



**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Klinikinės medicinos instituto

Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Arnas Slepakovas, 15 grupė

**VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS**

**Apžvalga: Kasos cistinių navikų diagnostika, ilgalaikis sekimas, gydymo taktika.**

**Review: Pancreatic Cystic Tumors Diagnostics, Long-Term Follow-up, Treatment Tactics.**

Darbo vadovas

Dr. Benediktas Kurlinkus

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Habil. Dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas

arnas.slepakovas@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SANTRAUKA .....</b>                                      | <b>4</b>  |
| <b>Raktažodžiai .....</b>                                   | <b>4</b>  |
| <b>SUMMARY .....</b>                                        | <b>4</b>  |
| <b>Keywords .....</b>                                       | <b>5</b>  |
| <b>DARBO TIKSLAS .....</b>                                  | <b>5</b>  |
| <b>UŽDAVINIAI .....</b>                                     | <b>5</b>  |
| <b>LITERATŪROS PAIEŠKA .....</b>                            | <b>5</b>  |
| <b>ĮVADAS .....</b>                                         | <b>6</b>  |
| <b>LIGOS APRAŠYMAS .....</b>                                | <b>6</b>  |
| <b>KLASIFIKACIJA.....</b>                                   | <b>7</b>  |
| <b>Etiologija ir patogenezė .....</b>                       | <b>8</b>  |
| <b>Serozinė cistadenoma .....</b>                           | <b>8</b>  |
| <b>Indtraduktalinė papiliarinė mucininė neoplazma .....</b> | <b>8</b>  |
| <b>Pseudocista .....</b>                                    | <b>10</b> |
| <b>Mucininė cistinė neoplazma .....</b>                     | <b>10</b> |
| <b>Solidinis pseudopapiliarinis navikas .....</b>           | <b>11</b> |
| <b>EPIDEMIOLOGIJA .....</b>                                 | <b>12</b> |
| <b>PSICHOLOGINIAI LIGOS ASPEKTAI .....</b>                  | <b>13</b> |
| <b>DIAGNOSTIKA .....</b>                                    | <b>14</b> |
| <b>KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS .....</b>                       | <b>15</b> |
| <b>Nerimą keliantys simptomai .....</b>                     | <b>15</b> |
| <b>KRAUJO TYRIMAI .....</b>                                 | <b>16</b> |
| <b>CITOMORFOLOGINIAI TYRIMAI .....</b>                      | <b>17</b> |
| <b>VAIZDINIAI TYRIMAI .....</b>                             | <b>22</b> |
| <b>Nerimą keliantys ženklai vaizdiniuose tyrimuose.....</b> | <b>24</b> |
| <b>GYDYMAS.....</b>                                         | <b>25</b> |
| <b>INDIKACIJOS CHIRURGINEI REZEKCIJAI.....</b>              | <b>25</b> |
| <b>INTRADUKTALINĖ PAPILIARINĖ MUCININĖ NEOPLAZMA .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>MUCININĖS CISTINĖS NEOPLAZMOS.....</b>                   | <b>26</b> |

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SEROZINĖS CISTINĖS NEOPLAZMOS .....</b>                 | <b>27</b> |
| <b>SOLIDINIAI PSEUDOPAPILIARINIAI NAVIKAI .....</b>        | <b>27</b> |
| <b>CHIRURGINĖS REZEKCIJOS METODAI .....</b>                | <b>27</b> |
| <b>(NEO)ADJUVANTINIS GYDYMAS.....</b>                      | <b>29</b> |
| <b>ENDOSKOPINĖ ABLIACIJA .....</b>                         | <b>29</b> |
| <b>Alkoholinė abliacija .....</b>                          | <b>30</b> |
| <b>Abliacija antitumorinėmis medžiagomis .....</b>         | <b>31</b> |
| <b>Radiodažnuminė abliacija.....</b>                       | <b>31</b> |
| <b>ILGALAIKIS SEKIMAS.....</b>                             | <b>32</b> |
| <b>Sekimo metodai.....</b>                                 | <b>32</b> |
| <b>Ilgalaikio stebėjimo gairės .....</b>                   | <b>33</b> |
| <b>Neidentifikuotos cistos.....</b>                        | <b>34</b> |
| <b>Serozinės cistinės adenomos.....</b>                    | <b>34</b> |
| <b>Mucininės cistinės neoplazmos .....</b>                 | <b>35</b> |
| <b>Intraduktalinė papiliarinė mucininė neoplazma .....</b> | <b>35</b> |
| <b>Solidiniai pseudopapiliariniai navikai .....</b>        | <b>35</b> |
| <b>Sekimo stabdymas .....</b>                              | <b>36</b> |
| <b>IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS .....</b>                     | <b>37</b> |
| <b>LITERATŪRA.....</b>                                     | <b>38</b> |

## SANTRAUKA

Kasos cistos, dėl vaizdinių tyrimų tobulėjimo, didėjančio jų prieinamumo bei senėjančios visuomenės, yra vis dažniau aptinkamas incidentinis radinys, nustatomas pacientus tiriant dėl kitų ar nepaaiškintų abdominalinių patologijų. Šios cistos pasireiškia heterogeniška ligos eiga bei piktybiškumu – gali pasireikšti nuo gėrybinių darinių iki karcinomų. Nors dažniausiai šie dariniai pacientui nekelia pavojaus, neidentifikuotos cistos gali tapti didelio susirūpinimo objektu, turint omenyje, jog net ir gėrybinės cistos gali pasireikšti vėžine progresija ateityje. Cistų diferenciacija remiasi vaizdiniais tyrimais bei citomorfologine mucininių ir nemucinių cistų diferenciacija atliekant plonos adatos aspiraciją endoskopinio ultragarso kontrolėje. Intracistinio skysčio analizėje aptinkama naujų bei perspektyvių biomarkerių, turinčių rolę cistų diagnostikos palengvinime. Nauji metodai, tokie kaip konfokalinė lazerinė endomikroskopija bei pozitronų emisijos tomografija yra perspektyvūs, tačiau gairėse pateikiamos ribotos rekomendacijos. Kasos cistų gydymas remiasi chirurgiškai atliekamais kasos rezekcijos metodais, taip pat vis dažniau aptariami endoskopinės abliacijos metodai neoperabiliems pacientams. Neoperabiliems pacientams literatūroje rekomenduojamas stebėjimas, tačiau skirtingų gairių pateikiamos rekomendacijos yra prieštaringos, tad prabrėžiamas individualus požiūris į cistų sekimą. Ilgalaikio sekimo stabdymas yra kontraversiška tema literatūroje, išryškinanti atnaujintų, vieningų bei įrodymais pagrįstų gairių poreikį.

**Raktažodžiai:** kasos cistos, kasos cistinės neoplazmos, mucininės cistos, gydymas, diagnostika, ilgalaikis sekimas.

## SUMMARY

Due to advancements in imaging technologies, increased accessibility, and an aging population, pancreatic cysts are increasingly detected as incidental findings during investigations for other or unexplained abdominal pathologies. These cysts have a heterogeneous clinical course and display a varying degree of malignancy – from benign lesions to malignant carcinomas. Although most of these lesions do not pose a direct threat to the patient, unidentified cysts can become a source of significant concern, considering that even benign cysts may progress to cancerous cysts over time. Differentiation of malignant cysts relies on imaging studies and cytomorphological differentiation between mucinous and non-mucinous cysts, often performed via fine-needle aspiration under

endoscopic ultrasound guidance. In the analysis of intracystic fluid, new and promising biomarkers are being explored to facilitate diagnosis. Emerging techniques such as confocal laser endomicroscopy and positron emission tomography show potential but are currently accompanied by limited recommendations in clinical guidelines. The treatment of pancreatic cysts primarily involves surgical resection, but endoscopic ablation techniques are increasingly being considered for non-operable patients. For these patients, surveillance is often recommended in literature, however, guidelines provide conflicting recommendations, emphasizing the need for an individualized approach to cyst follow-up. The ending of long-term surveillance remains a controversial topic, showing the need for updated, unified, and evidence-based guidelines.

**Keywords : pancreatic cysts, pancreatic cystic neoplasms, mucinous cysts, diagnosis, long term follow-up, treatment.**

### **DARBO TIKSLAS**

Aptarti literatūroje aprašytus kasos cistinius navikus, jų gydymo metodus, diagnostiką ir ilgalaikį sekimą.

### **UŽDAVINIAI**

1. Išanalizuoti pagrindines kasos cistinių navikų rūšis.
2. Išnagrinėti bei palyginti naujausiose gairėse pateikiamą informaciją apie kasos cistinių navikų diagnostiką.
3. Išnagrinėti bei palyginti naujausiose gairėse pateikiamą informaciją apie kasos cistinių navikų gydymą.
4. Išnagrinėti bei palyginti naujausiose gairėse pateikiamą informaciją apie kasos cistinių navikų sekimą.
5. Pateikti darbo išvadas ir pasiūlymus.

### **LITERATŪROS PAIEŠKA**

Mokslinių straipsnių paieškai naudotasi Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto prenumeruojamomis duomenų bazėmis – PubMed ir Google Scholar. Duomenų bazės apžvalga straipsnių analizei buvo atlikta 2025 metų sausio – balandžio mėnesiais.

Mokslinių straipsnių atrankai į paieškos langelį buvo įvesti raktažodžiai: ("Pancreatic Cyst"[MeSH Terms]) OR "Cystadenocarcinoma, Serous"[MeSH Terms] OR "Cystadenocarcinoma, Mucinous"[MeSH Terms] OR "IPMN" AND (diagnosis OR

surveillance OR treatment) NOT (uterine OR ovarian). Atrinkti straipsniai publikuoti originaliai tik anglų kalba. Norint išsamiai apžvelgti straipsnį, atmesti straipsniai prie kurių nepavyko gauti pilnos prieigos. Taip pat atmesti straipsniai, kuriuose pagrindinis tyrimo objektas ne žmogus. Prioritetas buvo teikiamas šaltiniams, publikuotiems per pastaruosius dešimt metų (nuo 2015 m.), tačiau dėl riboto pasiekiamų kokybiškų publikacijų kiekio, į apžvalgą įtraukti ir seniau publikuoti straipsniai. Taip pat kai kuriuose situacijose buvo naudojamosi straipsniais, kurie buvo įtraukti atrinktų straipsnių bibliografijose. Straipsniai buvo filtruoti pagal pageidaujamą tipą – klinikiniai tyrimai, vedamieji (redakciniai) straipsniai, gairės, meta analizės, apžvalgos, sisteminės apžvalgos, multicentriniai tyrimai, randomizuoti kontroliuoti tyrimai.

## **IVADAS**

Kasos cistos – dažniausiai incidentis radinys tiriant pacientus vaizdiniais tyrimais norint iširti dėl kitos ar neaiškios abdominalinės patologijos. Jos sudaro mažą, tačiau reikšmingą skaičių visų surandamų kasos patologijų. Pastaruoju metu tai yra vis aktualesnė tema, įžvelgiant didėjančią šios ligos pasireiškimo dažnį dėl tobulėjimo abdominaliniuose vaizdiniuose tyrimuose bei didėjančio šių tyrimo prieinamumo ir senėjančios visuomenės. Šių cistų pasireiškimas taip pat labai variabilus, jos gali pasireikšti nuo gėrybinių navikų ar karcinomos in situ iki invazinių karcinomų. Kasos cistų aptikimas didžiajai daliai pacientų nėra didelį rūpestį sukeliantis veiksnys, tačiau tai vis tiek sukelia didelį psichosocialinę naštą pacientams bei potencialiai didelį naštą sveikatos sistemai (1). Tiek diagnostinis, tiek klinikinis kasos cistų gydymo bei sekimo valdymas yra sudėtingas iššūkis klinikistui, kuriam tenka užduotis diferencijuoti kasos cistos tipą, suprantant, jog tai turi ypatingai didelį svarbą norint įvertinti šios cistos piktybiškumo tikimybę, pasirinkti adekvatų gydymo būdą atsižvelgiant į paciento gyvenimo kokybę, jo gyvenimo trukmę bei esamus gretutinius komorbidiškumo faktorius ir sudaryti tinkamą planą tolimesniam šio paciento sekimui. Taip pat dažnas šios ligos aptikimas bei maža piktybiškumo rizika sukelia svarbius klausimus dėl kasos cistų sekimo prasmės siekiant užkirsti kelią vėžio vystimuisi.

## **LIGOS APRAŠYMAS**

Kasos cistos apibrėžiamos kaip skysčio pripildytos ertmės kasoje, jos skiriasi piktybiškumu ir gali varijuoti nuo gėrybinio naviko, karcinomos in situ iki invazinės karcinomos. Literatūra nurodo, kad tik nedidelė dalis incidentaliai aptinkamų kasos cistų

įvardinamos turinčių potencialo tapti piktybiškomis, tačiau mažo piktybiškumo kasos cistinės neoplazmos gali progresuoti į turinčias aukštą piktybiškumą (2,3). Nepaisant to, šis piktybiškumo potencialas aiškiai parodo, jog šių cistų tikslus diagnozavimas ir sekimas, jei jos nėra rezekuojamos chirurgiškai, yra labai svarbus. Schweber et al. straipsnyje teigiama, jog tarp 14279 pacientų, kurių amžiaus mediana – 62 metai, su nustatytomis asimptominėmis kasos cistomis atliekant vaizdinius tyrimus, tik 254 pacientai progresavo į piktybinį vėžinį susirgimą, kasmetinė kumuliatyvinė rizika susirgti per 5 metus – 2,1% sekant pacientų ligos eigą 42 mėnesių medianoje, o kasmetinė ligos progresavimo rizika – 0,47% (2). Kitame dideliame kohortiniame tyrime, Kromrey et al. nurodė, jog tarp 1077 tyrime dalyvaujančių pacientų (amžiaus mediana  $55,8 \pm 12,8$  metų), per 5 metų ilgalaikio sekimo periodą, nei vienam pacientui nebuvo nustatytas vėžinis susirgimas (4).

### KLASIFIKACIJA

Literatūroje įvardijami daugiau kaip 20 histologinių kasos cistų tipų, vadovaujantis 2019 penktąja *World Health Organization Classification of Tumours Series* (liet. Pasaulio Sveikatos Organizacijos navikų klasifikacijos serija) klasifikacijos publikacija, kasos cistas galima suskirstyti į 5 pagrindines grupes :

- epitelinės neoplastinės cistos
- epitelinės neneoplastinės cistos
- serozinė cistadenokarcinoma
- neepitelinės neoplastinės cistos
- neepitelinės neneoplastinės cistos(5)

Svarbu pabrėžti, jog literatūroje diskutuojant apie kasos cistas dažnai sutinkama, jog jos skirstomos į mucinines ir nemucinines, turint omenyje, jog mucininės cistos dažniausiai reikalauja tolimesnio gydymo ir sekimo dėl piktybinio potencialo. Nepaisant didelės kasos cistų histologinės įvairovės, kasos latako šakų, pagrindinio latako bei kombinuotos intraduktalinės papiliarinės mucininės neoplazmos, mucininės neoplazmos, serozinės cistadenomos, solidinės pseudopapiliarinės neoplazmos bei kasos pseudocistos yra įvardijamos kaip dažniausiai sutinkamos, tuo tarpu kiti cistų tipai sutinkami daug rečiau. Apie 95% sutinkamų incidentinių kasos cistų priskiriamos prie neoplazminių cistų, tačiau tolimesnė kasos cistų klasifikaciją didžiojoje dalyje atvejų negalima remiantis tik

vaizdiniais tyrimais, histopatologinis cistų vertinamas laikomas auksiniu standartu cistų klasifikacijoje (1). Pretis et al. tyrime, kuriame buvo siekiama įvertinti koreliaciją tarp priešoperacinės diagnozės remiantis vaizdiniais tyrimais ir pooperacinės diagnozės remiantis histopatologija tarp pacientų, kuriems buvo atlikta kasos cistų chirurginis šalinimas. Buvo nustatyta, jog tarp atsitiktinai parinktų per 12 metų periodą operuotų 174 pacientų, 54 (31%) pacientams priešoperacinės ir pooperacinės diagnozės nesutapo (6).

### **Etiologija ir patogenezė**

Kasos citos pasižymi plačiu histopatologiniu pasiskirstymu, dėl šios priežasties neįmanoma išvelgti vieno patogenetinio mechanizmo, būdingo kiekvienam tipui. Kasos cistų patogenetiniai mechanizmai turi būti aptariami individualiai pagal aptikos kasos cistos tipą. Toliau pateikiamas dažniausiai sutinkamų kasos cistų etiopatogenetinis apžvelgimas.

### **Serozinė cistadenoma**

Tai yra reti navikai, literatūroje nurodomi, kaip sudarantys mažiau nei 1% visų kasos navikų (7). Dėl mažo piktybiškumo potencialo šie navikai įvardijami kaip gėrybiniai. Literatūroje aprašyta tik 20 klinikinių atvejų, kuriuose buvo nustatytos serozinių cistadenomų metastazės (7). Histologiškai šios cistos pasireikia kubinėmis ląstelėmis su skaidria citoplazma ir neaiškiais ląstelių sienelių kontūrais. Teigiama, jog šios cistos vystosi iš kasos centroacinarinių ląstelių (8).

### **Indtraduktalinė papiliarinė mucininė neoplazma**

Intraduktalinė papiliarinė mucininė neoplazma (IPMN) yra palyginus nauja liga kasos cistų klasifikacijoje, pirma kartą aptarta vos prieš 30 metų Japonijoje. Iki to, dėl šios ligos atsiradę išplėsti kasos latakai buvo dažniausiai priskiriami alkoholio sukeltam pankreatitui (9). IPMN iš kitų cistinių neoplazmų išskiria tai, jog šios cistos susijusios su kasos latakais bei neturi ovarinės stromos (10). IPMN kyla iš epitelinių ląstelių, dengiančių kasos latakus ir histologiškai yra skirstomos į skirtingus tipus: intestinalinis, pankreatobiliarinis, onkocitinis ir gastrinis (11). Displaziją šiuose tipuose taip pat galima skirstyti pagal invazijos subtipą – koloidinis (arba mucininis), tubulinis ar onkocitinis. Šių tipų kombinacijos yra svarbios, nes turi didelę prognostinę vertę tolimesnėje ligos eigoje. Literatūroje nurodoma, jog gastrinis subtipas vienodai sutinkamas tiek pagrindinio latako IPMN tiek latako šakos IPMN ir pasižymi maža invazinės karcinomos tikimybe – 9,4%, intestinalis, pankreatobiliarinis bei onkocitinis subtipai nustatomi dažniau kaip pagrindinio

latakų IPMN ir turi daug didesnę piktybiškumo riziką (atitinkamai 41,6%, 63,2%, 45,8%) (12). Kiekvieną IPMN sudaro muciną išskiriančios taurinės ląstelės, kurios yra išsidėsčiusios tarp displastinio stulpinio epitelio. Šis displastinis stulpinis epitelis sukuria palyginus su kitomis kasos cistomis didelį piktybiškumo potencialą (7). Tai yra dažniausiai aptinkama kasos cistinė neoplazma, literatūroje nurodoma, jog šios cistos aptinkamos 21-33% atvejų kasos neoplazminių cistų. Gardner et al. pateikia, jog šios cistos sudaro 50% visų aptinkamų cistų (7). Apie 40% atvejų IPMN pasireiškia daugybinėmis cistomis, tačiau įrodymų, jog daugybinis pasireiškimas didintų piktybiškumo riziką trūksta (3). Vertinant aptikimo dažnio skirtumus, nepastebimas reikšmingas skirtumas tarp moterų ir vyrų, šia liga abi lytis serga panašiu dažniu, tačiau įžvelgiama, jog dažniausiai serga žmonės vyresni nei 70 metų amžiaus (3). Klasifikuojant šias kasos cistas, jos skirstomos į tris grupes:

- Kasos latako šakų IPMN;
- Pagrindinio kasos latako IPMN;
- Šakos ir pagrindinio kasos latako IPMN.

Moksliniuose straipsniuose apžvelgiama, jog dažniausiai sutinkamas variantas - kasos latako šakų IPMN. Nors IPMN galima aptikti bet kurioje kasos vietoje, dažniausiai jos aptinkamos kasos galvoje (3,7). Šios neoplazminės cistos taip pat pasižymi didžiausia piktybiškumo rizika iš visų kasos cistų, tačiau cistų piktybiškumo potencialas skiriasi tarp trijų išvardintų IPMN tipų. Oyama et al. 804 pacientų, kuriems įtariamas kasos latako šakų IPMN, kohorte nustatė, jog tik 3,7% pacientų pasireiškė transformacija į invazinę ligą (13), o Lee et al. teigia, jog 982 pacientų kohorte su šakų IPMN, tik 5 (0,5%) pacientams aptikta ligos piktybinė progresija (14). Pagrindiniu faktoriumi, siejamu su didelia piktybiškuma rizika įvardinamas pagrindinio kasos latako įtraukimas (10). Nustatyta literatūroje, jog tada bendra invazinės karcinomos tikimybė daug didesnė. Lai ir Lau analizuojant didelį kiekį šią temą nagrinėjančių straipsnių savo apžvalgoje pateikia, jog bendra piktybiškumo rizika – 25-48% (15).

Analizuojant literatūrą galima įžvelgti, jog IPMN siejamas su tam tikrais genetiniais komponentais. Apie 95% atvejų stebima somatinės aktyvacijos mutacijos KRAS IR GNAS genuose (12). KRAS mutacijos stebimos ankstyvose IPMN stadijose, tačiau nepastebima koreliacijos su cistos displazijos stadija. Taip pat IPMN atveju stebimi įvairūs epigenetiniai pakitimai DNAR metilinimui (11).

## **Pseudocista**

Pseudocistos yra apsuptos neepiteline siena, kuri yra sudaryta iš fibrozinio ir granuliacinio audinio. Šios pseudocistos yra dažniausiai sutinkamos už kasos ribų ir dažniausiai išsidėsto mažojoje taukinėje. Pseudocistos dažniausiai siejamos su ūminį ar lėtinį pankreatitą anamnezėje turinčiais pacientais. Nurodoma, jog šios kasos cistos aptinkamos apie 5-16% atvejų pacientams, sergantiems ūminiu pankreatitu ir 20-40% pacientams, sergantiems lėtiniu pankreatitu (16). Šios pseudocistos atsiranda dėl uždegimo ar tiesioginio trauminio poveikio kasos pagrindiniam latakui ar jo šakoms, to pasekoje įvyksta kasos skysčio su fermentais ekstravazacija, kuri vėliau sudaro pseudocistą (17). Šis formavimasis gali trukti 4-6 savaites, tai gali paaiškinti, kodėl pseudocistos rečiau aptinkamos ūminėje pankreatito stadijoje. Dėl šios priežasties, šių pseudocistų susiformavimo etiologija yra susijusi su pankreatitu. Dažniausios pseudocistų suformavimo priežastys – alkoholis, tulžies akmenys, trauma, idiopatinės, pooperacinės (17). Afhdassi et al. ir Misra et al. pateikia duomenis, jog 56-78% pseudocistų sukelia alkoholio indukuotas pankreatitas (16,17) Tačiau nemažame kohortiniame tyrime Pan et al. 893 pacientų kohortoje nurodė, jog 75,4% pacientų pseudocistų susiformavimo priežastis buvo biliarinis pankreatitas, tik 10,3% alkoholinis pankreatitas, 8,4% trauma, 3,9% pooperacinės priežastys ir 2% idiopatinės (18). Kasos pseudocistos aptinkamos visų amžiaus grupių žmonėms, tačiau dažniau aptinkamos vyrams, dėl dažniau jiems nustatomo pankreatito. Šių cistų tinkamas aptikimas ir tikslus diagnozavimas yra svarbus kasos cistų tolimesnio valdymo aspektas, turint omenyje, jog šios cistos yra gėrybinės, tad jų nustatymas gali padėti išvengti nepageidaujamo gydymo ir sekimo pacientams ateityje. Nurodoma, jog tarp pacientų, turinčių neoplazmines kasos cistas ir esančių virš 40 metų amžiaus, apie 20% pasireiškia nepaaiškinamas pankreatitas (3). Dėl šios priežasties reikalingas įvertinimas, jog naujos incidentinės kasos neoplazminės aptikimas gali būti siejamas su sukeliamu kitaip nepaaiškinamu pankreatitu. Kasos pseudocistos yra beveik nesutinkamos incidentaliai tiriant pacientus, be pankreatito anamnezės.

## **Mucininė cistinė neoplazma**

Mucininės cistinės neoplazmos yra cistiniai navikai, kurie pasižymi tuo, jog turi epitelį, produkuojanį muciną (12). Literatūroje pateikiama, jog šios cistos nustatomos apie 10% visų kasos cistų aptikimo atvejų (19). Nors IPMN taip pat sekretuoja muciną,

mucininės cistinės neoplazmos neturi ryšio su kasos latakų sistema. Literatūroje pažymima, jog šiose cistose pastebimos ovarinės stromos, kurią sudaro tankiai išsidėsčiusios verpstinės ląstelės su apvaliais arba pailgais branduoliais (12). Pastebima, jog šių cistų klinikinės bei patomorfologinės apraiškos yra panašios su mucininėmis cistomis sutinkamomis kepenyse, retroperitoniume bei kiaušidėse. Dėl to su šiomis cistomis asocijuojama ovarinė stroma bei estrogeno ir progesterono receptoriais (20). Šias cistas dažniausiai galima nustatyti vidutinio ir vyresnio amžiaus moterims, tikimybė didėja, jei moteris yra postmenopauziniame periode (12,13). Visi šie duomenys apie kasos bei kiaušidžių cistų sąsajas literatūroje nurodomi kaip įrodymas, jog mucininės cistinės neoplazmos vystosi dėl hormoninės kairiosios kiaušidės įtakos ankstyvame embrioniniame periode esant artimame kontakte su distaline kasos dalimi (23). Šiose cistose dažniausiai matomos pertvaros, dalinančios mukoidinį ir hemoraginį turinį, o periferinės kalcifikacijos stebimos apie 25% atvejų (21). Mucininės cistinės neoplazmos dažniausiai aptinkamos kasos kūne bei uodegoje (12,20). Nors mucininės cistinės neoplazmos nepasižymi tokia didele piktybiškumo rizika kaip IPMN, rizika išlieka nemaža. Literatūroje nurodoma, jog apie 15-17% šių kasos cistų pereina į invazinę karcinomą (1,7,21). Zamoboni et al. 56 pacientų su mucininėmis cistomis vykdytame tyrime pateikė duomenis, jog 16 pacientų buvo nustatyta karcinoma su varijuojančiu diferenciacijos lygiu (20). Vertinant šią riziką bei norint nustatyti tikslią ligos prognozę, svarbu atkreipti dėmesį į epitelinės displazijos lygį bei naviko stromos invaziją. Kaip ir IPMN, su mucininėmis cistinėmis neoplazmomis sutinkamas genetinis komponentas. KRAS mutacijos pastebimos 50-75% atvejų (19). Taip pat keli tyrimai nurodo sąsajas su RNF43 mutacijomis, bei TP53 mutacijomis, kurios gali būti susijusios su sunkesne ligos eiga (12).

### **Solidinis pseudopapiliarinis navikas**

Šie kasos cistiniai navikai yra palyginus retesni, sudarantys 1-2% kasos cistų ir 5-12% visų kasos cistinių neoplazmų (12,15). Nors literatūroje įžvelgiama, jog šie navikai turi nemažą piktybiškumo riziką, įvardijama 8-20% (18,24), solidiniai pseudopapiliariniai navikai pasižymi ypatingai lėta ligos progresija ir gali užaugti labai dideli, vidutiniškai iki 9 cm (12), tačiau apžvelgiant literatūrą galima pastebėti, jog įrodymai dėl padidėjusios naviko piktybiškumo rizikos susijusios su didesniu dydžiu yra kontraversiški. Pasireiškus

naviko piktybinei progresijai, dažniausiai tai yra žemo laipsnio displazija be infiltracijos į limfmazgius, tad metastazės šiose cistose yra sutinkamos retai. Literatūroje galima rasti klinikinį atvejį, kuriame pacientui buvo nustatyta kasos pseudocista, tačiau po 13 metų be jokių tyrimų ar ilgalaikio sekimo buvo aptikta palpuojama masė pilve, vėliau tyrimais įrodyta kaip solidinis pseudopapiliarinis navikas (25). Solidinius pseudopapiliarinius navikus diferencijuoja tai, jog šie navikai neturi mucininių ląstelių, produkujančių muciną ir nepasižymi ląstelių atipija. Epidemiologiškai, šie navikai dažniausiai aptinkami jaunoms ir vidutinio amžiaus moterims (vid. amžius – 35 metai) ir yra labai retai aptinkami vyrams, taip pat pastebėta, jog soldiniai pseudopapiliariniai navikai dažniau aptinkami tarp azijiečių bei afroamerikiečių (24). Iki šiol literatūroje nesutariama dėl šio naviko patogenezės. Turint omenyje, jog šie navikai disproporciškai paveikia moteris, keliamos teorijos, jog panašiai kaip mucinės cistinės neoplazmos, šie navikai vystosi dėl artimo kasos ryšio su kairiąja kiaušide embriologinio vystymosi stadijoje, tačiau taip pat galima surasti duomenų, jog navikų vystymasis siejamas su polipotentinėmis kasos embrioninėmis kamieninėmis ląstelėmis (12,24).

## EPIDEMIOLOGIJA

Kasos cistos pastaruoju metu yra aptinkamos vis dažiau, tai didžiąja dalimi galima priskirti tobulėjančioms vaizdinių tyrimų kompiuterinės tomografijos bei magnetinio rezonanso technologijoms bei gerėjančiu jų prieinamumui kasdieniniame klinikiniame gyvenime. Literatūroje galima išvelgti, jog 2008 metais atliktame tyrime Laffan et al. teigė, jog *Johns Hopkins* ligoninėje tiriamoje kohortoje kasos cystų pasitaikė 2,6% atvejų (26), Jong et al. 2010 metais vokiečių kohortoje skelbė 2,4% kasos cystų aptikimo dažnį (27). 2015 metais Chernyak et al. 10 metų retrospektyviniame tyrime pateikė 8052 pacientų kohortą, kurioje 2034 pacientams buvo rastos kasos cistos (25,3%), iš kurių 1524 buvo nustatytos kompiuterinės tomografijos ir 510 magnetiniu rezonansu (1). Naujesniuose tyrimuose, tokiuose kaip 2024 metais atliktoje sisteminėje apžvalgoje Vilela et al. praneša, jog šie aptikimo dažnis – 13-18% (28), o 2024 metų Kyoto gairėse kasos cystų nustatymo radiologiniuose tyrimuose dažnis – 1,2-2,6% atliekant kompiuterinę tomografiją ir 2,4-49,1% atliekant magnetinio rezonanso tomografiją(29). Schweber et al. didelės duomenų bazės apžvalgoje teigia, jog kasos cystų aptikimo dažnis padidėjo beveik

dvigubai 2010-2017 metais (nuo 6,3% iki 11,4% 10 000 pacientų) (2). Apžvelgiant literatūroje pateikiamus duomenis matoma, kad nepaisant pastaraisiais metais padidėjusių ligos nustatymo dažnių, tikimybė aptikti kasos cistą atliekant vaizdinius tyrimus yra labai variabili, tad tiksliai įvertinti kasos cistų epidemiologiją bendroje populiacijoje yra ypač sunku, nes tai didžiąja dalimi priklauso nuo paciento amžiaus (30), pasirinkto radiologinio tyrimo, radiologinio tyrimo rezoliucijos bei kokybės, bei tyrimą aprašančio radiologo patirties (4). Nors kasos cistų pradinis aptikimas dažniausiai remiasi KT ir MRT vaizdiniais tyrimais, kituose tyrimuose, kuriose buvo analizuojami pacientai su atliktomis autopsijose, žvelgiamas dar didesnis incidentalus kasos cistų aptikimo dažnis senėjančioje populiacijoje, siekiantis net 50% (1). Kasos cistų epidemiologinės situacijos įvertinimą taip pat sunkina, jog šios ligos pasireiškimas pradinėse stadijose dažniausiai asimptomatiškas, turint omenyje, jog kasos cistos nustatymui būtinas vaizdinių tyrimų įvertinimas, didžioji dalis kohortų yra ribojamos mažų imčių ar yra atrinktos šališkai. Didžioji dalis tyrimų, vertinančių kasos cistų epidemiologiją atlikti su nedidelėmis kohortomis, kuriose vyravo priešvėžiniai cistiniai dariniai (dažniausiai intraduktalinė papiliarinė mucininė neoplazma ar mucininė neoplazma). Tai gali daryti neigiamą įtaką ligos supratimui bei tolimesnių ligos valdymo gairių formavimui.

Apžvelgiant literatūrą, nerandama pakankamai įrodymų, jog kasos cistų pasiskirstymas dažnesnis tam tikrose etninėse grupėse. Cervantes et al. tyrime apie kasos ligų pasiskirstymą etninėse grupėse nurodoma, jog kasos cistos dažniau randamos tarp etninių Azijos šalių gyventojų, tačiau pats autorius nurodo, jog šis radinys yra mažo patikimumo dėl ribotų prieinamų duomenų (31).

### **PSICHOLOGINIAI LIGOS ASPEKTAI**

Nors kasos cistų piktybiškumas yra nedažnas reiškinys, pacientams šios diagnozės nustatymas gali sukelti didelį psichologinę naštą dėl su kasos cistomis asocijuojamų vėžinių susirgimų rizikos bei neigiamos stigmos susijusios su vėlyvų kasos vėžio aptikimu visuomenėje. Dėl šių susirgimų pacientams dažnai skiriamas ilgalaikis sekimas, tai irgi gali neigiamai paveikti paciento psichologinę savijautą. Literatūroje yra mažai pavyzdžių straipsnių, tiksliai įvertinančių pacientų su kasos cistomis psichologinę būseną tiek diagnozavimo ar ilgalaikio sekimo metu, tad vertinimas gali būti netikslus. Hartung et al. 2017 tyrime (N=1385) priėjo išvadą, jog rizika pacientui, kuriam nustatytas kasos vėžys,

susirgti depresija yra tikimybė yra penkis kartus didesnė lyginant su bendrąja populiacija, pagrindinius faktorius įvardinant kaip gyvenimo prasmės praradimą, socialinio statuso pakitimą, bejėgiškumą nekontroliuojamoje situacijoje (32). Nepaisant to, Verma et al. anketiniame tyrime, kuris buvo ribojamas mažu tiriamųjų skaičiumi (N = 100) nurodoma, jog tiriamųjų nerimo ir depresijos skalės rezultatai nebuvo padidėję, tačiau taip pat įvertinta tai, jog 96% tiriamųjų nebuvo susipažinę su specifišku savo kasos cistos tipu ir 58% tiriamųjų nežinojo apie jokią kasos cistos piktybiškumo galimybę ir tik maža dalis (8%) tiriamųjų turėjo baimę, jog gali susirgti vėžiu. Tyrime taip pat nurodoma, jog pacientai, žinantys savo kasos cistos tipą buvo daug labiau linkę rinktis invazinius gydymo būdus. (33) Galima įvertinti, jog pacientai turi nepakankamą suvokimą apie kasos cistas bei jų piktybiškumo potencialą, dėl šios priežasties svarbu daugiau dėmesio skirti pacientų informavimui, kad jie galėtų priimti pagrįstus sprendimus dėl savo cistos gydymo bei tolimesnio sekimo.

## DIAGNOSTIKA

Šiuo metu pateikiamose kasos cistų diagnostikos gairėse įžvelgiama, jog privalomas multidisciplininis požiūris į šių darinių identifikavimą. Turint omenyje, jog kasos cistos savo piktybiškumu gali varijuoti nuo incidentaliai aptinkamų gėrybinių darinių iki invazinių karcinomų, būtini tikslūs ir greiti algoritmai norint identifikuoti cistos tipą, ypatingai atkreipiant svarbą į mucininių ir nemucininių cistų diferenciaciją, nes tai leidžia adekvačiai pritaikyti reikalingą chirurginį gydymą ar jo išvengti pasirenkant konservatyvų stebėjimą. Dabartinė kasos cistų diagnostika remiasi radiologiniais radiniais, citologija bei intracistinio skysčio biomarkerių analize. Remiantis *Cancer Research UK* duomenimis, išgyvenamumas susirgus kasos vėžiu nepasikeitė per pastaruosius 50 metų, tarp 1970-2010 metų matomas beveik tas pats dešimties metų išgyvenamumas – (1,3% ir 1,1%). Taigi, aptikti šiuos darinius laiku, norint išvengti galimos cistos piktybinės transformacijos, išlieka svarbia, tačiau dažnai vis dar daug sunkumų iškeliančia, užduotimi. Analizuojant ACG, AGA, Kyoto bei Europos gaires matomi panašūs cistų diagnostinio valdymo modeliai, tad nors ir gairių modeliuose įžvelgiami subtilūs skirtumai, pagrindinis tikslas išlieka tas pats – identifikuoti piktybinį potencialą turinčias cistas.

## **KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS**

Dažniausiai kasos cistos yra aptinkamos incidentaliai atliekant radiologinius tyrimus dėl įvairių indikacijų. Amerikos gastroenterologų draugijos (AGA) gairėse įvardijama, jog didžioji dalis kasos cistų pasireiškia asimptomatine ligos eiga, o pasireiškiantys nespecifiniai simptomai turi būti atidžiai įvertinami įtariant kasos patologiją (3). Be to, stebima, jog kasos cistos siejamos su piktybiška eiga dažniau sukelia simptomus dėl dažnesnio ryšio su kasos pagrindiniu lataku. Nepaisant to, svarbu nuodugniai įvertinti šių simptomų kilmę, taip pat atkreipiant dėmesį į pacientus su tulžies sistemos ligomis, kurios yra dažna pankreatito ir geltos priežastis.

Del Castillo et al. 134 chirurginių pacientų kohortoje su simptomatinėmis kasos cistomis buvo identifikuoti šie simptomai (34):

- Abdominalinis skausmas (69%);
- Svorio kritimas (38%);
- Pankreatitas (36%);
- Gelta (18%);
- Nugaros skausmas (18%);
- Jaučiamas darinys pilve (5%);
- Pilnumo jausmas (4%).

### **Nerimą keliantys simptomai**

ACG gairėse pateikiama, jog cistos sukelta gelta ar ūmus pankreatitas bei padidėjęs CA19-9, nerandant gėrybinių priežasčių yra nerimą keliantis simptomas, kurių fone reikalingas nukreipimas į multidisciplininę komandą (3). IPMN nors ir dažniausiai nepasireiškia ūmia simptomatika, apie 7-30% atvejų gali pasireikšti pankreatitu (35). Ohno et al. pateikia, jog obstrukcinė gelta IPMN diagnozės metu gali nurodyti aukšto lygio displaziją ar invazinę karcinomą apie 80% atvejų ir turėtų būti vertinama kaip pagrindinis nerimą keliantis simptomas piktybinės ligos įtarime, tuo tarpu pankreatitas yra silpnas piktybinės ligos prediktorius (36). Sofi et al. pateikia, jog stebima ryški asociacija tarp naujai nustatyto cukrinio diabeto bei IPMN piktybiškumo, ypač jei cukrinis diabetas nustatytas <1 metų prieš IPMN diagnozę (37).

## KRAUJO TYRIMAI

Analizuojant literatūrą sunku rasti įrodymų dėl DNR, RNR ar biomarkerių kraujo tyrimuose naudos diagnozuojant kasos cistas ar diferencijuojant tarp skirtingų cistų tipų ir nustatant aukšto lygio displaziją ar vėžį. Tai sunkina kasos cistų diagnostiką, turint omenyje, jog pagrindiniai diagnostikos bei piktybiškumo įvertinimo algoritmai remiasi radiologiniais tyrimais, tad yra ribojami tyrimų kokybės ar radiologo patirties. Nepaisant to, CA19-9 keliuose straipsniuose yra įvardijamas kaip geras indtraduktalinių papiliarinių mucinių neoplazmų piktybiškumo prediktorius. 2015 metų Seule atliktame 367 pacientų, su chirurgiškai biopsijos diagnozuota IPMN, tyrime Kim et al. rezultatuose teigia, jog CA19-9 rodmenys kraujyje buvo statistiškai reikšmingai aukštesni tarp pacientų su piktybine IPMN liga, ypač tada, kai aptinkama invazyvumo požymių ir esant pagrindinio latako IPMN tipui. Serumo CA19-9 jautrumas, specifiškumas bei tikslumas – 63,3%, 78%, 73,3%, palyginamas su aptikimu mazgelių cistos sienelėje ar pagrindinio latako dilatacija > 5mm (38). Panašius rezultatus galima surasti Wang et al. apžvalginiam tyrime, kuriame pateikiamas 52% jautrumas ir 88% specifiškumas ( $p < 0.01$ ), CA19-9 įvardinant kaip naudingą neinvazinį priešoperacinį tyrimą, norint įvertinti piktybiškumą ir chirurginės rezekcijos tikslumą (39). Šiame tyrime taip pat buvo vertinamas karcinoembrioninis antigenas (CEA) serume, tradiciškai vertinamas cistiniame skystyje, tačiau nepaisant aukšto specifiškumo (95%) buvo rasta, jog šio tyrimo jautrumas per žemas patikimai vertinti IPMN piktybiškumą (18%), turint omenyje, jog CEA yra laikomas nespecifiniu markeriu, dažnai sutinkamu kitose neoplastinėse ligose kaip kolorektalinis, skrandžio, plaučių ar kitas vėžys, bei neneoplastinėse ligose kaip hepatitas ar cirozė. 2018 metų Europos kasos cistinių neoplazmų gairėse pritariama, jog CA19-9 tyrimas serume gali būti naudojamas esant neužtikrintumui dėl piktybinės ligos transformacijos (aukštas pritarimo lygis) (5). Amerikos gastroenterologijos koledžo (ACG) gairėse taip pat užsimenama, jog serumo CA19-9 žymus padidėjimas yra vienas iš daugelio parametrų, nurodančių, jog reikalingas endoskopinis ultragarsas ir aspiracinė biopsija ar multidisciplininės komandos tolimensnis įvertinimas (stiprus pritarimas) (3). Be šių aptartų tyrimų, literatūroje galima rasti su mažomis kohortomis atliktų tyrimų, kuriuose ieškoma perspektyvių naujų serumo biomarkerių kasos cistų diagnostikoje. Yang et al. 2021 metų tyrime, kuriame buvo atliekami akli tyrimai 133 pacientų su kasos cistomis kohortoje nustatė, jog MUC5AC

lygiai serume buvo žymiai aukštesni tarp pacientų su aukšto lygio displazija ar invazine IPMN (jautrumas 82%, specifiškumas 100%) (40). Kiti biomarkeriai, kaip CD73, TIMP1, RNF43 bei MSLN kol kas reikalauja tolimesnio pritarimo naudojimui diagnostikoje atliekant klinikinius tyrimus. Taigi, tolimesni tyrimai ieškant perspektyvių biomarkerių kasos cistų diagnostikoje teikia naudą tuo, jog galima supaprastinti kasos cistų diagnostiką bei sekimą tarp pacientų, kuriems periodiškai atliekami vaizdiniai tyrimai.

### CITOMORFOLOGINIAI TYRIMAI

Populiariausias metodas intracistinio skysčio analizėje yra plonos adatos aspiracija, kombinuojant su realiu laiku atliekamu endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu (angl. *Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration*, toliau *EUS-FNA*) Tai yra invazyvus diagnostinis tyrimas, kurio metu gaunami audiniai ar skysčių mėginiai iš virškinamojo trakto organų darinių, šiuo atveju iš kasos cistų. Remiantis 2018 metų Europos gairėmis, EUS-FNA neturėtų būti atliekamas tose situacijose, kai diagnozė patikimai nustatyta radiologiniais tyrimais arba planuojama chirurginė rezekcija (5). ACG gairėse šis tyrimas įvardinamas kaip ne pirmo pasirinkimo dėl invazyvumo, teikiant pirmenybę MRT ir MRCP, tačiau naudingas pacientams, kuriems negali būti atliekami šie tyrimai bei cistoms, kurių pirminis vaizdinių tyrimų vertinimas neleidžia daryti išvadų dėl cistos piktybiškumo (3). Abi gairės remiasi EUS-FNA tik esant neaiškiai rizikai arba papildomam rizikos stratifikavimui. Endoskopinio ultragarso privalumai – aukštas tyrimo tikslumas dėl gero kasos vaizdinimo, minimaliai invazyvi tyrimo eiga bei tiesioginė prieiga prie paveikto organo sinergistiškai tyrimą atliekant kartu su plonos adatos aspiracija. Morfologiniai cistinio skysčio vertinimai gali būti mažo tikslumo, o citologija pasižymi dideliu specifiškumu, tačiau mažu jautrumu. Šis tyrimas yra svarbus kasos cistų diagnostikos aspektas, leidžiantis diferencijuoti tarp skirtingų kasos cistų, pabrėžiant intraduktalinių mucininių neoplazmų ir mucinių cistinių neoplazmų diferenciaciją. Nepaisant to, dėl tyrimo invaziškumo kyla nedažnai pasitaikančios rizikos (3,4%), tokios kaip infekcija ar kraujavimas (5). Nepastebima, jog profilaktinė antibiotikoterapija būtų naudinga infekcijos prevencijai. Pastaruoju metu populiarėja biopsijos metodas naudojant žnyplę, įvedant ją per FNA adatą tyrimo metu, norint atlikti cistos sienos histologinę analizę. Šis metodas vienoje sisteminėje apžvalgoje pateikiamas kaip turintis 68,6%

tikslumą ir 10% komplikacijų dažnį, tad galima vertinti, jog reikalingas tolimesnis šio tyrimo naudos diagnostikoje įvertinimas (41).

Literatūroje taip pat galima rasti, jog cistinių neoplazmų analizėje naudojama endoskopinio ultragarso kontrolėje atliekama konfokalinė lazerinė endomikroskopija (EUS-nCLE). Šis tyrimas leidžia realiu laiku atlikti *in vivo* cistinės neoplazmos histologinę analizę. *In vivo* vertinimas suteikia privalumą, jog realiu laiku endoskopusuotojui suteikiama galimybė diagnozuoti cistos kilmę. Krishna et al. 144 pacientų kohortoje su įtariamomis cistinėmis neoplazmomis nustatė, jog šis tyrimas buvo tikslesnis diferencijuojant mucinines ir nemucinines cistas nei tradiciškai atliekamas EUS-FNA vertinant CEA, jautrumas – 98% ir 74%, specifiškumas - 94% ir 61%, tikslumas – 97% ir 71% (42). Ieškant atsakymų dėl šio tyrimo potencialo, Machicado et al. 2021 tyrime, kuriame buvo pasitelkiama dirbtinis intelektas, kuriant dviejų skirtingų modelių neuronų tinklų algoritmus (segmentinis bei holistinis), pateikiama, jog jautrumas ir tikslumas abiejuose modeliuose buvo didesnis lyginant su AGA ir Fukuoka gairėse nurodomais aukštos rizikos IPMN progresavimo į aukšto laipsnio displaziją ar adenokarcinomą rezultatais, tuo pačiu išlaikant panašų specifiškumą (43). Nors tyrimas buvo ribojamas tiriamųjų atrankos šališkumo bei mažo tiriamųjų skaičiaus, galime vertinti, jog dirbtinio intelekto tolimesnis vystymas gali būti naudingas cistinių neoplazmų vertinime siekiant gerinti diagnostikos tikslumą. Nepaisant didelės diagnostinės tyrimo vertės, šis tyrimas yra ribojamas sunkios prieigos dėl aukštos įrangos kainos bei patyrusių kvalifikuotų endoskopusuotojų trūkumo bei komplikacijų, tokių kaip pankreatitas ar kraujavimas. Be to, vertinant šiuo metu pateikiamas kasos cistinių darinių gaires, EUS-nCLE nėra įvardijamas kaip reikšminga kasos cistų diagnostikos dalimi. Remiantis 2018 metų Europos gairėmis, šio tyrimo atlikimas yra nerekomenduojamas dėl didesnės komplikacijų rizikos (7-9%) lyginant su EUS-FNA, tačiau įvardijama nauda diagnozuojant serozines cistadenomas išvengiant nereikalingos chirurginės intervencijos, o 2018 m. Amerikos gastroenterologijos koledžo pateikiamose gairėse šis tyrimas nerekomenduojamas dėl nepakankamų įrodymų dėl tyrimo diagnostinės vertės (3,5). Machicado et al. kitame tyrime 2022 metais, kuriame trylikos endoskopusuotojų tarptautinėje ekspertų grupėje, vertinusių EUS-nCLE tyrimų vaizdus, buvo pateikti kasos cistų vaizdai be jokios anamnezės, įrodė, jog šis tyrimas turėjo beveik tobulą pritarimą ir patikimumą tarp stebėtojų ( $\kappa = 0.82$ ) diferencijuojant mucinines

ir nemucinines cistas (tikslumas 94,8%)(44). Turint omenyje, jog pateikta informacija yra naujesnė nei šiuo metu pateikiamos naujausios referentinės gairės, galima teigti, jog reikalingas tolimesnis ištyrimas bei gairių papildymas siekiant platesnio tyrimo naudojimo kasos cistų diagnostikoje.

Pradiniame kasos cisto skysčio vertinime svarbu įvertinti skysčio klampumą. Literatūroje tai įvardijama kaip „stygos“ testas, kai EUS-FNA atlikimo metu gautas cistinio skysčio lašas padedamas tarp nykščio ir rodomojo pirštų ir pamažu juos praskiriant matomas suformuojamos stygos ilgis. Ieškant įrodymų literatūroje dėl šio testo efektyvumo, randamas Bick et al. atliktas vieno centro tyrimas, kuriame analizuojami 98 histologiškai patvirtinti kasos cistų atvejai ir pateikiami „stygos“ testo rezultatai. Testas vertintas kaip teigiamas, jei susiformavusi styga buvo  $\geq 1$  cm ir išsilaikė  $\geq 1$  s. Rasta, jog mucininių cistų diagnostikoje šis testas turėjo 58% jautrumą, 95% specifiškumą, 94% teigiamos prognozės vertės rodiklį bei 60% neigiamos prognozės vertės rodiklį (45). Tyrimo diagnostinė vertė augo kombinuojant tyrimą su kitais kasos cistų skysčio vertinimo parametrais, kaip karcinoembrioninio antigeno koncentracija. Leung et al. tyrime taip pat randami panašūs rezultatai, kur pacientų su gėrybinėmis cistomis stygos ilgio mediana – 0 mm (N=16), pacientų su mucininėmis cistomis – 3,5 mm (N=16) (46). Taigi, galima įvertinti, jog „stygos“ testas pasireiškia aukštu specifiškumu diferencijuojant mucinines cistas. Testas yra ribojamas žemo jautrumo, tačiau dėl greito atlikimo ir paprastumo galima teigi, jog turėtų būti atliekamas rutiniškai.

Atliekant tolminesnę kasos cistos skysčio analizę, vertinami įvairūs molekuliniai markeriai tarp kurių dažniausiai aptariami: amilazė, gliukozė, karcinoembrioninis antigenas (CEA).

Vertinant amilazės rolę cistų diagnostikoje, galime išvelgti, jog tai rodiklis nurodantis galimai pankreatito sukeltų pseudocistų buvimą. Amilazės koncentracija cistos skystyje  $>1000$  ng/ml gali būti specifiškas rodiklis pankreatitinės kilmės, o koncentracija  $<250$  ng/ml daugumoje situacijų atmeta šią diagnozę (47). Van der Waaij et al. apžvalgoje, kurioje buvo vertinami 450 pacientų nustatė, jog amilazės koncentracija  $<250$  ng/ml buvo asocijuojama su serozinėmis cistinėmis neoplazmomis ir mucininėmis cistinėmis neoplazmomis, jautrumas – 44%, specifiškumas – 98% (48).

Gliukozės vertinimas cistiniame skystyje yra, palyginti, nauja bei vis didesnio dėmesio literatūroje susilaukianti tema, kurioje vis dažniau gliukozė sutinkamas kaip daug žadantis ir didelį diagnostinę vertę teikiantis tyrimas, leidžiantis ultragarsinio tyrimo atlikimo vietoje naudojantis gliukozės matuokliu įvertinti cistos piktybiškumo potencialą. Literatūroje apstu straipsnių, vertinačių šio tyrimo naudą mucinių ir nemucinių cistų diferenciacijoje, pirmą kartą aptartoje Park et al. 2013 metais atliktame tyrime, kuriame nustatyta, jog mucininėse cistose aptinkama žemesnė gliukozės koncentracija lyginant su nemucininėmis cistomis (5 mg/dl ir 82 mg/dl). Tolimesnių tyrimų vertinimai taip pat prieina šias išvadas. Ribaldone et al. 56 pacientų kohortoje (amžiaus mediana 62,6 m.), kuriems atlikta EUS-FNA rezultatuose pateikia, jog cistiniame skystyje vertinama gliukozės koncentracija buvo žymiai mažesnė mucininėse cistose (vidutinė koncentracija 11 mg/dl) lyginant su nemucininėmis cistomis (vidutinė koncentracija 91,1 mg/dl). Intracistinės gliukozės koncentracijos > 50 mg/dl mucininių cistų diagnostikoje turėjo 93,6% jautrumą, 96% specifiškumą, 94,6% tikslumą, įvertinant jog tyrimas gali turėti didesnę diagnostinę vertę dėl didelio jautrumo nei karcinoembrioninio antigeno vertinimas ir yra lengviau prieinamas (49). Bruni et al. 2024 metais atliktame tyrime dalinasi, jog mucininės cistos buvo nustatytos 81% pacientų su <50mg/dl gliukozės koncentracija ir tik 23% pacientų su >50mg/dl gliukozės koncentracija, pabrėžiant aukštą tyrimo jautrumą lyginant su CEA (93,2% ir 55,6%) (50). 2021 metais atliktoje meta-analizėje McCarty et al. randami rezultatai pritariantys šiam naratyvui. Analizuojant 609 cistinius darinius buvo nustatyta, jog mucininės cistos skystyje vidutinė gliukozės koncentracija buvo 15,92 mg/dl, tuo tarpu nemucininėse cistose 94,03 mg/dl. Gliukozės vertinimas turėjo didelį specifiškumą (91%), tyrimo jautrumas buvo didesnis nei CEA (94% ir 85%), tačiau kombinuotas gliukozės ir CEA vertinimas nepadidino tyrimo jautrumo (51). Taip pat pastebima, jog gliukozės vertinimo privalumas – galimybė atlikti cistų skysčio analizę net mažose cistose, kuriose skysčio kiekis yra dažnai nepakankamas CEA analizei (52). Taigi peržiūrint šią temą diskutuojančius straipsnius, galima teigti, jog gliukozės vertinimas intracistiniame skystyje yra didelę diagnostinę vertę teikiantis biomarkeris, kurio preinamumas didina diagnostinį tikslumą bei greitesnį klinikinį sprendimų priėmimą mucininių ir nemucininių cistų diferenciacijoje.

Kitas svarbus intracistinio skysčio biomarkeris yra karcinoembrioninis antigenas (CEA). Šis biomarkerio naudingumas randamas siekiant diferencijuoti mucinines ir nemucinines cistines neoplazmas. Vertinant CEA koncentraciją cistiniame skystyje,  $\geq 192$  ng/ml koncentracija gali nurodyti mucininę cistos kilmę (5,46). Faias et al. 2021 metais atliktoje didelėje sisteminėje apžvalgoje ir meta-analizėje pateikia rezultatus, kuriuose tarp 5268 kasos cistinių neoplazmų atvejų CEA jautrumas buvo 67%, specifiskumas 80% taip pat pastebint, jog tarp vertintų tyrimų stebimi dideli rezultatų skirtumai, kurie dar labiau mažina šio tyrimo patikimumą (52). Taigi, CEA vertinimas yra limituoto patikimumo tyrimas, kurio didelio cistinio skysčio kiekio reikalavimas bei mažas specifiskumas duoda priežasčių ieškoti patikimesnių biomarkerių, tokių kaip gliukozė.

Atliekant DNR ir RNR cistinio skysčio ląstelių analizę, literatūroje pabrėžiama vis didėjanti KRAS, GNAS mutacijų įvertinimo svarba ankstyvame cistos piktybiškumo įvertinime. KRAS mutacija aptinkama 90% ankstyvo kasos vėžio atvejų (36). Nikiforova et al. vertinant 618 cistų EUS-FNA, savo rezultatuose pateikia, jog KRAS mutacijos turėjo 100% specifiskumą mucininių cistų diagnostikoje, tačiau tik 54 % jautrumą, nurodant šį biomarkerį kaip naudingą mucinių cistų diferenciacijai, tačiau nepankamą šių cistų identifikacijai, tad naudingą kaip papildomą tyrimą kombinuojant su kitais biomarkeriais (53). Singhi et al. 626 cistų EUS-FNA rezultatus lyginant su pooperaciniais histologiniais rezultatais pateikia, jog KRAS/GNAS mutacijos turėjo 89% jautrumą ir 100% specifiskumą mucininių cistų identifikacijoje, o atliekant naujos kartos sekoskaitą (NGS) ir kombinuojant KRAS/GNAS mutacijas su TP53/PIK3CA/PTEN mutacijomis turėjo 89% jautrumą ir 100% specifiskumą identifikuojant pažengusią neoplaziją (54). Serozinės cistinės neoplazmos taip pat yra siejamos su vHL mutacijomis dėl su von Hippel-Lindau liga siejamų kasos cistų išsivystymo (41). Europos gairėse pritariama, jog KRAS/GNAS biomarkerių vertinimas gali būti pasitelkiamas siekiant diferencijuoti IPMN ar mucinines cistas nuo kitų kasos cistų (stiprus pritarimas), tačiau kitos genetinės mutacijos neaptiriamos (5). Tuo tarpu 2024 metų Kyoto gairėse matomos platesnės galimų biomarkerių rekomendacijos: TP53, SMAD4, CDKN2A, PIK3CA yra naudingi biomarkeriai aukšto laipsnio displazijos ir invazinės karcinomos diagnostikoje, KRAS, GNAS bei vHL gali būti naudojami neaiškios cistos diferenciacijai (29).

## VAIZDINIAI TYRIMAI

Dabartinis kasos cistų radiologinis ištyrimas remiasi šiais tyrimais (55):

- Kompiuterinė tomografija (KT);
- Magnetinio rezonanso tomografija (MRT);
- Endoskopinis ultragarsas (EUS).

Dėl kasos cistų incidentinio aptikimo pobūdžio, dažniausiai šios cistos pirmą kartą identifikuojamos magnetinio rezonanso ar kompiuterinės tomografijos tyrimų metu. Kartais šios cistos gali būti aptinkamos ir transabdominalinio ultragarso tyrimo metu, tačiau tiek Europos tiek ACG gairėse tyrimas nurodomas kaip nepakankamai jautrus, ypatingai cistoms mažesnioms nei 3cm dydžio, tad aptikus cistą atsitiktinai reikalingas detalesnis tyrimas MRT/MRCP arba KT (3,5). Tanaka et al. 2023 metų retrospektyviniame tyrime pateikia, jog tarp 9403 pacientų, kuriems atliktas abdominalinis ultragarsas profilaktinės sveikatos patikros metu, tik 167 pasireiškė nerimą keliantys vaizdai, po kurių 118 (1,3%) pacientų buvo kliniškai diagnozuotos kasos cistos (56), tačiau šie skaičiai yra žymiai mažesni, nei prieš tai aptarti literatūroje sutinkami indidentiniai MRT ir KT kasos cistų aptikimo dažniai. Literatūroje matoma, nors tam tikros būdingos morfologinės savybės gali padėti identifiikuoti tikslų kasos cistos tipą, diagnostinis tikslumas naudojant šiuos tyrimus yra ribotas, įvardinant, jog magnetinio rezonanso tikslumas nustatant cistos tipą yra 40-50%, o diferenciacijos tarp piktybinės ir gėrybinės kasos cistos tikslumas 55-76%, kompiuterinės tomografijos rezultatus įvardinant kaip panašius (5). Dėl šios priežasties, dažniausiai tai turėtų būti atrankinis įrankis, kuris yra kombinuojamas su kitais diagnostikos metodais. Tiek ACG, tiek Europos gairėse pritariama, jog magnetinis rezonansas ar magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija yra pirminio pasirinkimo vaizdinis tyrimas (3,5). MRT tyrimo privalumas – geresnė kontrastinė rezoliucija, tiksliau išvelgiamos morfologinės savybės, tokios kaip vidinės pertvaros, sienos mazgeliai, skysčio turinys bei cistų ryšys su pagrindiniu kasos lataku (35). Taip pat MRT su MRCP gali būti atliekamas su gadolinio kontrastavimu, leidžiant identifiikuoti mucininėms cistoms būdingas morfologines savybes, tokias kaip sąsaja su kasos latakais dar didesniu diagnostiniu tikslumu (jautrumas 91%, specifiškumas 100%) (30). Nepaisant to, kontrastavimas su gadoliniu gali būti siejamas su prastesniu tyrimo praktiškumu dėl pailgėjusios tyrimo trukmės bei komplikacijomis, tokiomis kaip

nefrotoksiškumas. Kierans et al. 2022 metų apžvalgoje pateikia, jog 87 pacientų kohortoje, vertinant diagnostinį tikslumą atliekant ilgalaikį kasos cistų sekimą, nepastebėjo reikšmingų skirtumų atliekant MRT su kontrastu ir be, pateikiant jog viena iš priežasčių vengti ilgalaikio sekimo gadolinio kontrastavimu – kontrastinės medžiagos komuliacinis kaupimasis smegenyse (57). Taigi, galime vertinti, jog gadolinio kontrastavimo pritaikymas nėra būtinas, nebent reikalingas rezultatų tikslinimas aptikus nerimą keliančius požymius. Tuo tarpu KT privalumas – geresnis kalcifikatų įvertinimas, o tai yra naudinga stebint „kiaušinio lukšto“ kalcifikaciją, pastebimą mucininiose neoplazmose (58), tačiau pacientai yra paveikiami sveikatai neigiamos jonizuojančios radiacijos, tad tyrimas, nors ir pasižymi didžiausiu prieinamumu, yra tinkamas ne visiems pacientams. Endoskopinio ultragarso naudojimas patiriamas tose situacijose, kai pirminiai MRT ar KT rezultatai nesuteikia pakankamai patikimumo, tad yra įvertinamas kaip naudingas pagalbinis įrankis. Endoskopinio ultragarso privalumas – galimybė vizualizuoti mažesnes cistas bei leidžia tiksliai vizualizuoti cistos ryšį su pagrindiniu kasos lataku, jos sieną, pertvaras bei solidines mases (15,30). Endoskopinis ultragarsas pasižymi tuo, jog yra labiau nuo tyrimą atliekančio specialisto priklausomas invazinis tyrimas bei yra mažesnio prieinamumo (55). Didelėje sisteminėje apžvalgoje Udare et al. siekė palyginti MRT, KT ir endoskopinio ultragarso diagnostinį tikslumą. Rasti rezultatai parodė, jog MRT ir KT turėjo beveik tokį patį jautrumą ir specifiškumą (MRT - 76%, 80%, KT - 72%, 74%) bei MRT pasižymėjo žymiai didesniu specifiškumu nei endoskopinis ultragarsas, tačiau turėjo tokį patį jautrumą (59). Diagnostiniai algoritmai, taikomi kasos cistinių darinių vertinimui, vis dar stokoja aiškumo dėl atskirų tyrimų tikslumo bei jų tarpusavio pakeičiamumo galimybių.

Megibow et al. pateikia, jog incidentaliai nustatčius kasos cistą KT ar MRT tyrimo metu svarbu įvertinti 6 pagrindinius elementus (60):

- Cistos morfologija, lokacija;
- Cistos dydis;
- Cistos ryšys su pagrindiniu kasos latakais;
- Nerimą keliantys požymiai;
- Cistos didėjimas atliekant pakartotinius tyrimus;
- Daugybinės cistos.

### Nerimą keliantys ženklai vaizdiniuose tyrimuose

Vaizdiniais tyrimais nustatomi nerimą keliantys požymiai ar aukštos rizikos požymiai yra svarbiausi veiksnai vertinant dėl kasos cistų transformacijos rizikos bei sprendžiant dėl chirurginio gydymo indikacijų. Europos gastroenterologų 2018 metų gairės nurodo, jog šie veiksniai yra laikomi patikimiausiais piktybiškumą prognozuojančiais veiksniais:

- Cistos dydis  $\geq 40$  mm;
- Pagrindinio kasos latako išsiplėtimas  $>10$  mm;
- Sieninis mazgelis  $>5$  mm.

Papildomais rizikos veiksniais laikomas greitas cistos augimas ( $>5$  mm per 6 mėn.), netoliese esančių struktūrų spaudimas ar atrofija, bei įtartini vaizdai endoskopinių ultragarsinių tyrimų metu. Tuo tarpu 2018 metų ACG gairėse nurodomi šie vaizdiniuose tyrimuose aptinkami nerimą keliantys požymiai:

- Sienos mazgelio ar solidinio komponento aptikimas cistoje ar parenchimoje;
- Cistos dydis  $>3$  cm;
- Pagrindinio kasos latako išsiplėtimas  $>5$  mm;
- Greitas kasos latako spindžio pokytis;
- Greitas cistos augimas ( $\geq 2$  mm per metus).

Bet kurių iš šių nerimą keliančių ženklų aptikimas yra vertinimas kaip rekomendacija už tolimesnį cistos ištyrimą EUS-FNA.

Vertinant kasos cistų piktybiškumą vaizdinių tyrimu metu kyla sunki užduotis nustatyti tam tikrų pasireiškiančių cistų morfologinių savybių kombinacijas bei jų specifikumą ir jautrumą. Šiuo metu prieinamoje aktualioje literatūroje pastebima, jog vertinant kasos cistų piktybiškumą vaizdiniuose tyrimuose pasitelkiami gan skirtingi diagnostiniai parametrai. Udare et al. sisteminėje atžvalgoje pateikia, jog sienos mazgelio buvimas ar bet kokio dydžio solidinio komponento egzistavimas turėjo didžiausią jautrumą cistos piktybiškumo diferenciacijoje(59).

Be šių aptartų vaizdinių tyrimų, literatūroje galima įžvelgti ir kitų tyrimų pritaikymą kasos cistų diagnostikoje. Vienas iš galimų alternatyvių tyrimų – pozitronų emisijos tomografija. Kim et al. sisteminėje atžvalgoje, kurioje buvo tiriamas F18-FDG PET/CT diagnostinis naudingumas diferencijuojant IPMN rezultatuose pateikia, jog tiriant 752 pacientus, bendras jautrumas buvo 84%, o bendras specifiškumas 95% (61). Nepaisant to,

literatūroje duomenys yra kontraversiški. Prancūzų tyrėjai 2020 metų multicentriniame tyrime nustatė, jog tyrimo jautrumas buvo 54,2%, specifiškumas – 76% (62). Nors tyrimo diagnostinis tikslumas yra prastesnis nei KT, šie tyrimai atliekami kombinuojant rezultatus pademonstravo geresnius rezultatus, nei vertinant KT pavieniui (30). Turint omenyje, jog didžioji literatūros dalis susijusi su šia tema yra naujesnė nei šiuo metu pateikiamos gairės, yra poreikis atlikti daugiau tyrimų šia tema.

## **GYDYMAS**

Kasos cistų gydymas remiasi chirurginėmis intervencijomis, tačiau operacinės cistų gydymo rekomendacijos priklauso nuo specifinio tipo. Pagrindinė gydymo užduotis – užkirsti kelią cistos piktybiškumo progresavimui, tačiau turint omenyje, jog cistų diagnostikos metodai yra dažnai netikslūs ir piktybinio potencialo įvertinimas yra komplikotas, kyla kontraversiški klausimai dėl gydymo metodo pasirinkimo bei efektyvumo. Dažniausiai aptikus nerimą keliančius ženklus, cistų chirurginis gydymas remiasi pankreatektomijomis, įvertinant paciento pasirengimą chirurginei intervencijai. Be to, pastaruoju metu literatūroje vis dažniau siūlomi nauji endoskopinės abliacijos metodai, tinkami pacientams, kuriems negalima atlikti rezekcijos.

## **INDIKACIJOS CHIRURGINEI REZEKCIJAI**

Pagrindinės chirurginio gydymo indikacijos yra aptariamoms: ACG, AGA, Europos bei Kyoto kasos cistų priežiūros gairėse (*Lentelė 1*). Nepaisant to, apžvelgus šias gaires, galima įžvelgti, jog nurodomos indikacijos skiriasi, bei šios gairės negali patenkinti kiekvieno paciento individualios situacijos, turint omenyje, jog gairės didžiojoje dalyje situacijų remiasi ne statistiniais duomenimis, o ekspertų priimtomis nuostatomis, tad chirurgui tenka sunki užduotis individualizuotai įvertinti kiekvieno paciento gydymo eigą įvertinant paciento norus bei komorbidiškumo faktorius. Sprendžiant dėl chirurginės rezekcijos tinkamumo, be galo svarbi pasirinkimo dalis yra paciento požiūris į gydymą. Pacientams tenka apsvarstyti potencialiai gyvenimą keičiančias komplikacijas ar gyvenimo būda keičiančias chirurgijos pasekmes bei išverti galimai ilgą bei nerimą keliantį stebėjimo periodą po to. Puri et al. 113 pacientų, kuriems atlikta chirurginė rezekcija, anketinėje apklausoje priėjo išvadą, jog stresas, patiriamas dėl potencialiai progresuojančio onkonloginio susirgimo buvo svarbiausias gydymo pasirinkimo komponentas (95,4%), o

baimė, susijusi su gydymu buvo gerokai persverė galimus gyvenimo būdo pokyčius po rezekcijos (63).

### **INTRADUKTALINĖ PAPILIARINĖ MUCININĖ NEOPLAZMA**

AGA gairėse nurodomos šios indikacijos rezekcijai: solidinis komponentas ir pagrindinio latako dilatacija  $>5$  mm stebima MRT ar endoskopiniame ultragarse arba teigiama piktybiškumo citologija. Galima pastebėti, jog rekomendacijos yra labai konservatyvios, tad šiomis gairėmis nėra rutiniškai vadovaujama klinikinėje praktikoje (64).

2018 metų Europos gairėse nurodoma, jog chirurginis gydymas turėtų būti pasirenkamas, jei aptinkama bent viena absoliuti indikacija: teigiama citologija, kontrastiškai ryškėjantis sienos mazgelis  $\geq 5$  mm, pagrindinio kasos latako dilatacija  $\geq 10$  mm, cistos sukelta gelta. Chirurginis gydymas taip pat rekomenduojamas radus bent dvi reliatyvias indikacijas arba vieną reliatyvią indikaciją tarp pacientų be papildomų komorbiškumo faktorių: pagrindinio kasos latako diametras 5-9 mm, augimo greitis  $\geq 5$  mm per metus, padidėjęs serumo CA19-9, naujai nustatytas cukrinis diabetas, cistos diametras  $\geq 40$  mm, kontrastiškai ryškėjantis sienos mazgelis  $< 5$  mm.

Naujausios 2022 metais pateiktos Kyoto įrodymais pagrįstos gairės dėl IPMN gydymo nurodo, jog chirurginis gydymas turėtų būti pasirinktas jei: aptinkamas vienas iš aukštos rizikos požymių – pagrindinio kasos latako dilatacija  $\geq 10$  mm, kontrastiškai ryškėjantis sienos mazgelis  $> 5$  mm ar solidinis komponentas MRT, įtartini ar teigiami citologiniai rezultatai, obstrukcinė gelta, kilusi dėl kasos galvoje esančios cistos. Chirurginis gydymas taip pat rekomenduojamas, jei aptinkami  $\geq 2$  iš nerimą keliančių požymių arba  $\geq 1$  nerimą keliančių požymių tarp jaunų pacientų arba esant pasikartotiniam pankreatitui: ūmus pankreatitas, padidėjęs CA19-9, diabetas, nustatytas paskutiniaisiais metais, cistos dydis  $\geq 30$  mm, pagrindinio kasos latako dilatacija 5-9mm, sustorėjusios cistos sienos, limfadenopatija bei cistos augimas  $\geq 2,5$  mm per metus (29).

### **MUCININĖS CISTINĖS NEOPLAZMOS**

Kaip ir IPMN atveju, AGA gairėse chirurginio mucininių cistinių neoplazmo gydymo rekomendacijos yra konservatyvios: solidinis komponentas kartu su pagrindinio kasos latako dilatacija ir/arba nerimą keliantys ženklai citologijoje.

Europos gairėse nurodoma, jog chirurgija rekomenduojama jei: cistos dydis  $\geq 40\text{mm}$ , pasireiškia simptomai, yra aukštos rizikos faktoriai, nepaisant cistos dydžio.

ACG gairės rekomenduoja atlikti chirurginę rezekciją : cistos dydis  $>30\text{mm}$ , sienos mazgelis ar solidinis komponentas, pagrindinio kasos latako dilatacija  $>5\text{mm}$ , cistos sukelta gelta ar ūminis pankreatitas, padidėjęs CA19-9, aukšto laipsnio displazija ar kasos vėžys citologijoje.

### **SEROZINĖS CISTINĖS NEOPLAZMOS**

Įvertinus gairėse prieinamą informaciją, nerandama įrodymų už šių cistų rezekciją dėl gėrybinės cistų ligos eigos, tačiau tam tikrais atvejais dėl cistos dydžio pasireiškus masės efektui ir to pasekoje išsivysčius simptomatikai, gali būti rekomenduojamas chirurginis gydymas.

### **SOLIDINIAI PSEUDOPAPILIARINIAI NAVIKAI**

Literatūroje pateikiama informacija šiuo klausimu yra vienareikšmiška – chirurginė rezekcija rekomenduojama visiems pacientams su solidiniais pseudopapiliariniais navikais (5,65).

### **CHIRURGINĖS REZEKCIJOS METODAI**

- Whipple procedūra (pankreatoduodenektomija);
- Distalinė pankreatektomija;
- Totalinė pankreatektomija;
- Enukleacija.

2022 metų Kyoto gairėse pateikiami šie chirurginės rezekcijos principai:

- Adekvatus priešoperacinis paciento konsultavimas;
- Radikali pankreatektomija su limfadenektomija, jei įtariama invazinė karcinoma;
- Organą tausojanti pankreatektomija, jei įtariama neinvazinė cista;
- Profilaktinė totalinė pankreatektomija nerekomenduojama, tačiau privaloma aptarti galimybę su pacientu;
- Papildoma rezekcija nereikalinga, jei nustatoma žemo laipsnio displazija pjūvio ribose;
- Galimybė paskirti adjuvantinį ar neoadjuvantinį gydymą (29).

| <b>Cistos tipas</b>                    | <b>Piktybiškumas</b>         | <b>Gydymas</b>                                          |
|----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Serozinės cistinės neoplazmos          | Gėrybinės                    | Stebėjimas, rezekcija esant simptomams                  |
| Mucininės cistinės neoplazmos          | Didelė piktybiškumo rizika   | Rezekcija                                               |
| Solidiniai pseudopapiliariniai navikai | Didelė piktybiškumo rizika   | Rezekcija                                               |
| Pagr. Latako IPMN                      | Didelė piktybiškumo rizika   | Rezekcija                                               |
| Latako šakos IPMN                      | Vidutinė piktybiškumo rizika | Rezekcija arba stebėjimas                               |
| Pagr. Latako ir šakos IPMN             | Didelė piktybiškumo rizika   | Rezekcija                                               |
| Pseudocistos                           | Jokios piktybiškumo rizikos  | Stebėjimas, drenažas esant simptomams ar komplikacijoms |

*Lentelė 1. Gydyto metodo pasirinkimas pagal specifinių cistos tipą, remiantys gairėmis*

Henn et al. atliekant 1137 vokiečių pacientų retrospektyvinį tyrimą, nurodo jog pankreatoduodenektomija buvo atlikta 476 pacientams (41,9%), distalinė pankreatektomija buvo atlikta taip pat 476 pacientams (41,9%), o totalinė pankreatektomijos pasirinkimas buvo retesnis (10,1%). IPMN atvejais totalinė pankreatektomija ir pankreatoduodenektomija buvo atliekama dažniau, tuo tarpu operuojant mucinines cistines neoplazmas ar serozines cistines neoplazmas dažniau buvo pasirenkama distalinė pankreatektomija (66). Hughes et al. sisteminėje apžvalgoje ir meta analizėje priėjo panašius rezultatus, aptinkant jog IPMN rezekcijoje pirmenybė buvo teikiama pankreatoduodenektomijai (49,1%-84%), toliau sekant distalinei pankreatektomijai (16% - 33,3%), tuo tarpu totalinė pankreatektomija buvo pasirenkama 13-20% atvejų siekiant užtikrinti radikalų naviko pašalinimą (67).

## **(NEO)ADJUVANTINIS GYDYMAS**

Adjuvatinio ar neoadjuvatinio gydymo taikymas pacientams, sergantiems piktybinėmis kasos cistomis, siekia pagerinti išgyvenamumą prieš arba po chirurginio gydymo arba palengvinti simptomus taikant paliatyvų gydymą. Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, gali būti skiriama radioterapija, chemoterapija arba šių metodų kombinacija. Svarbu pabrėžti, jog dabartinėje literatūroje chemoradioterapijos paskirtis cistų gydyme nėra plačiai aptarta, pastebint aiškių taikymo algoritmų trūkumą. Dėl šios priežasties klinikinėje praktikoje neoplazminių cistų gydyme dažnai pritaikomos įprastos kasos duktalinės adenokarcinomos gydymo schemos (29). Europos įrodymais pagrįstose gairėse nurodoma, jog (neo)adjuvantinis gydymas turėtų būti skiriamas : identifikavus IPMN su invaziškumo požymiais su arba be teigiamo limfmazgių įtrakimo, nustatčius su mucinine cistine neoplazma asocijuojamą invazinę karcinomą, tačiau gydymas nerekomenduojamas lokaliai išplitusiai ligai dėl įrodymų trūkumo. Paliatyvus gydymo rekomendacijos remiamos kasos adenokarcinomos schemomis (5). Kitose gairėse išsamesnės analizės neaptinkama. Vertinant gydymo metodo pasirinkimą bei rezultatus, Hughes et al. sisteminėje apžvalgoje ir meta-analizėje, kurioje buvo vertinama adjuvantinės terapijos rolė IPMN gydyme, nustatė, jog 8/10 nagrinėtų šaltinių buvo taikomas kombinacinis chemoradioterapinis gydymas, 2/10 straipsnių taikytas pavienis chemoterapinis arba radioterapinis gydymas. Dažniausiai įvardinti chemoterapiniai vaistai gydyme: 5-fluoracilas, gemcitabinas. Adjuvatinio gydymo rezultatuose nebuvo pastebėta reikšmingo bendro išgyvenamumo pakitimo (67).

## **ENDOSKOPINĖ ABLIACIJA**

Endoskopinė abliacija yra plačiai prieinama ir minimaliai invazyvi procedūra, kurios metu transduodenine ar transgastrine prieiga įvedama EUS-FNA adata ir siekiama endoskopiškai sunaikinti kasos cistos epitelinį dangalą, tuo visiškai sunaikinant cistą ar sumažinant tikimybę cistai toliau progresuoti į aukšto laipsnio displaziją ar invazinę karcinomą.

Pasirenkant šį gydymo metodą svarbu įvertinti procedūros tinkamumą pacientui. Endoskopinė cistų abliacija šiuo metu nėra įvardinama kaip standartinis gydymo pasirinkimas, teikiant pirmenybę rezekcijai. Privalumai pasirenkant šį gydymo būdą – endoskopinio ultragarso artumas prie cistos bei minimaliai invazyvi gydymo eiga,

leidžianti išvengti su chirurginiu gydymu asocijuojamų komplikacijų. Prieš gydymą rekomenduojama išsamiai ištirti cistą: KT, MRT su MRCP arba/ir endoskopinis ultragarsas su kasos cistos intracistinio skysčio įvertinimu norint įsitikinti, kad cista nėra gėrybinė (68). Įvertinus Teoh et al. 2019 metais pateikiamas tarptautinės komisijos išvadas bei dabartines Europos ir ACG gaires pateikiami šio gydymo indikacijų ir kontraindikacijų kriterijai (3,5,68,69). Nors ACG gairėse ir Europos gairėse pateikiama, jog nėra pakankamai įrodymų už šio gydymo tinkamumą, įvardinama, jog tai galimas gydymo metodas pacientams, kuriems negalima chirurginė rezekcija, tačiau, gydymas turi būti atliekamas klinikinio tyrimo fone norint įvertinti gydymo efektyvumą (3,38). Svarbu įvardinti, jog sunku įvertinti galimą gydymo sėkmę dėl varijuojančių cistos pilnos rezoliucijos rezultatų literatūroje. Oh et al. kohortiniame tyrime pateikia išvadas, jog cistos diametras bei tūris buvo patikimi cistos rezoliucijos prediktoriai, tačiau neįvardino cistos tipo kaip prediktoriaus (70). Cho et al. 2024 metų apžvalgoje, kurioje buvo lyginami atokūs endoskopinės abliacijos ir chirurginės rezekcijos rezultatai nustatė, jog pacientai, kuriems buvo atliekamas abliacinis gydymas turėjo mažesnius sergamumo dešimties metų laikotarpyje rezultatus (1,6% ir 33,5%) bei rečiau pasitaikančius sunkius nepageidaujamus įvykius (angl. *Major adverse events*) (0,3% ir 5,5%), tačiau chirurginės rezekcijos grupėje pavyko dažniau pasiekti visišką pagijimą (76,5% ir 100%) ir pasitaikė mažiau ligos pasikartojimo atvejų (4,6% ir 0,3%) (71). Literatūroje stebimas didelis heterogeniškumas kalbant apie EUS kontroliuojamos abliacijos efektyvumą – pateikiami rezultatai dėl pilno cistos išnykimo po gydymo svyruoja nuo 9% iki 79% (72).

Endoskopinė abliacija yra atliekama trimis pagrindiniais metodais:

### **Alkoholinė abliacija**

Sąlygojant lengvą prieinamumą, tai yra dažniausio pasirinkimo medžiaga abliacijoje. Yra kelios teorijos, susijusios su alkoholio veikimu – ląstelių lizė, baltymų denatūracija bei kraujagyslių okliuzija paveikiant cistos epitelį ir taip sunaikinant neoplaziją (30). Rezultatai, susiję su šiuo gydymu, literatūroje yra kontraversiški bei tyrimai, aptariantys alkoholio efektyvumą gydyme yra reti, turint omenyje jog, nėra aiškių gairių, kuriose būtų nurodytas šios medžiagos naudojimo protokolas, bei tyrimų kiekis, kuriame lavažui naudojamas tik alkoholis yra mažas. Teoh et al. teigia, jog alkoholis gali būti naudojamas lavažui vienas, arba kombinacijoje su placitaxel (68). Paik et al. sisteminėje apžvalgoje,

kurioje buvo vertinti 207 abliacijos alkoholiu atvejai nustatė, jog visiškas cistos panaikinimas buvo stebėtas tik 33% atvejų, o komplikacijų dažnis buvo 21%, šias komplikacijas sudarė pilvo skausmas (14,5%), karščiavimas (3,8%), pankreatitas (2,4%) bei intracistinis kraujavimas (0,5%) (72). Gomez et al. mažame kohortiniame tyrime (N=23) įvardino, jog tik 9% pacientų pasireiškė pilna rezoliucija, pilvo skausmas bei pankreatitas pasireiškė 4% pacientų (73).

### **Abliacija antitumorinėmis medžiagomis**

Paclitakselis – plačiai naudojamas chemoterapeutinis vaistas krūties, kasos, kiaušidžių bei kitų onkologinių ligų gydyme. Veikimas remiasi ląstelės mikrotubulinių struktūrų surišimu, taip sutrikdant ląstelės gebėjimą dalintis, intraceliulinę transportaciją bei signalų transmisiją (69). Randomizuotame, dvigubai aklame CHARM tyrime, kuriame vienai pacientų grupėje buvo skirtas lavažas su alkoholio bei paclitakselio ir gemtacinio kokteiliu, o kitai grupei skirtas fiziologinis skystis su paclitakseliu ir gemcitabinu buvo nustatyta, jog grupėje be alkoholio pasireiškė geresni cistos pilnos rezoliucijos rezultatai (75% ir 67%) (74) bei nustatyta, jog alkoholis gali būti viena iš endoskopinės abliacijos komplikacijų priežasčių. Moyer et al. 39 pacientų kohortoje priėjo panašias išvadas. Alkoholio grupėje pilna rezoliucija buvo stebima 61% pacientų, tuo tarpu paclitakselio ir gemtacinio grupėje rezultatas buvo 67%, sekant pacientus dvylikos mėnesių periodu (74). Taigi, galima įvertinti, jog alkoholis yra nereikalingas atliekant endoskopinę abliaciją, tačiau įžvelgiant mažą tyrimų kiekį bei mažas tiriamųjų kohortas sunku priimti vienareikšmišką išvadą.

### **Radiodažnuminė abliacija**

Šio gydymo metu kasos cista yra paveikiama aukšto dažnio alternuojančia srove, kurios tikslas – taikinio nekrozė sukeliant ląstelių apoptozę (69). Tai yra, palyginus, naujas ir pastaruoju metu dėmesio susilaukiantis gydymo metodas, tačiau dabartinėje literatūroje pateikiami tyrimai atlikti mažose kohortose. Nepaisant to, rezultatai yra daug žadantys, turint omenyje minimaliai invazyvią gydymo eigą bei mažą komplikacijų dažnį. Pai et al. savo rezultatuose pateikia, jog 6 pacientų kohortoje pilna cistos rezoliucija buvo stebima 2 pacientuose bei 3 pacientams buvo stebima 48,4% cistos dydžio redukcija sekant ligos eigą 3-6 mėnesių periodu. Vertinant tyrimo saugumą tai pat pateikiama, jog kohortoje nepasitaikė jokių suinkų komplikacijų, apart 2 pacientams pasireiškusio pilvo skausmo

(75). Ieškant naujesnių atsakymų dėl šio gydymo efektyvumo, randama, jog Barthet et al. tiriant radiodažnuminę abliaciją 17 pacientų kohortoje su kasos cistinėmis neoplazmomis (16 intraduktalinių papiliarinių neoplazmų, 1 mucininė neoplazma) priėjo išvadą, kad radiodažnuminė abliacija yra saugus bei efektyvus gydymo metodas, stebint pilną cistos rezoliuciją 11 pacientų bei bei cistos diametro sumažėjimą >50% viename paciente. Sienos mazgeliai, kurie yra nerimą keliantis vaizdinis ženklas, išnyko visuose 12 atvejų (76).

| <b>Indikacijos</b>                                 | <b>Kontraindikacijos</b>                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mucininės cistos                                   | Sieniniai mazgeliai                                                                                                                      |
| Negalimas chirurginis gydymas                      | Morfologiškai nustatytos mažo piktybiškumo cistos                                                                                        |
| Cistos su $\leq 6$ kameromis ir 2-6 cm diametru    | $\geq 5$ mm pagrindinio kasos latako dilatacija                                                                                          |
| Mucininė cista                                     | Cistos komunikacija su pagrindiniu kasos latakais                                                                                        |
| Didėjančios cistos, skersmuo >2 cm, skersmuo >3 cm | Pagrindinio kasos latako striktūra su kasos uodegos atrofija                                                                             |
| Prognozuojama ilga gyvenimo trukmė                 | Stora cistos siena ir plačios pertvaros                                                                                                  |
|                                                    | Solidiniai komponentai cistoje                                                                                                           |
|                                                    | Nėštumas, negrįžtama koaguliopatija, vėžio įtarimas, aktyvus pankreatitas, trumpa gyvenimo trukmė po gydymo, ūminio pankreatito anamnezė |

*Lentelė 2 Endoskopinės abliacijos rekomendacijos ACG, Europos gairėse, bei Teoh et al.*

## **ILGALAIKIS SEKIMAS**

### **Sekimo metodai**

Vertinant gairėse prieinamą informaciją stebima, jog ACG, Europos, Kyoto bei AGA gairėse pagrindinis stebėjimo metodo pasirinkimas – MRT, dėl tyrimo neinvaziškumo bei

didžiausio tikslumo įvertinant cistos ryši su pagrindiniu kasos lataku, kuris yra geriausias cistos piktybiškumo prediktorius. KT taip pat gali būti naudojama kasos cistų stebėjimui, tačiau atsižvelgiant į tai, kad daugeliui pacientų rekomenduojamas ilgalaikis, dažnai visą gyvenimą trunkantis sekimas, kyla neramumas dėl ilgalaikio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio ir su tuo susijusios rizikos (3,5). Sodickson et al. atliekant retrospektyvinį 31462 pacientų tyrimą, kuriems kumuliatyviai buvo atlikta 190712 KT tyrimų nustatė, jog KT sukelta spinduliuotė buvo atsakinga už 0,7% bazinio vėžio dažnio padidėjimo bei 1% bendro mirštamumo nuo vėžio (77). Tuo tarpu EUS-FNA rekomendacijos, pateikiamos gairėse skiriasi. AGA gairėse sekimas atliekant EUS-FNA rekomenduojamas tik aptikus 2 ir daugiau didelės rizikos požymių, tuo tarpu ACG bei Europos gairėse rekomendacijos yra daug laisvesnės, įvardinant tai kaip sekimo metodą individualiose situacijose pacientams, kuriems dėl tam tikrų priežasčių, negalima atlikti vaizdinių tyrimų bei aptikus nerimą keliančius požymius, įvertinant mažą tyrimo prieinamumą bei nuo tyrimą atliekančio specialisto priklausomą kokybę (3,5,78). Kyoto gairės endoskopinį ultragarsą rekomenduoja tik tolimesniam ištyrimui pastebėjus aukšto laipsnio displaziją ar invazinę karcinomą (29). Svarbus momentas sekimo metodo pasirinkime yra individualūs paciento pageidavimai. Verma et al. tiriant pacientų pageidavimus kasos cistų sekime nustatė, jog pacientai buvo labiau linkę dalyvauti MRT stebėjime nei invaziniame endoskopiniame stebėjime (33).

### **Ilgalaikio stebėjimo gairės**

Vienas iš didžiausių dabartinės klinikinės praktikos iššūkių – efektyvus kasos cistų ilgalaikių modelių pasirinkimas. Nepaisant tobulėjimo vaizdinių tyrimų bei citologijos technologijose bei tobulėjančių žinių apie cistų patologiją, dažnai išlieka neaišku, kokia stebėjimo eiga yra optimaliausia ekonomine bei rizikos valdymo prasme. Šie neatsakyti klausimai parodo, jog tolimesnis stebėjimo metodų tobulinimas gali padėti išvengti tiek perteklinės, tiek nepakankamos diagnostikos.

Rekomendacijos, kurios yra pateikiamos gairėse (ACG, AGA, Europos bei Kyoto) pateikia skirtingas kasos cistų rizikos vertinimo strategijas bei sekimo algoritmus, svarbu pabrėžti, jog visose akcentuojama individualizuoto požiūrio svarba, paciento supažindinimo su sekimo tikslingumu svarba, bei ypatingas dėmesio atkreipimas į jaunos pacientus įvertinant, ar pacientas yra kandidatas atlikti chirurginę rezekciją. Taip pat

pastebima, jog sekimas gali būti netikslingas pacientams, kurių gyvenimo trukmė yra ribota bei pacientams su kitais komorbidiškumo faktoriais.

### **Neidentifikuotos cistos**

Europos įrodymais pagrįstose gairėse nurodoma, jog aptikus mažą (<15mm) cistą be jokių piktybiškumo ženklų, reikėtų atlikti pakartotinį cistos įvertinimą po metų, o nustatius, kad ligos eiga yra stabili 3 metų periodu, pakartotinius įvertinimus atlikti kas 2 metus. Jei cistos dydis  $\geq 15\text{mm}$ , rekomenduojama pakartotinius tyrimus atlikti kas 6 mėnesius pirmuosius metus, ir kas metus po to. AGA gairėse nurodoma, jog nepatvirtintos etiologijos cistos, kurių dydis <3cm bei vaizdiniuose tyrimuose be solidinio komponento ar kasos latako dilatacijos turėtų būti sekamos atliekant pakartotinį ištyrimą po metų, po to kas du metus, sekimą sustabdant po 5 metų. Nors ACG gairėse neaptariamas neidentifikuotų cistų sekimas, įvardijama jog gėrybinių cistų, tokių kaip pseudocistų ar kitų gėrybinių cistų sekimas nerekomenduojamas, tačiau dėl tam tikrų priežasčių nepavykus identifikuoti cistos, šias cistas reikėtų sekti taip pat kaip IPMN ar mucinines cistines neoplazmas. Morris et al. tyrime, kuriame buvo analizuojami 500 pacientų nuo 2004 iki 2014 metų, priėjo išvadą, jog tobulėjimai MRT programinėje bei techninėje įrangoje leido aptikti incidentines kasos cistas didesniu dažniu (nuo 30% iki 56%) (79). Taigi, turint omenyje, jog kasos cistos aptinkamos vis didesniu dažniu iškyla svarbi dilema tarp perdėtinės cistų diagnostikos ir taip sukeliama streso pacientams bei piktybiškumo rizikos, turint omenyje, jog neidentifikuota cista gali būti mucininė. Svarbu turėti omenyje, jog pacientas gali pasirinkti nedalyvauti sekime supažindinus su galimomis rizikomis, turint omenyje skirtingą žmonių rizikos toleranciją.

### **Serozinės cistinės adenomos**

Serozinės cistos įvardinamos kaip gėrybinės, tačiau sekimas visgi yra rekomenduojamas atliekant pakartotinius tyrimus vienerių metų periode, vėliau sekimas rekomenduojamas tik pasireiškus simptomams. Tuo tarpu ACG bei AGA gairėse šių cistų sekimas nerekomenduojamas. Nors Europos gairėse pateikiama, jog literatūroje nerandama informacijos apie mirtis, sukeltas serozinės cistinės neoplazmos, naujesni straipsniai kelia iššūkį šiam teiginiui. Slobodkin et. al praneša, jog analizuojant 4569 kasos chirurgines procedūras, 133 atvejuose buvo histologiškai patvirtintos serozinės cistinės neoplazmos, tarpo kurių 4 buvo piktybinės (3%). Visi 4 pacientai mirė nuo progresuojančios

metastatinės ligos, kylančios iš serozinės cistos(80). Taigi, nors šių cistų piktybiškumas yra retas, vertinant sekimo tikslumą, pacientas privalo būti supažindintas su galimos piktybinės ligos progresavimo rizika, bei reikalingas tolimesnis rizikos ir naudos įvertinimas dėl šių cistų sekimo.

### **Mucininės cistinės neoplazmos**

Mucininių cistinių neoplazmų sekimas Europos gairėse rekomenduojamas, jei cistos dydis < 40mm ir nestebima kontrastiškai ryškėjantis sienos mazgelis. Sekimas turėtų būti atliekamas kas 6 mėnesius pirmaisiais metais, vėliau kas metus. Šis sekimas turėtų būti atliekamas tol, kol pacientas yra tinkamas chirurginiui gydymui. AGA gairės specifinių rekomendacijų šių cistų sekimui nepateikia, priskiriant jas prie to pačio sekimo, kaip asimptotinės neoplastinės cistos.

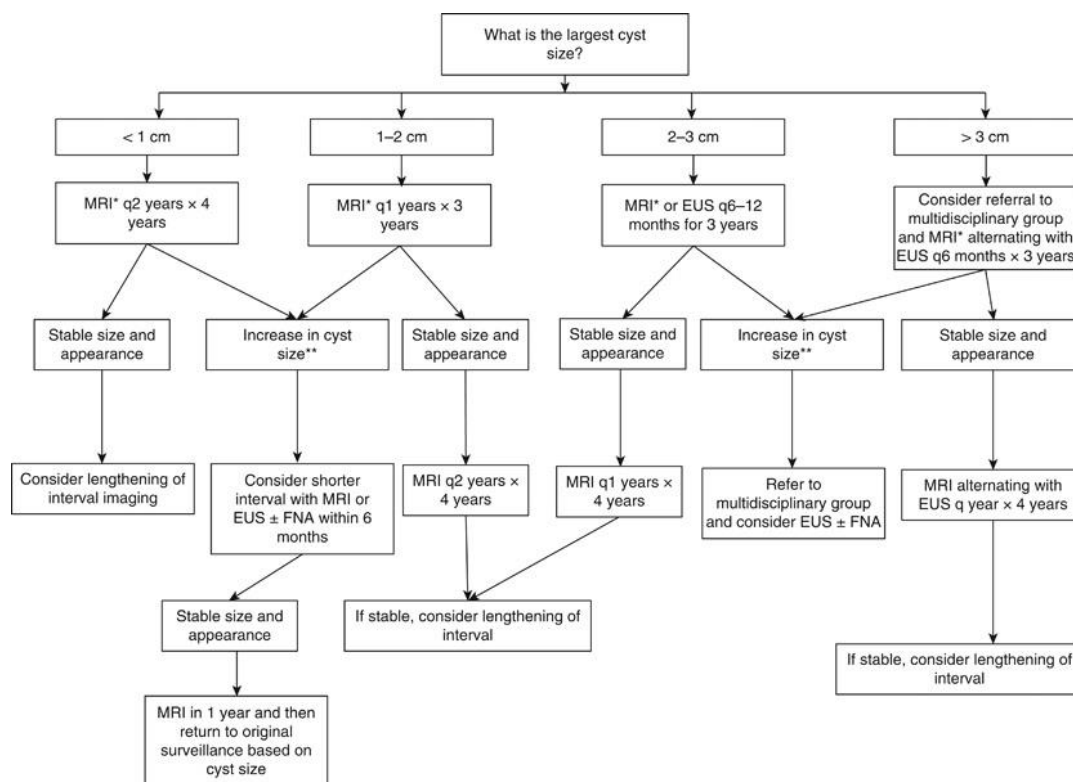
### **Intraduktalinė papiliarinė mucininė neoplazma**

IPMN stebėjimas taip pat rekomenduojamas Europos gairėse visą gyvenimą, jei pacientas yra tinkamas kandidatas rezekcijai. Pacientai su aukšto laipsnio displazija ar pagrindinio latako IPMN turėtų būti intensyviai sekami kas 6 mėnesius pirmuosius 2 metus, po to kas metus. Jei nėra indikuojamas chirurginis gydymas, rekomenduojama sekimą atlikti kas 6 mėnesius pirmuosius metus, vėliau kas metus. ACG gairių rekomendacijos mucininėms cistoms ir IPMN pateikiamos (*Paveikslas 1*).

Kyoto gairėse nurodoma, jog pasirinkus neatlikti chirurginės rezekcijos, stabilios šakos latako IPMN turėtų būti sekamos priklausomai nuo dydžio: <20mm cistos turėtų būti papildomai ištiriamos po 6 mėnesių, tada kas 18 mėnesių, ≥20mm ir <30mm kas 6 mėnesius 2 kartus, po to kas 12 mėnesių, ≥30mm cistos turėtų būti sekamos kas 6 mėnesius.

### **Solidiniai pseudopapiliariniai navikai**

Dėl vienareikšmiškų rekomendacijų už šios cistos chirurginį gydymą, literatūroje sunku rasti informacijos apie stebėjimo pasirinkimą kaip pagrindinį valdymo metodą. Turint omenyje, jog, 5 metų išgyvenamumas tarp pacientų su šiomis cistomis siekia 97% net aptikus metastazes (81), ilgalaikis stebėjimas turėtų būti rekomenduojamas jauniems, dėl tam tikrų priežasčių chirurginio metodo atsisakiusiems pacientams.



*Paveikslas 1. ACG gairių rekomendacijos mucininėms cistoms ir IPMN. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):464–79.*

### Sekimo stabdymas

Klausimas, kada nutraukti cistų stebėjimą išlieka dažnu diskusijų objektu. Šiuo metu nėra vieningos nuomonės ar aiškių rekomendacijų, todėl klinikinėje praktikoje dažnai kyla neaiškumų dėl stebėsenos trukmės ir metodikos, o sprendimai dažnai turi būti priimami individualiai, įvertinus konkretaus paciento rizikos veiksnius. Europos, ACG gairėse sekimas rekomenduojamas visą gyvenimą, kol pacientas yra kandidatas chirurginei rezekcijai(3,5). Ypatingai sunkus sekimo klausimas yra šakos latako IPMN, turint omenyje, jog tai yra dažniausiai aptinkamas IPMN tipas, tačiau turintis mažiausią piktybinės transformacijos potencialą, tad galintis sukurti didelį naštą sveikatos sistemai pasirenkant stebėjimą. Literatūroje kontraversiškai sutinkama AGA gairių rekomendacija, kurioje rekomenduojama stabdyti sekimą nestebint pokyčių po 5 metų. 2022 metų Kyoto gairėse, kuriose aptariama IPMN, nurodoma, jog latako šakos IPMN stebėjimas taip pat gali būti nutraukiamas po 5 metų nestebint morfologinių pakitimų, tačiau pacientai su kasos vėžio

šeimynine anamneze ar labai jauni pacientai rekomenduojami sekti visą gyvenimą (29). Svarstoma, jog stebėjimo tęsimas ilgesniu nei penkerių metų periodu gali būti naudingas remiasi tuo, jog nuo pirmųjų genetinių pokyčių iki kasos vėžio išsivystymo gali praeiti net iki 20 metų. Tai leidžia manyti, kad laikui bėgant rizika susirgti kasos vėžiu ne mažėja, o priešingai – gali didėti (82). Lattimore et al. nurodo, jog radiologiškai ligos progresija buvo pastebėta 21,3% pacientų po 5 metų stebėjimo, 51,3% po 10 metų stebėjimo, bendras išgyvenamumas 10 metų periode buvo 81,5%(83). Oyama et al. pastebėjo kasos karcinomos išsivystimą tarp 804 pacientų 3,3%, 6,6%, 15% sekant pacientus 5,10 ir 15 metų periodais. Šis atokus cistinių darinių progresavimas į vėžį parodo ilgalaikio, visą gyvenimą trunkančio sekimo svarbą.

## **IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS**

1. Kasos cistos – heterogeniška ligų grupė, pasireiškianti skirtingu piktybiškumo potencialu, tad klinikistui iškyla sunkumai vertinant galimą riziką bei gydymo arba sekimo naudą.
2. Kasos cistas turinčių pacientų priežiūra yra vis didesnę svarbą įgaunanti tema didėjant atsitiktinio aptikimo dažniui dėl tobulėjimo vaizdinių tyrimų, citologijos bei molekulinų tyrimų srityse bei dėl senėjančios visuomenės. Nors didžioji dalis atsitiktinai aptinkamų cistų yra gėrybinės, nerimą keliančių ar aukštos rizikos požymių aptikimas nurodo tolimesnio cistos ištyrimo būtinumą.
3. Visuomenėje stebimos menkos žinios apie šios ligos eigą bei potencialų progresavimą į vėžį.
4. Reikalingas tolimesnis diagnostinių algoritmų tobulinimas, integruojant pažangias molekulinės technologijas bei dirbtinio intelekto sprendimus, siekiant ankstyviau ir tiksliau identifikuoti gydymo reikalaujančias cistas.
5. Endoskopinio ultragarso pritaikymas kartu su plonos adatos aspiracija gairėse nurodomas kaip pagalbinis tyrimas, kai reikalingas tolimesnis ištyrimas dėl neaiškių vaizdinių tyrimų rezultatų. Tyrimo pritaikymas gairėse apibūdinamas silpnu įrodymų lygiu, dažniausiai remiasi ekspertų nuomonėmis bei pasižymi mažu prieinamumu ir varijuojančia kokybe, priklausomai nuo tyrimą atliekančio specialisto.

6. Endoskopinio ultragarso kombinavimas kartu su konfokalinė lazerinė endomikroskopija gali būti perspektyvus diagnostikos metodas, tačiau dėl mažo duomenų kiekio apie šį metodą reikalingas tolimesnis ištyrimas.
7. Vaizdiniai tyrimai (magnetinio rezonanso tomografija ir kompiuterinė tomografija) yra svarbi pradinio kasos cistų ištyrimo dalis, tačiau dažnai pasižymi mažu diagnostiniu tikslumu, tad turėtų būti kombinuojami su kitais diagnostikos metodais.
8. Reikalingas tolimesnis pozitronų emisijos tomografijos potencialo ištyrimas kasos cistų diagnostikoje, turint omenyje, jog didžioji dalis naujų tyrimų pateikia perspektyvius rezultatus, neaptartus gairėse.
9. Kasos cistų gydymas chirurginėmis rezekcijomis yra patikimiausias būdas išvengti potencialios vėžinės cistos transformacijos, tačiau neoperabiliems pacientams siūlomi vis dažniau literatūroje aptariami endoskopiniai abliacijos metodai.
10. Kasos cistų ilgalaikio sekimo gairės nėra vienalytės, rekomendacijos dažnai yra prieštaringos, tad reikalingos naujos, bendros, įrodymais pagrįstos gairės.
11. Sekimo stabdymas, ypač latako šakos IPMN atveju, yra kontraversiška tema dabartinėse gairėse bei naujausioje literatūroje, reikalaujanti tolimesnio įvertinimo, tiek iš ekonominės, tiek rizikos vertinimo perspektyvų.

## **LITERATŪRA**

1. Romutis S, Brand R. Burden of New Pancreatic Cyst Diagnosis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2023 Jul;33(3):487–95.
2. Schweber AB, Agarunov E, Brooks C, Hur C, Gonda TA. Prevalence, Incidence, and Risk of Progression of Asymptomatic Pancreatic Cysts in Large Sample Real-world Data. *Pancreas*. 2021 Oct;50(9):1287–92.
3. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):464–79.
4. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018 Jan 1;67(1):138.
5. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789–804.

6. Pretis N de, Mukewar S, Aryal-Khanal A, Bi Y, Takahashi N, Chari S. Pancreatic cysts: Diagnostic accuracy and risk of inappropriate resections. *Pancreatology*. 2017;17(2):267–72.
7. Gardner TB, Park WG, Allen PJ. Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2024 Aug;167(3):454–68.
8. Walsh RM, Perlmutter BC, Adsay V, Reid MD, Baker ME, Stevens T, et al. Advances in the management of pancreatic cystic neoplasms. *Curr Probl Surg*. 2021 Jun;58(6):100879.
9. Osman H, Jeyarajah DR. Pancreas Cystic Lesions. *Surg Clin North Am*. 2020 Jun;100(3):581–8.
10. Nasca V, Chiaravalli M, Piro G, Esposito A, Salvatore L, Tortora G, et al. Intraductal Pancreatic Mucinous Neoplasms: A Tumor-Biology Based Approach for Risk Stratification. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 2;21(17).
11. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch*. 2005 Nov;447(5):794–9.
12. Pusateri AJ, Krishna SG. Pancreatic Cystic Lesions: Pathogenesis and Malignant Potential. *Diseases*. 2018 Jun 13;6(2):50.
13. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):226-237.e5.
14. Lee BS, Nguyen AK, Tekeste TF, Chang K, Girgis A, Adeyemo M, et al. Long-term follow-up of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms with No change in first 5 Years of diagnosis. *Pancreatology*. 2021 Jan;21(1):144–54.
15. Lai ECH, Lau WY. Diagnosis and management strategy for cystic neoplasm of the pancreas. *Int J Surg*. 2009 Jan 1;7(1):7–11.
16. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, Sielenkämper AW, Heidecke CD, Lerch MM. Diagnosis and Treatment of Pancreatic Pseudocysts in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Mar;36(2):105–12.
17. Misra D, Sood T. Pancreatic Pseudocyst. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557594/>.

18. Pan G, Wan MH, Xie KL, Li W, Hu WM, Liu XB, et al. Classification and Management of Pancreatic Pseudocysts. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(24):e960.
19. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, Maitra A, De Wilde RF, Wood LD, et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Dec 27;108(52):21188–93.
20. Zamboni GS. Mucinous Cystic Tumors of the Pancreas: Clinicopathological Features, Prognosis, and Relationship to Other Mucinous Cystic Tumors.
21. Lee LS. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 14;27(34):5700–14.
22. Kruse DE, Paulson EK. The Incidental Pancreatic Cyst: When to Worry About Cancer. *Korean J Radiol*. 2024 Jun;25(6):559–64.
23. Erdogan D, Lamers WH, Offerhaus GJA, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Cystadenomas with Ovarian Stroma in Liver and Pancreas: An Evolving Concept. *Dig Surg*. 2006 Sep 7;23(3):186–91.
24. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single-center Experience and Review of the Literature. *In Vivo*. 2017 Jun 26;31(4):51–510.
25. Sperti C. Aggressive behaviour of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas in adults: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14(06):960.
26. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of Unsuspected Pancreatic Cysts on MDCT. *Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):802–7.
27. De Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, Van Eijck CHJ, et al. High Prevalence of Pancreatic Cysts Detected by Screening Magnetic Resonance Imaging Examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;8(9):806–11.
28. Vilela A, Quingalahua E, Vargas A, Hawa F, Shannon C, Carpenter ES, et al. Global Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions in the General Population on Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2024 Sep;22(9):1798-1809.e6.
29. Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal

- papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2024 Mar;24(2):255–70.
30. Canakis A, Law R, Baron T. An updated review on ablative treatment of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2020 Mar;91(3):520–6.
  31. Cervantes A, Waymouth EK, Petrov MS. African-Americans and Indigenous Peoples Have Increased Burden of Diseases of the Exocrine Pancreas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019 Jan;64(1):249–61.
  32. Hartung TJ, Brähler E, Faller H, Härter M, Hinz A, Johansen C, et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur J Cancer.* 2017 Feb;72:46–53.
  33. Verma D, Kwok KK, Wu BU. Patient Preferences for Management of Cystic Neoplasms of the Pancreas: A Cross-Sectional Survey Study. *Pancreas.* 2017 Mar;46(3):352–7.
  34. Castillo CF del. Incidental Pancreatic Cysts: Clinicopathologic Characteristics and Comparison With Symptomatic Patients. *Arch Surg.* 2003 Apr 1;138(4):427.
  35. Ozaki K, Ikeno H, Kaizaki Y, Maeda K, Higuchi S, Kosaka N, et al. Pearls and pitfalls of imaging features of pancreatic cystic lesions: a case-based approach with imaging-pathologic correlation. *Jpn J Radiol.* 2021 Feb;39(2):118–42.
  36. Ohno E, Balduzzi A, Hijioka S, De Pastena M, Marchegiani G, Kato H, et al. Association of high-risk stigmata and worrisome features with advanced neoplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): A systematic review. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2024 Feb;24(1):48–61.
  37. Sofi AA, Ahmad S, Peerzada M, Hackett L. Diabetes mellitus and the risk of progression or malignancy of pancreatic cystic neoplasms in patients undergoing surveillance: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2022 Dec;22(8):1195–201.
  38. Kim JR, Jang JY, Kang MJ, Park T, Lee SY, Jung W, et al. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2015 Sep 1;22(9):699–707.

39. Wang W, Zhang L, Chen L, Wei J, Sun Q, Xie Q, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015 Jan;3(1):43–50.
40. Yang KS, Ciprani D, O'Shea A, Liss AS, Yang R, Fletcher-Mercaldo S, et al. Extracellular Vesicle Analysis Allows for Identification of Invasive IPMN. *Gastroenterology.* 2021 Mar;160(4):1345-1358.e11.
41. Coban S, Basar O, Brugge WR. Pancreatic Cystic Neoplasms. *Gastroenterol Clin North Am.* 2022 Sep;51(3):537–59.
42. Krishna SG, Hart PA, Malli A, Kruger AJ, McCarthy ST, El-Dika S, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Confocal Laser Endomicroscopy Increases Accuracy of Differentiation of Pancreatic Cystic Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb 1;18(2):432-440.e6.
43. Machicado JD, Chao WL, Carlyn DE, Pan TY, Poland S, Alexander VL, et al. High performance in risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasms by confocal laser endomicroscopy image analysis with convolutional neural networks (with video). *Gastrointest Endosc.* 2021 Jul 1;94(1):78-87.e2.
44. Machicado JD, Napoleon B, Lennon AM, El-Dika S, Pereira SP, Tan D, et al. Accuracy and agreement of a large panel of endosonographers for endomicroscopy-guided virtual biopsy of pancreatic cystic lesions. *Pancreatology.* 2022 Nov 1;22(7):994–1002.
45. Bick BL; E Felicity T; Levy, Michael J; Zhang, Lizhi; Henry, Michael R; Dayyeh, Barham K Abu; Chari, Suresh T; Clain, Jonathan E; Farnell, Michael B; Gleeson, Ferga C; Kendrick, Michael L; Pearson, Randall K; Petersen, Bret T; Rajan, Elizabeth; Vege, Santhi Swaroop; Topazian, Mark. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy.* 2015/03/02 ed. 2015 Jun 26;47(07):626–31.
46. Leung KK, Ross WA, Evans D, Fleming J, Lin E, Tamm EP, et al. Pancreatic Cystic Neoplasm: The Role of Cyst Morphology, Cyst Fluid Analysis, and Expectant Management. *Ann Surg Oncol.* 2009 Oct;16(10):2818–24.
47. Alwahbi O, Ghumman Z, van der Pol CB, Patlas MN, Gopee-Ramanan P. Pancreatic Cystic Lesions: Review of the Current State of Diagnosis and Surveillance. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* 2023 Aug;74(3):557–69.

48. 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 1;62(3):383–9.
49. Ribaldone DG, Bruno M, Gaia S, Cantamessa A, Bragoni A, Caropreso P, et al. Differential diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study on the role of intra-cystic glucose concentration. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2020 Sep;52(9):1026–32.
50. Bruni A, Eusebi LH, Lisotti A, Ricci C, Maida M, Fusaroli P, et al. Intracystic Glucose Measurement for On-Site Differentiation Between Mucinous and Non-Mucinous Pancreatic Cystic Lesions. *Cancers.* 2024;16(24).
51. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021 Oct;94(4):698-712.e6.
52. Faias S, Cravo M, Chaves P, Pereira L. Comparative analysis of glucose and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021 Aug 1;94(2):235–47.
53. Nikiforova MN, Khalid A, Fasanella KE, McGrath KM, Brand RE, Chennat JS, et al. Integration of KRAS testing in the diagnosis of pancreatic cystic lesions: a clinical experience of 618 pancreatic cysts. *Mod Pathol.* 2013 Nov 1;26(11):1478–87.
54. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut.* 2018 Dec;67(12):2131–41.
55. Mamone G, Barresi L, Tropea A, Di Piazza A, Miraglia R. MRI of mucinous pancreatic cystic lesions: a new updated morphological approach for the differential diagnosis. *Updat Surg.* 2020 Sep;72(3):617–37.
56. Tanaka H, Matsusaki S, Asakawa H, Tsuruga S, Nose K, Kumazawa H, et al. A Novel Scoring System to Improve the Detection Efficiency of Pancreatic Cystic Lesions in the General Population. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2023 Feb 1;62(3):335–44.
57. Kierans AS, Gavlin A, Wehrli N, Flisnik LM, Eliades S, Pittman ME. Utility of gadolinium for identifying the malignant potential of pancreatic cystic lesions. *Abdom Radiol.* 2022 Apr;47(4):1351–9.

58. Javadi S, Menias CO, Korivi BR, Shaaban AM, Patnana M, Alhalabi K, et al. Pancreatic Calcifications and Calcified Pancreatic Masses: Pattern Recognition Approach on CT. *Am J Roentgenol*. 2017 Jul;209(1):77–87.
59. Udare A, Agarwal M, Alabousi M, McInnes M, Rubino JG, Marcaccio M, et al. Diagnostic Accuracy of MRI for Differentiation of Benign and Malignant Pancreatic Cystic Lesions Compared to CT and Endoscopic Ultrasound: Systematic Review and Meta-analysis. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2021 Oct;54(4):1126–37.
60. Megibow AJ. Pancreatic Cysts: Radiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2023 Jul;33(3):519–31.
61. Kim K, Kim SJ. Diagnostic Role of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Characterization of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2021 Mar 1;50(3):353–61.
62. Regenet N, Sauvanet A, Muscari F, Meunier B, Mariette C, Adham M, et al. The value of 18F-FDG positron emission tomography to differentiate benign from malignant intraductal papillary mucinous neoplasms: A prospective multicenter study. *J Visc Surg*. 2020 Oct 1;157(5):387–94.
63. Puri PM, Watkins AA, Kent TS, Maggino L, Jeganathan JG, Callery MP, et al. Decision-Making for the Management of Cystic Lesions of the Pancreas: How Satisfied Are Patients with Surgery? *J Gastrointest Surg*. 2018 Jan 1;22(1):88–97.
64. D’Haese JG, Werner J. Surgery of Cystic Tumors of the Pancreas - Why, When, and How. *Visc Med*. 2018;34(3):205–9.
65. Coelho JCU, Da Costa MAR, Ramos EJB, Torres AR, Savio MC, Claus CMP. Surgical Management of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas. *JSLs*. 2018;22(4):e2018.00032.
66. Henn J, Wyzlic PK, Esposito I, Semaan A, Branchi V, Klinger C, et al. Surgical treatment for pancreatic cystic lesions—implications from the multi-center and prospective German StuDoQ|Pancreas registry. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Jan 14;408(1):28.
67. Hughes DL, Hughes I, Silva MA. Determining the role of adjuvant therapy in Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2022 Jul;48(7):1567–75.

68. Teoh AYB, Seo DW, Brugge W, Dewitt J, Kongkam P, Linghu E, et al. Position statement on EUS-guided ablation of pancreatic cystic neoplasms from an international expert panel. *Endosc Int Open*. 2019 Sep;07(09):E1064–77.
69. Ardeshtna DR, Woods E, Tsung A, Krishna SG. An update on EUS-guided ablative techniques for pancreatic cystic lesions. *Endosc Ultrasound*. 2022 Nov;11(6):432–41.
70. Oh H, Seo DW, Song TJ, Moon S, Park DH, Soo Lee S, et al. Endoscopic Ultrasonography-Guided Ethanol Lavage With Paclitaxel Injection Treats Patients With Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2011 Jan 1;140(1):172–9.
71. Cho SH, Seo DW, Oh D, Song TJ, Lee SK. Long-Term Outcomes of Endoscopic Ultrasound–Guided Ablation Vs Surgery for Pancreatic Cystic Tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Aug 1;22(8):1628-1636.e4.
72. Paik WH, Lee SH, Jang S. Future Perspectives on Endoscopic Ultrasonography-Guided Therapy for Pancreatic Neoplasm. *Clin Endosc*. 2018 May 31;51(3):229–34.
73. Gómez V, Takahashi N, Levy MJ, McGee KP, Jones A, Huang Y, et al. EUS-guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016 May 1;83(5):914–20.
74. Moyer M, Dye C, Sharzei S, Ancrile B, Mathew A, McGarrity T, et al. Is alcohol required for effective pancreatic cyst ablation? The prospective randomized CHARM trial pilot study. *Endosc Int Open*. 2016 May 10;04(05):E603–7.
75. Pai M. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(4):52.
76. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019 Sep;51(09):836–42.
77. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, Cumulative Radiation Exposure, and Associated Radiation-induced Cancer Risks from CT of Adults. *Radiology*. 2009 Apr 1;251(1):175–84.
78. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr 1;148(4):819–22.

79. Moris M, Bridges MD, Pooley RA, Raimondo M, Woodward TA, Stauffer JA, et al. Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr 1;14(4):585-593.e3.
80. Slobodkin I, Luu AM, Höhn P, Fahlbusch T, Tannapfel A, Uhl W, et al. Is surgery for serous cystic neoplasms of the pancreas still indicated? Sixteen years of experience at a high-volume center. *Pancreatology*. 2021 Aug 1;21(5):983–9.
81. Tang LH, Aydin H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically Aggressive Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: A Report of Two Cases With Components of Undifferentiated Carcinoma and a Comparative Clinicopathologic Analysis of 34 Conventional Cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2005;29(4). Available from: [https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2005/04000/clinically\\_aggressive\\_solid\\_pseudopapillary\\_tumors.14.aspx](https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2005/04000/clinically_aggressive_solid_pseudopapillary_tumors.14.aspx)
82. Lennon AM, Vege SS. Pancreatic Cyst Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;20(8):1663-1667.e1.
83. Lattimore CM, Kane WJ, Subbarao S, Venitti C, Cramer CL, Turkheimer LM, et al. Long-term surveillance of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms without worrisome or high-risk features. *J Surg Oncol*. 2023 Dec;128(7):1087–94.