterpretować, jakie naprawdę są niepokojące lub obarczone wysokim ryzykiem cechy zmian torbielowatych.

Aktualne wytyczne wskazują więc przede wszystkim na cechy morfologiczne w kwalifikacji zmian do leczenia operacyjnego. Badania tej pracy oparte są na wytycznych z Sendai [54] i z Fukuoki [55], kiedy kryteria te nie były tak jednoznaczne, zawierały dużo szersze kryteria kwalifikacji do EUS/FNA, tak więc sam obraz morfologiczny zmian torbielowatych o niejasnym potencjale okazał się być mało swoisty dla wykrycia zmian potencjalnie złośliwych. Dopiero cechy morfologiczne razem z parametrami płynu uzyskanego w wyniku biopsji torbieli pozwoliły na różnicowanie zmian łagodnych od potencjalnie złośliwych. Ostateczna weryfikacja wyników z biopsji po badaniu EUS pozwoliła na zmniejszenie grupy ze zmianami potencjalnie złośliwymi 5,5-krotnie (z 74,58% do 13,56%). Wytyczne europejskie podtrzymują jednak wskazanie do EUS/FNA celem różnicowania zmian śluzowych oraz nieśluzowych, gdy wyniki badań obrazowych nie są jednoznaczne.

Uzyskane wyniki wskazujące na cechy morfologiczne guzów torbielowatych budzące niepokój onkologiczny lub wskazujące na zwiększone ryzyko progresji do raka częściowo zgodne są z aktualną wiedzą.

Co ważne, zarówno prace zawarte w wytycznych AGA, wg których łączna częstość występowania choroby inwazyjnej w usuniętych zmianach torbielowatych wynosiła tylko 15%, oraz wyniki niniejszej pracy, gdzie jedynie u 17% pacjentów z grupy potencjalnie złośliwych miało raka wskazują na niedoskonałość kwalifikacji i ocenianych czynników ryzyka. Co również istotne, u ponad 95%, u których rozpoznano zmianę łagodną, ostatecznie nie potwierdzono cech przemiany nowotworowej w czasie wieloletniej obserwacji ($p < 0,05$). Powyższe wyniki wskazują więc na potrzebę dalszych badań nad optymalizacją postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w grupie pacjentów ze zmianami torbielowatymi trzustki.

5.3. Podsumowanie dyskusji ze wskazaniem ograniczeń badań własnych

Mimo dynamicznego rozwoju metod diagnostyki trzustki w dalszym ciągu brak jest dostępnych wiarygodnych metod diagnostycznych, które pozwoliłyby właściwie określić zaawansowanie stadium nowotworzenia guza torbielowatego oraz określić ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu całego życia pacjenta. W związku z tym nie można ustalić jednoznacznego postępowania leczniczego [15]. Głównym wyzwaniem w ocenie zmian torbielowatych trzustki nadal pozostaje identyfikacja cech ryzyka złośliwości pozwalająca na optymalizację diagnostyki oraz leczenia, po to aby nie narażać pacjentów na niepotrzebne obawy oraz zbędne badania diagnostyczne [21]. W powyższej pracy podjęto próby porównania cech zmian torbielowatych przed i po biopsji, w celu wyłonienia zmian o największym ryzyku złośliwości i oceny, jaka faktycznie ilość pacjentów niepoddanych leczeniu operacyjnemu rozwinie nowotwór pomimo występowania cech wysokiego ryzyka.

Przeprowadzona praca ma ograniczenia, a mianowicie retrospektywny charakter, jednoośrodkowość badania, zależność oceny od jednego endosonografisty. Co więcej, z uwagi na przedział lat, z których zostały zebrane dane, nie było możliwości przeprowadzania analizy poziomu glukozy w aspiracie z torbieli. Także nie wykonano analizy genetycznej na obecność mutacji KRAS lub GNAS w płynie z torbieli, gdyż nie jest dostępna w ośrodku, w którym przeprowadzono badania. Ponadto nie przeprowadzono wielowymiarowej analizy, która potencjalnie mogłaby dodatkowo określić nowe zależności między wybranymi cechami guzów. Okresy obserwacji pacjentów różniły się istotnie, a kontrolę udało się przeprowadzić u mniej niż połowy chorych.

Zaletą pracy jest badana populacja 236 chorych z jednego ośrodka pozwalająca na ocenę korelacji wybranych parametrów, która dotychczas nie została uwzględniona we wcześniejszych publikacjach. Co więcej, uzyskane wyniki dowiodły, jak istotną rolę odgrywa badanie EUS i porównano uzyskane wyniki z zaleceniami międzynarodowych konsensusów oraz oceniono podobieństwa i rozbieżności, które także potencjalnie mogą zawęzić grupę pacjentów ze zmianami torbielowatymi złośliwymi, wymagającymi faktycznego dalszego postępowania terapeutycznego. Jednocześnie wyodrębnienie grupy pacjentów ze zmianami o ewidentnych cechach łagodnych zarówno w ocenie morfologicznej jak i badaniu płynu, u których follow-up potwierdził brak progresji może w przyszłości ograniczyć wskazania do częstych badań kontrolnych.

6. WNIOSKI

- Obecność zmian litych oraz poszerzenie przewodu Wirsunga stanowią główny morfologiczny czynnik ryzyka złośliwej zmiany torbielowatej trzustki.
- Zarówno liczba komór, jak i obecność zmian przyściennych nie korelują z potencjałem złośliwym zmian.
- Znaczne stężenie markera CEA w płynie z torbieli pozwala na różnicowanie zmian śluzowych i nieśluzowych, stanowiąc główny laboratoryjny czynnik ryzyka torbielowatych zmian nowotworowych.
- Morfologiczna ocena EUS (wykluczenie obecności cech zwiększonego ryzyka nowotworu) z ujemnym wynikiem badań poziomu CEA w płynie pozwala na potwierdzenie charakteru łagodnego zmian torbielowatych trzustki.
- Stwierdzenie braku progresji zmian bez potencjału złośliwości w wieloletniej kontroli wykazanej w powyższym badaniu, a potwierdzonej na większej grupie badanych mogłoby wpłynąć na zmianę wytycznych, dotyczących zmniejszenia częstości wykonywania badań kontrolnych
- Oceniane na podstawie badania EUS/FNA czynniki ryzyka są niedoskonałe, gdyż przyczyniają się do kwalifikacji dużo szerszej grupy zmian jako potencjalnie złośliwych niż faktycznie wykazujących inwazyjny charakter (< 17% pacjentów w wieloletniej obserwacji).

7. STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Ze względu na dynamiczny rozwój i dostępność nowoczesnych technik obrazowania, bezobjawowe zmiany torbielowate trzustki rozpoznawane są u coraz większej grupy pacjentów. Ustalenie ostatecznego rozpoznania, z różnicowaniem zmian pozapalnych i nowotworowych oraz potwierdzeniem łagodnego, potencjalnie złośliwego czy złośliwego charakteru zmian nowotworowych, stanowi istotny problem kliniczny. Typ zmiany decyduje bowiem o dalszym postępowaniu.

Za najczulszą metodę zarówno w wykrywaniu drobnych zmian ogniskowych w trzustce, jak też w ocenie morfologicznej ich charakteru, uznaje się ultrasonografię endoskopową (EUS)

Mimo wysokiej jakości badań obrazowych, w tym EUS, nie u wszystkich pacjentów możliwe jest rozpoznanie typu zmiany torbielowej, jedynie na podstawie obrazu morfologicznego. Nakłucie zmiany z pobraniem materiału do oceny laboratoryjnej i cytologicznej zdecydowanie zwiększa możliwość ustalenia ostatecznego rozpoznania i kwalifikacji do leczenia. Metodę z wyboru w nakłuciu zmian torbielowych trzustki stanowi biopsja pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej (EUS-FNA)

Do tej pory nie udało się rozwiązać dwóch istotnych problemów o dużym znaczeniu klinicznym. Po pierwsze, żadne z dostępnych aktualnie narzędzi nie pozwala bezbłędnie i w sposób ostateczny dokonać rozróżnienia pomiędzy niezłośliwymi torbielami trzustki, a innymi zmianami torbielowatymi o charakterze przedrakowym i złośliwym. Nie jest to możliwe nawet w oparciu o najnowsze techniki obrazowania (TK/MR) w skojarzeniu z EUS i badaniem płynu pobranego z torbieli. Po drugie, nawet w przypadku pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać stan przedrakowy nadal nie są dostępne wiarygodne metody diagnostyczne, które pozwoliłyby właściwie określić zaawansowanie stadia nowotworzenia oraz – co równie ważne – określić ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w ciągu całego życia pacjenta.

Celem niniejszej pracy była retrospektywna ocena przydatności biopsji pod kontrolą endosonografii (EUS) w diagnostyce różnicowej zmian torbielowych trzustki.

Metody

Spośród ponad 3000 tysięcy chorych u których wykonano badanie ultrasonografii endoskopowej (EUS) przewodu pokarmowego w szpitalu MSWiA w Szczecinie w latach 2007-2013 wyodrębniono grupę 236 pacjentów, u których rozpoznano zmiany torbielowate trzustki, poddane planowej ocenie morfologicznej (wielkość torbieli, lokalizacja, ilość komór, obecność guzków przyściennych i zwapnień, cechy PZT, echogeniczność płynu, kolor płynu, cechy śluzu) i analizie płynu (poziom amylazy i CEA, cytologia) uzyskanego z nakłucia pod kontrolą EUS. Ze wszystkimi chorymi (n=236) podjęto próbę kontaktu celem ustalenia ich losów na podstawie dokumentacji lub wykonania kontroli obrazowej nieleczonych pacjentów. Spośród wszystkich chorych poddanych analizie 115 chorych (48,73%) miało wykonane kontrolne badanie obrazowe (USG, TK lub MR) w okresie od 2 miesięcy do 7 lat.

Wyniki

Na podstawie analizy uzyskanych danych stwierdzono, że obecność zmian litych oraz poszerzenie przewodu Wirsunga stanowią główny morfologiczny czynnik ryzyka złośliwej

zmiany torbielowatej trzustki. Zarówno liczba komórek, jak i obecność zmian przyściennych nie korelują z potencjałem złośliwym zmian. Znaczne stężenie markera CEA w płynie z torbieli pozwala na różnicowanie zmian śluzowych i nieśluzowych, stanowiąc główny laboratoryjny czynnik ryzyka torbielowatych zmian nowotworowych. Morfologiczna ocena EUS (wykluczenie obecności cech zwiększonego ryzyka nowotworu) z ujemnym wynikiem badań poziomu CEA w płynie pozwala na potwierdzenie charakteru łagodnego zmian torbielowatych trzustki. Stwierdzenie braku progresji zmian bez potencjału złośliwości w wieloletniej kontroli wykazanej w powyższym badaniu, a potwierdzonej na większej grupie badanych mogłoby wpłynąć na zmianę wytycznych, dotyczących zmniejszenia częstości wykonywania badań kontrolnych. Oceniane na podstawie badania EUS/FNA czynniki ryzyka są niedoskonałe, gdyż przyczyniają się do kwalifikacji dużo szerszej grupy zmian jako potencjalnie złośliwych niż faktycznie wykazujących inwazyjny charakter (< 17% pacjentów w wieloletniej obserwacji).

Wnioski

- Obecność zmian litych oraz poszerzenie przewodu Wirsunga stanowią główny morfologiczny czynnik ryzyka złośliwej zmiany torbielowatej trzustki.
- Zarówno liczba komórek, jak i obecność zmian przyściennych nie korelują z potencjałem złośliwym zmian.
- Znaczne stężenie markera CEA w płynie z torbieli pozwala na różnicowanie zmian śluzowych i nieśluzowych, stanowiąc główny laboratoryjny czynnik ryzyka torbielowatych zmian nowotworowych.
- Morfologiczna ocena EUS (wykluczenie obecności cech zwiększonego ryzyka nowotworu) z ujemnym wynikiem badań poziomu CEA w płynie pozwala na potwierdzenie charakteru łagodnego zmian torbielowatych trzustki.
- Stwierdzenie braku progresji zmian bez potencjału złośliwości w wieloletniej kontroli wykazanej w powyższym badaniu, a potwierdzonej na większej grupie badanych mogłoby wpłynąć na zmianę wytycznych, dotyczących zmniejszenia częstości wykonywania badań kontrolnych
- Oceniane na podstawie badania EUS/FNA czynniki ryzyka są niedoskonałe, gdyż przyczyniają się do kwalifikacji dużo szerszej grupy zmian jako potencjalnie złośliwych niż faktycznie wykazujących inwazyjny charakter (< 17% pacjentów w wieloletniej obserwacji)

Introduction

The dynamic development and availability of modern imaging techniques has led to an increasing number of diagnosed cystic lesions of the pancreas among asymptomatic patients. Establishing the final diagnosis, differentiating post-inflammatory and neoplastic lesions, and confirming the malignant potential of the cystic pancreatic lesion is a significant clinical problem and decision-making factor.

Endoscopic ultrasonography (EUS) is considered the most sensitive method both for detecting small focal lesions in the pancreas and for assessing their nature.

Despite high-quality imaging tests, including EUS, it is still not possible to diagnose the type of cystic lesion in all patients based only on the morphological features on possessed images during the examination. Puncturing the lesion and collecting material for laboratory and cytological evaluation significantly increases the possibility of establishing the final diagnosis

and qualification for treatment. The method of choice for puncturing cystic lesions of the pancreas is biopsy guided by endoscopic ultrasound (EUS-FNA).

So far, two critical problems of great clinical importance have not been solved. Firstly, none of the currently available tools can accurately and definitively distinguish between benign pancreatic cysts and other precancerous and malignant cystic lesions. That is impossible even using the latest imaging techniques (CT/MRI) combined with EUS and examining fluid collected from the cyst. Secondly, even in the case of patients in whom a precancerous condition can be diagnosed with a high probability, there are still no reliable diagnostic methods available that would allow for the proper determination of the stage of cancer development and - equally important - to determine the risk of developing malignancy throughout the patient's life.

This study aimed to retrospectively evaluate the usefulness of endosonography (EUS) biopsy in the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas.

Methods

Among over 3,000 thousand patients who underwent endoscopic ultrasound (EUS) examination of the gastrointestinal tract at the Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Szczecin in the years 2007-2013, a group of 236 patients was identified in whom cystic lesions of the pancreas were diagnosed. All lesions were assessed in terms of their morphology (cyst size, location, number of chambers, presence of mural nodules and calcifications, features of CP, echogenicity of the fluid, color of the fluid, features of mucus) and analysis of the fluid (amylase and CEA levels, cytology) obtained from EUS-guided puncture. An attempt was made to contact all patients (n=236) to determine their clinical status based on documentation or imaging of untreated patients. Among all patients analyzed, 115 (48.73%) had follow-up imaging (USG, CT or MRI) performed from 2 months to 7 years.

Results

The conducted analyses of results concluded that solid components and the dilatation of the main pancreatic duct are the main morphological risk factors for malignant cystic pancreatic lesions. Neither the number of ventricles nor the presence of mural lesions correlate with the malignant potential. A significant level of the CEA marker in the cyst fluid allows for the differentiation between mucinous and non-mucinous lesions, constituting the main biochemical risk factor for cystic neoplastic lesions. Morphological EUS assessment (excluding worrisome features) with a negative result of the CEA level in the fluid allows confirmation of the benign nature of cystic pancreatic lesions. The finding of no progression of lesions without malignant potential in the long-term follow-up shown in the above study, and confirmed in a larger group of subjects, could result in a change in the guidelines for reducing the frequency of follow-up tests. The risk factors assessed on the basis of EUS/FNA are not perfect, as they contribute to the classification of a much wider group of lesions as potentially malignant than those

Conclusions

- The presence of solid components and dilatation of the main pancreatic duct are the main morphological risk factors indicating the malignant type of pancreatic cystic lesions.
- Both the number of ventricles and the presence of mural nodules do not correlate with the malignant potential of the lesions.
- A significant level of the CEA marker in the cyst fluid allows for the differentiation between mucinous and non-mucinous lesions, constituting the main biochemical risk factor for cystic neoplastic lesions.
- Morphological EUS assessment with a negative result of the CEA level in the fluid allows confirmation of the benign character of pancreatic cystic lesions.
- Lack of progression of lesions without malignant potential in the long-term follow-up shown in the above study, and confirmed in a larger group of subjects, could result in a change in the guidelines regarding reducing the frequency of follow-up tests.
- Risk factors assessed based on EUS/FNA are not solid, as they contribute to classifying a much wider group of lesions as potentially malignant than those invasive (< 17% of patients in long-term follow-up).

8. PIŚMIENNICTWO

1. De Jong K, Van Hooft JE, Nio CY, et.al. Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2012;8: 1056-1063.
2. Farrell JJ. Pancreatic cysts and guidelines. *Digestive Diseases and Sciences* 2017; 62: 1827–1839.
3. Dietrich CF, Arcidiacono PG, Braden B, et al. What should be known prior to performing EUS? *Endosc Ultrasound* 2019; 8:3-16.
4. Chang JF, Nguyen P, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound–guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy* 1997; 5: 387-393.
5. Kadayifci A, Brugge WR. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the differential diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms and size stratification for surveillance. *Endoscopy* 2014;46:357.
6. Şentürk H. Management of cystic diseases of the pancreas. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 1-18.
7. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6: 375-388.
8. Gress FG et al. The Early History of Interventional Endoscopic Ultrasound., *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017; 27:547-550.
9. Byrne MF, Mitchell RM, Baillie J. Pancreatic Pseudocysts. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002; 5: 331-338.

-
10. Löhner M, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. HaPanEU/UEG Working Group United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5: 153–199.
 11. Lipiński M, Degowska M, Rydzewska G. Zmiany torbielowate w trzustce *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2: 315–319.
 12. Reddy S, Wolfgang CL. Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas. *Advances in surgery.* 2009; 43: 269-282.
 13. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee–Lewandrowski E, et al. Warshaw, and the investigators of the CPC study diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330–1336.
 14. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. Clinical Guidelines Committee American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819–822.
 15. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. *Gut* 2018;67:789–804.
 16. Elta GH, Enestvedt B, Sauer BG et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *American Journal of Gastroenterology*; 113: 464-479.
 17. Giannone F, Crippa S, Aleotti F, et al. Improving diagnostic accuracy and appropriate indications for surgery in pancreatic cystic neoplasms: the role of EUS. *Gastrointest Endosc.* 2022; 96:648-656.
 18. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000; 231:205-212.
 19. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al, Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008; 247:571-579.

-
20. Marchegiani G, Andrianello S, Perri G, et al. The role of age in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Same risk of death but different implications for management. *Dig Liver Dis.* 2018; 50:1327-1333.
21. Talamini MA, Pitt HA, Hruban RH, et al. Spectrum of cystic tumors of the pancreas. *Am J Surg.* 1992;163:117–124.
22. Moesinger RC, Talamini MA, Hruban R al. Large cystic pancreatic neoplasms: Pathology, resectability, and outcome. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:682–691.
23. Meyer W, Köhler J, Gebhardt C. Cystic neoplasms of the pancreas--cystadenomas and cystadenocarcinomas. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384:44–49
- .24 Singh RR, Gopakumar H, Sharma NR. Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts: A Comprehensive Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13:550.
25. Atef E, El Nakeeb A, El Hanafy E, et al. Pancreatic cystic neoplasms: predictors of malignant behavior and management. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19:45-53.
- 26 Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, et al. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas ≤ 3 or = cm in Size: Is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional Report. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:234–242.
27. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SPet al. Incidental pancreatic cysts: Clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg.* 2003;38:427–433.
28. Pyke CM, vanHeerden JA, Colby TV, et al. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas: Clinical, pathologic and surgical aspects. *Ann Surg.* 1992;215:132–139.

-
29. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology*. 2002;123:1500–1507.
30. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 2001;234:313–322.
31. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: Observe or operate. *Ann Surg*. 2004;239:651–657.
32. Sahani, Dushyant V.; Saokar, et al. Pancreatic Cysts 3 cm or Smaller: How Aggressive Should Treatment Be? *Radiology*. 238; 912–919.
33. Milind Javle; Pankaj Shah; Jihnhee Yuet al, Cystic pancreatic tumors (CPT): Predictors of malignant behavior., (2007). 95(3), 221–228.
34. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69 :1251–1261.
35. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, et al. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surg*. 2017 1;152:19-25.
36. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2011;40:67–71.
37. Park JW, Jang JY, Kang MJ, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: is surgical resection recommended for all surgically fit patients? *Pancreatology*. 2014;14:131–136.

-
38. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol*. 1999 Apr;23(4):410-422.
39. Jang KT, Park SM, Basturk O, et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:179-187.
40. Zhong N, Zhang L, Takahashi N, Shalmiyev V, et al. Histologic and imaging features of mural nodules in mucinous pancreatic cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:192-198.
41. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:59–64.
42. Pawlak KM, Tehami N, Maher B, et al. Role of endoscopic ultrasound in the characterization of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Endosc*. 2023 Apr 16;15:273-284.
43. Crinò SF, Bernardoni L, Conti Bellocchi MC, et al. Efficacy of endoscopic minor papilla sphincterotomy for symptomatic santorinicele. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 303 – 306.
44. Scholten L, van Huijgevoort NCM, van Hooft JE, et al. Pancreatic Cystic Neoplasms: Different Types, Different Management, New Guidelines. *Visc Med* 34:173–177.
45. Seo N, Byun JH, Kim JH, et al. 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. *Ann Surg* 2016; 263: 557 – 564.

-
46. Ogawa H, Itoh S, Ikeda M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT. *Radiology* 2008; 248: 876 – 886.
47. Shin SH, Han DJ, Park KT et al. Validating a simple scoring system to predict malignancy and invasiveness of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Surg* 2010; 34: 776 – 783.
48. Kang MJ, Jang JY, Lee S, et al. Clinicopathological meaning of size of main-duct dilatation in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: proposal of a simplified morphological classification based on the investigation on the size of main pancreatic duct. *World J Surg* 2015; 39: 2006 – 2013.
49. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Schmidt CM, et al. Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 623 – 629.
50. Hackert T, Fritz S, Klaus M, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm: Main pancreatic duct dilatation in IPMN undergoing surveillance high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg* 2015; 262: 871 – 880
51. Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep;62(3):383-389
52. Aziz H, Acher AW, Krishna SG, et al. Comparison of Society Guidelines for the Management and Surveillance of Pancreatic Cysts: A Review. *JAMA Surg.* 2022;157:723-730.

-
53. Centeno BA, Warshaw AL, Mayo-Smith W, et al. Cytologic diagnosis of pancreatic cystic lesions. A prospective study of 28 percutaneous aspirates. *Acta Cytol.* 1997;41:972-980.
54. Marchegiani G, Andrianello S, Morbin G, et al. Importance of main pancreatic duct dilatation in IPMN undergoing surveillance. *Br J Surg.* 2018;105:1825-1834.
55. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus 781 guidelines for management of intraductal papillary mucinous 782 neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. 783 *Pancreatology* 2006;6:17–32.
56. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 464–479.
57. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789–804.
58. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, et al. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review. *HPB (Oxford)* 2015;17:377–386.
59. Al-Haddad M, DeWitt J, Sherman S, et al. Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:79–87.
60. Cizginer S, Turner BG, Turner B, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas.* 2011;40:1024–1028.
61. Gaddam S, Ge PS, Keach JW, et al. Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:1060–1069.
62. Jin DX SA, Vollmer CM, Jhala N, et al. A lower cyst fluid CEA cut-off increases diagnostic accuracy in identifying mucinous pancreatic cystic lesions. *Pancreas.* 2015;16:271–277.

-
63. Kadayifci A, Al-Haddad M, Atar M, et al.. The value of KRAS mutation testing with CEA for the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Endosc Int Open* 2016;4: 391–396.
64. Winner M, Sethi A, Poneris JM, et al. The role of molecular analysis in the diagnosis and surveillance of pancreatic cystic neoplasms. *JOP* 2015;16:143–149.
65. Xu MM, Yin S, Siddiqui AA, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of three current guidelines for the evaluation of asymptomatic pancreatic cystic neoplasms. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96: e7900.