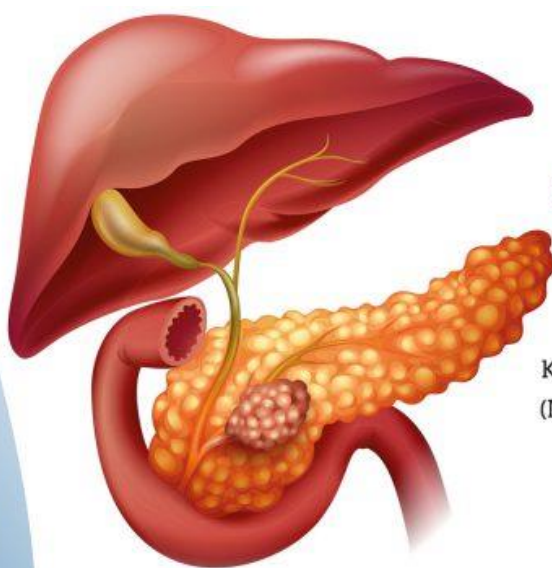




ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Καρκίνος Παγκρέατος - από το Α ως το Ω
(MSc in Pancreatic Cancer - from A to Z)

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

« ΚΥΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ: ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ
ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ – ΣΗΜΕΙΑ ΣΥΓΚΛΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ
ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ»

Υπό

ΣΤΑΘΩΡΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑΣ

Ειδικευόμενης Εσωτερικής Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διπλώματος
Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ιωάννης Παπανικολάου, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, ΕΚΠΑ-Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα ΄Β ΠΠΚ «Αττικών»
3. Δημήτριος Συμεωνίδης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

‘Pancreatic Cystic Neoplasms: International guidelines for management – areas of convergence and divergence’

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ιωάννη Παπανικολάου, για την καθοδήγηση, τη διαθεσιμότητα και τις ουσιαστικές παρατηρήσεις του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τα λοιπά μέλη της τριμελούς επιτροπής για τον χρόνο που αφιέρωσαν στις διαλέξεις του μεταπτυχιακού προγράμματος και για τις γνώσεις που μετέδωσαν μέσω αυτών, οι οποίες αποτέλεσαν ουσιαστικό υπόβαθρο για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Περιεχόμενα

Πίνακας Περιεχομένων

1.Εισαγωγή

1.1 Κλινική σημασία και επιδημιολογικά δεδομένα των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος

1.2 Θεραπευτικά διλήμματα και ανάγκη ύπαρξης κατευθυντήριων οδηγιών

2.Μεθοδολογία

2.1 Σκοπός της μελέτης

2.2 Τύπος μελέτης

2.3 Συλλογή και ενσωμάτωση βιβλιογραφικών δεδομένων- Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.4 Εξαγωγή και ανάλυση δεδομένων

2.5 Ορισμοί

3.Αποτελέσματα

3.1 Ταξινόμηση των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος

3.2 Κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά

3.3 Διαγνωστικές μέθοδοι στις επιθηλιακές κυστικές νεοπλασίες

3.3.1 Απεικονιστικές μέθοδοι

3.3.2 Ανάλυση υγρού κύστης (EUS-FNA)

3.3.3 Μοριακή ανάλυση – Νεότερες μέθοδοι

3.4 Παράθεση και ανάλυση διεθνών οδηγιών

3.4.1 Διεθνής Ένωση Παγκρεατολογίας (IAP – Fukuoka 2017)

3.4.2 American Gastroenterological Association (AGA 2015)

3.4.3 Ευρωπαϊκές Οδηγίες (European Guidelines 2018)

3.4.4 American College of Gastroenterology (ACG 2018)

3.5 Συγκριτική Ανάλυση Κατευθυντήριων Οδηγιών

3.5.1 Συνοπτικός Πίνακας Συγκριτικής Ανάλυσης

3.5.2 Ερμηνευτικός Σχολιασμός

3.6 Οδηγίες ACG

3.7 Συγκριτικός Πίνακας

4.Συζήτηση

4.1 Ερμηνεία βασικών ευρημάτων

4.2 Αντιφάσεις και διαφοροποιήσεις μεταξύ των οδηγιών

4.2.1 Όριο μεγέθους κύστης

4.2.2 Χρήση του EUS-FNA

4.2.3 Παράγοντες εκτός μορφολογίας – Ca19-9 και νέος ΣΔ

4.2.4 Απόφαση για εκτομή

4.3 Κλινικές επιπτώσεις των διαφορών

4.3.1 Η απουσία ταξινόμησης τύπων κύστεων στις ACG, AGA

4.3.2 Πολιτισμικές και γεωγραφικές διαφορές στη φιλοσοφία των οδηγιών

4.4 Περιορισμοί των υφιστάμενων οδηγιών και ανάγκες για ενοποίηση

4.4.1 Έλλειψη ομοφωνίας ως προς κρίσιμες παραμέτρους

4.4.2 Υψηλή ή χαμηλή ευαισθησία ανάλογα με τη φιλοσοφία της κάθε οδηγίας

4.4.3 Έλλειψη προοπτικών μελετών για τη συστηματική καταγραφή και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

4.4.4 Περιορισμένη ενσωμάτωση βιοδεικτών και μοριακής πληροφορίας

4.4.5 Ανάγκη για ενοποιημένη, διαβαθμισμένη διεθνή οδηγία

4.5 Επίλογος – Κατευθύνσεις για το μέλλον

5.Συμπεράσματα

6.Σύνοψη Διατριβής

6.1 Επιστημονικό Πλαίσιο

6.2 Ερευνητική Προσέγγιση

6.3 Κύρια Συγκριτικά Ευρήματα

6.4 Μελλοντικές Προοπτικές

6.5 Περιορισμοί της Μελέτης

7.Βιβλιογραφία

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Κλινική σημασία και επιδημιολογικά δεδομένα των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος

Τα κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος (PCNs – pancreatic cystic neoplasms) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα παγκρεατικών αλλοιώσεων που περιλαμβάνει τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMN), τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCN), τα ορώδη κυστικά νεοπλάσματα (SCN) και πιο σπάνιες κυστικές αλλοιώσεις, όπως τα συμπαγή ψευδοθηλώδη νεοπλάσματα (SPN) και τους κυστικούς νευροενδοκρινικούς όγκους (cNET). Όλες αυτές οι βλάβες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς τα κλινικά, ακτινολογικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά τους (θα αναλυθούν στο κεφάλαιο 3.1) Συνολικά, οι παραπάνω τύποι κύστεων αντιστοιχούν στο 90% των PCN, με τα IPMN να αποτελούν τον συχνότερο τύπο⁴, και συχνά ανιχνεύονται τυχαία, κυρίως λόγω της αυξανόμενης χρήσης και ευαισθησίας των απεικονιστικών τεχνικών όπως η αξονική (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, η επίπτωση των PCNs στον ενήλικο πληθυσμό κυμαίνεται, ανάλογα και με την απεικονιστική μέθοδο, από 2,5% έως και 49.1%, και αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία¹.

Παρότι πολλές από αυτές τις βλάβες είναι καλοήθεις, ορισμένοι τύποι PCNs — όπως τα IPMNs και τα MCNs — εμφανίζουν προκαρκινικό δυναμικό και ενδέχεται να εξελιχθούν σε παγκρεατικό καρκίνο³. Αντιθέτως, τα SCNs σπανίως παρουσιάζουν κακοήγη μετατροπή και θεωρούνται καλοήθη. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και δυνητικά κακοήθων βλαβών είναι κρίσιμη, καθώς η προληπτική χειρουργική εξαίρεση φέρει σημαντικούς κινδύνους και δεν είναι πάντα αναγκαία.

1.2 Θεραπευτικά διλήμματα και ανάγκη ύπαρξης κατευθυντήριων οδηγιών

Η διαχείριση των PCNs συνιστά κλινική πρόκληση, εξαιτίας της ποικιλομορφίας τους, της δυνητικά κακοήθους εξαλλαγής τους και της συχνής απουσίας συμπτωμάτων. Τα κριτήρια χειρουργικής ή όχι εξαίρεσης καθώς και ο τρόπος επιτήρησης δεν είναι πάντοτε προφανή, ενώ η χρήση επιπρόσθετων μέσων, όπως ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS) με λήψη βιοψίας (FNA/FNB), η βιοχημική ανάλυση του υγρού της κύστης (π.χ. CEA) και οι μοριακοί δείκτες (π.χ. Ca19-9) παρέχουν επιπλέον πληροφορίες αλλά δεν απλοποιούν την κλινική απόφαση.

Για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων, έχουν εκδοθεί διεθνώς διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες, μεταξύ των οποίων:

- οι οδηγίες της International Association of Pancreatology (IAP), γνωστές και ως Fukuoka guidelines, με τελευταία αναθεώρηση το 2017⁵
- οι οδηγίες της American Gastroenterological Association (AGA) του 2015¹²
- οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 από την European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas⁶
- και οι οδηγίες του American College of Gastroenterology (ACG) του 2018¹¹

Ωστόσο, οι εν λόγω οδηγίες παρουσιάζουν διαφορές στα κριτήρια αξιολόγησης των απεικονιζόμενων κύστεων. Οι διαφορές αυτές ενδέχεται να οδηγήσουν σε διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τον ίδιο ασθενή, προκαλώντας σύγχυση και ενίοτε περιττές ή ανεπαρκείς παρεμβάσεις⁹.

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποσκοπεί στην ανασκόπηση και συγκριτική αξιολόγηση των κυριότερων κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση και παρακολούθηση των PCNs. Οι επιμέρους στόχοι περιλαμβάνουν:

- Την ταξινόμηση και διαφοροδιάγνωση των βασικών τύπων κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος, βάσει ιστοπαθολογικών, ακτινολογικών και βιοχημικών δεδομένων.
- Την καταγραφή των κυριότερων κατευθυντήριων οδηγιών (IAP, AGA, European, ACG) αναφορικά με τις ενδείξεις χειρουργικής εξαίρεσης και τα πρωτόκολλα παρακολούθησης.
- Τη συγκριτική ανάλυση των οδηγιών, με στόχο την ανάδειξη των ομοιοτήτων, διαφορών, αλλά και πιθανών αντιφάσεων.

Η ανάγκη ύπαρξης τεκμηριωμένης, πολυπαραγοντικής και εξατομικευμένης προσέγγισης στη διαχείριση των PCNs καθιστά επίκαιρη την παρούσα ανασκόπηση, ιδιαίτερα υπό το πρίσμα της ολοένα αυξανόμενης εντόπισής των τελευταίων στο γενικό πληθυσμό.

2.2 Τύπος μελέτης

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με στόχο την κατανόηση, αξιολόγηση και σύγκριση των κυριότερων κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αποσκοπεί:

- Στην καταγραφή των διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών που προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της IAP (Fukuoka 2017), της AGA (2015), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας (2018) και της ACG (2018).
- Στην ανάλυση και στο σχολιασμό των κριτηρίων και των παραμέτρων κάθε κατευθυντήριας οδηγίας
- Στην ανάδειξη των ομοιοτήτων και των αποκλίσεων μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών

2.3 Συλλογή και ενσωμάτωση βιβλιογραφικών δεδομένων- Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Η ανασκόπηση βασίστηκε σε καθορισμένα κριτήρια επιλογής:

Κριτήρια ένταξης:

- Επιστημονικά άρθρα δημοσιευμένα από το 2017 και έπειτα.
- Δημοσιεύσεις που περιγράφουν, αξιολογούν ή συγκρίνουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για PCNs.
- Μελέτες που αφορούν τις διαγνωστικές στρατηγικές, τον κίνδυνο κακοήθειας και την παρακολούθηση IPMNs, MCNs ή SCNs.
- Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες, μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και επίσημες οδηγίες.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Άρθρα προ της περιόδου 2017, εκτός εάν περιλαμβάνονται σε σύγχρονες συγκριτικές ή ανασκοπικές μελέτες ή αφορούν άρθρα που προέκυψαν μέσω του snowball method (εξαιρέση το άρθρο της παραπομπής 12, που δημοσιεύθηκε το 2015 με τα AGA guidelines)
- Περιγραφικές περιπτώσεις (case reports)
- Εργασίες μη σχετιζόμενες με κατευθυντήριες οδηγίες ή χωρίς εστίαση σε PCNs.

Η αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed και ScienceDirect, καθώς και με επιπρόσθετη επισκόπηση της βιβλιογραφίας των ήδη επιλεγμένων μελετών (snowball method). Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις-κλειδιά (keywords):

"pancreatic cystic neoplasms guidelines", "IPMN management ", "Fukuoka guidelines", "PCN AGA guidelines ", "PCN European guidelines", "PCN ACG guidelines" "management of pancreatic cysts".

2.4 Εξαγωγή και ανάλυση δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με προκαθορισμένο πλαίσιο. Για κάθε άρθρο που πληρούσε τα κριτήρια ένταξης, καταγράφηκαν τα εξής:

- Συγγραφείς, τίτλος, έτος δημοσίευσης, είδος μελέτης
- Οι οδηγίες κάθε κατευθυντήριου οργανισμού που εξετάζεται (π.χ. IAP, AGA κλπ)
- Προτεινόμενες ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση ή παρακολούθηση και τα κριτήρια που πρέπει να πληροί κάθε παγκρεατική κύστη για την επιλογή της προτεινόμενης παρέμβασης
- Αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα των οδηγιών για διάγνωση κακοήθειας (όπου υπήρχαν)

Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μέσω ποιοτικής σύνθεσης και, όπου ήταν δυνατόν, ποσοτικής παράθεσης των διαφορών.

2.5 Ορισμοί

Χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω τυποποιημένοι ορισμοί:

IPMN (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm): μακροσκοπικά και απεικονιστικά ορατά βλεννοπαραγωγά κυρίως θηλώδη (ή σπανίως επίπεδα) νεοπλάσματα, που προέρχονται από τον κυρίως παγκρεατικό πόρο ή τους παράπλευρους κλάδους και προκαλούν διάταση αυτών. Διακρίνονται σε MD-IPMN (μείζονος παγκρεατικού πόρου-διαχύτου ή τμηματικού τύπου), BD-IPMN (παράπλευρου κλάδου) και MT-IPMN(μικτού τύπου).

MCN (Mucinous Cystic Neoplasm): Συνήθως μονήρης, ολιγόχωρη κύστη, διαμέτρου 5-10 εκ., που δεν επικοινωνεί με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου, επενδύμενη από βλεννοπαραγωγό επιθήλιο με ποικίλο βαθμό ατυπίας. Εξ ορισμού παρουσία υποεπιθηλιακού ωοθηκικού τύπου στρώματος.

SCN (Serous Cystic Neoplasm): Καλόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα, επενδύμενο από ομοιόμορφα κυβοειδή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο, που σχηματίζουν κύστες περιέχουσες ορώδες υγρό.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Ταξινόμηση των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος

Οι κυστικές αλλοιώσεις του παγκρέατος αποτελούν μια ευρεία και ετερογενή ομάδα βλαβών, οι οποίες διακρίνονται κατά κύριο λόγο σε νεοπλασματικές και μη νεοπλασματικές, καθώς και σε επιθηλιακές και μη επιθηλιακές. Η διάκριση μεταξύ των διαφορετικών τύπων PCN είναι κρίσιμη, καθώς το δυναμικό κακοήθειας διαφέρει μεταξύ των τύπων.¹

Από κλινική άποψη, η διάκριση μεταξύ επιθηλιακών και μη επιθηλιακών κύστεων είναι ουσιώδης. Οι μη επιθηλιακές κύστες, όπως οι ψευδοκύστες, σχετίζονται συνήθως με επεισόδια οξείας ή χρόνιας παγκρεατίτιδας και χαρακτηρίζονται από απουσία επιθηλιακής επένδυσης. Δεν εμφανίζουν ογκογονικό δυναμικό και αντιμετωπίζονται συνήθως συντηρητικά ή με παροχέτευση, όταν προκαλούν συμπτώματα ή επιπλοκές¹.

Τα κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος (PCN) ταξινομούνται σε:

- Βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMN ή MCN) και
- Μη βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (SCN, SPN και cNET)¹³.

Τα βλεννώδη PCN επενδύονται από κυλινδρικό επιθήλιο ενδοδερμικής προέλευσης, ενώ τα μη βλεννώδη από κυβοειδές απλό επιθήλιο.

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των διαφόρων τύπων PCN παρατίθενται στην Εικόνα 1.

Οι προκαρκινικές βλάβες του παγκρέατος, που περιλαμβάνουν τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMN) και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCN), κατατάσσονται πλέον σε δύο βαθμίδες δυσπλασίας (Low-grade dysplasia-LGD και High-grade dysplasia-HGD) βασιζόμενες στον υψηλότερο βαθμό δυσπλασίας που ανιχνεύεται, σε αντίθεση με το τρισδιάστατο σύστημα που χρησιμοποιούνταν στην προηγούμενη έκδοση της ταξινόμησης του WHO.¹³

Εικόνα 1⁵

Typical clinical and imaging features of common pancreatic cysts (Cited and modified from reference#2 with permission).				
Characteristic	MCN	BD-IPMN	SCN	Pseudocyst
Sex (% female)	>95%	~55%	~70%	<25%
Age (decade)	4th, 5th	6th, 7th	6th, 7th	4th, 5th
Asymptomatic	~50%	mostly when small	~50%	nearly zero
Location (% body/tail)	95%	30%	50%	65%
Common capsule	yes	no	yes	N/A
Calcification	rare, curvilinear in the cyst wall	no	30–40%, central	no
Gross appearance	orange-like	grape-like	spongy or honeycomb-like	variable
Multifocality	no	yes	no	rare
Internal structure	cysts in cyst	cyst by cyst	microcystic and/or macrocystic	unilocular
Main pancreatic duct communication	infrequent	yes (though not always demonstrable)	no	common
Main pancreatic duct	normal or deviated	normal, or dilated to >5 mm, suggesting mixed type	normal or deviated	normal or irregularly dilated, may contain stones
Cyst fluid analysis	mucin, high CEA, <i>GNAS</i> wild, <i>RNF43</i> mutated	high CEA, <i>GNAS</i> frequently mutated, <i>RNF43</i> mutated	serous, very low CEA, <i>VHL</i> gene mutated, <i>RNF43</i> wild	nonmucinous, high amylase

Abbreviations: MCN, mucinous cystic neoplasm; BD-IPMN, branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm; SCN, serous cystic neoplasm; N/A, not applicable; CEA, carcinoembryonic antigen.

Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στις συχνότερες επιθηλιακές νεοπλασματικές κύστες του παγκρέατος, οι οποίες παρουσιάζουν προκαρκινικό ή κακοήγη δυναμικό και αποτελούν το αντικείμενο των σύγχρονων διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών.

3.2 Κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά

Η πλειονότητα των επιθηλιακών κυστικών βλαβών του παγκρέατος διαγιγνώσκονται τυχαία, μέσω εξετάσεων όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI/MRCP) ή η αξονική τομογραφία (CT), που εκτελούνται για άλλες ενδείξεις και η συχνότητά εντόπισής τους αυξάνεται με την ηλικία¹⁴, ενώ το φύλο δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου.

Για την ορθή ταξινόμηση και αξιολόγηση του κακοήθους δυναμικού τους, χρησιμοποιούνται κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά, μεταξύ των οποίων:

- Μέγεθος κύστης: Όριο-κλειδί είναι για τις περισσότερες οδηγίες τα 3 cm (ή τα 4 cm κατά AGA)¹⁰.
- Επικοινωνία με τον παγκρεατικό πόρο: Θετικό εύρημα για IPMN.
- Στερεό στοιχείο ή ενισχυόμενο οζίδιο (mural nodule): Ισχυρός δείκτης κακοήθειας.
- Διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου (MPD): >10 mm αποτελεί απόλυτο κριτήριο για χειρουργική εκτομή κατά IAP/European^{4, 11}.
- Αύξηση μεγέθους ανά έτος ή ταχεία εξέλιξη σε διαδοχικές εξετάσεις.

Επιπρόσθετα, κλινικά συμπτώματα όπως:

- Αποφρακτικός ίκτερος
- Νέα έναρξη σακχαρώδους διαβήτη
- Οξεία παγκρεατίτιδα σχετιζόμενη με κύστη

θεωρούνται χαρακτηριστικά αυξημένου κινδύνου και λαμβάνονται υπόψη σε ορισμένες οδηγίες. (θα αναλυθεί παρακάτω)

Οι παραπάνω παράμετροι χρησιμοποιούνται τόσο για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των κύστεων, όσο και για την εκτίμηση του κινδύνου κακοήθειας, σύμφωνα με τους διαγνωστικούς αλγορίθμους των κυριότερων διεθνών οδηγιών.

3.3 Διαγνωστικές μέθοδοι στις επιθηλιακές κυστικές νεοπλασίες

Η διαγνωστική προσέγγιση των PCNs αποτελεί συνδυασμό απεικονιστικών, επεμβατικών, κλινικών και βιοχημικών μεθόδων, με στόχο την ακριβή ταξινόμηση του τύπου της κύστης και την εκτίμηση του κακοήθους δυναμικού. Καμία μεμονωμένη μέθοδος δεν επαρκεί για οριστική διάγνωση· η ορθολογική χρήση πολλαπλών παραμέτρων επιτρέπει πιο τεκμηριωμένες θεραπευτικές αποφάσεις.

3.3.1 Απεικονιστικές μέθοδοι

Η απεικόνιση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την αρχική ανίχνευση και την περαιτέρω αξιολόγηση των κυστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος. Από τα τρέχοντα πρότυπα αξιολόγησης της μορφολογίας κύστεων αυτά που επικρατούν είναι:

Αξονική Τομογραφία (CT): Αποτελεί μια από τις βασικές αρχικές μεθόδους απεικόνισης για την αξιολόγηση των παγκρεατικών κυστικών βλαβών και προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για το μέγεθος, τη δομή και την ανατομική σχέση της κύστης με τα γειτονικά όργανα. Σε μια μετα-ανάλυση 19 μελετών, η CT εμφάνισε ευαισθησία 36.3–71.4% και ειδικότητα 63.9–100% για τη διάκριση κυστικών βλαβών^{15, 16}.

Μαγνητική Τομογραφία με MRCP (MRI/MRCP): Θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την παρακολούθηση των κύστεων, λόγω της ικανότητάς της να διακρίνει την επικοινωνία με τον παγκρεατικό πόρο, την παρουσία οζιδίων ή άλλων ύποπτων μορφολογικών στοιχείων. Η MRI/MRCP έχει υψηλή ευαισθησία 91.4–100% και ειδικότητα 89.7% στην ανίχνευση επικοινωνίας με τον κύριο παγκρεατικό πόρο¹⁵. Επίσης η MRI θεωρείται ως μέθοδος εκλογής για την επιτήρηση των PCN.⁶

Ενδοσκοπικό Υπερηχογράφημα (EUS): Παρέχει εξαιρετικά υψηλής ευκρίνειας εικόνες, δίνοντας πληροφορίες για: το μέγεθος και τη θέση της κύστης, τη σχέση της κύστης με το παρέγχυμα, τη σχέση της με τον MPD και τη διάμετρο του τελευταίου, τυχόν τοπικούς λεμφαδένες, το πάχος του τοιχώματος της κύστης, την παρουσία οζιδίου/μάζας ενώ παράλληλα διαφοροδιαγιγνώσκει MD-IPMN από BD-IPMN. Επιπλέον, μέσω του EUS πραγματοποιείται παρακέντηση κύστης (EUS-FNA/FNB) για κυτταρολογική και βιοχημική ανάλυση. Ενδείκνυται όταν τα ευρήματα από MRI ή CT δεν είναι επαρκώς καθοριστικά. Ο EUS έχει ευαισθησία 88%, ειδικότητα 53% και διαγνωστική ακρίβεια 70,4% για τις νεοπλασματικές παγκρεατικές κυστικές αλλοιώσεις.^{15,17}

3.3.2 Ανάλυση υγρού κύστης (EUS-FNA)

Η παρακέντηση του υγρού της κύστης μέσω FNA υπό καθοδήγηση EUS συλλέγεται για ανάλυση βιοδεικτών και κυτταρολογική αξιολόγηση. Τα βασικά στοιχεία που αναλύονται περιλαμβάνουν:

CEA (Καρκινοεμβρυϊκό Αντιγόνο): Επίπεδα >192 ng/mL είναι ενδεικτικά βλεννώδους κύστης (IPMN ή MCN), αν και δεν δίνει επιπλέον πληροφορίες για το αν πρόκειται για καλοήγη ή

κακοήθης κύστη. Πρόσφατες μελέτες εκτίμησαν την ευαισθησία και ειδικότητα του CEA στο 63% και 88% αντίστοιχα, για τη διάκριση βλεννωδών από μη βλεννώδεις κύστεις.^{14,18}

Αμυλάση: χαμηλά επίπεδα αμυλάσης στο υγρό της κύστης έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα για τον αποκλεισμό ψευδοκύστης. Ωστόσο, υψηλά επίπεδα αμυλάσης δεν έχουν αποδειχθεί διαγνωστικά χρήσιμα.¹⁴

Κυτταρολογική εξέταση: Μπορεί να αποκαλύψει δυσπλασία υψηλού βαθμού ή κακοήθη κύτταρα, αν και η ευαισθησία της παραμένει περιορισμένη. Σε μια μετα-ανάλυση με 937 ασθενείς, η κυτταρολογία του υγρού κύστης εμφάνισε: ευαισθησία 63% και ειδικότητα 88% για τη διάγνωση κυστικών βλαβών.^{14,19}

3.3.3 Μοριακή ανάλυση – Νεότερες μέθοδοι

Η μοριακή ανάλυση του DNA του υγρού της κύστης αναδεικνύεται σε πολλά κέντρα ως βοηθητικό εργαλείο για τον εντοπισμό συγκεκριμένων μεταλλάξεων.

Γενετικές μεταλλάξεις που συνδέονται συνήθως με το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (όπως οι KRAS, CDKN2A, SMAD4, PTEN, PIK3CA και TP53) μπορούν να ανιχνευθούν και σε προκαρκινικές παγκρεατικές κύστεις, με τις πέντε τελευταίες να σχετίζονται με προχωρημένη νεοπλασία.

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μοριακή ανάλυση για μεταλλάξεις του GNAS μπορεί να διακρίνει το BD-IPMN από το MCN, καθώς μια θετική μετάλλαξη του GNAS παρατηρείται μόνο στο IPMN και όχι στο MCN.^{5,20}

Ωστόσο, η μοριακή ανάλυση του υγρού κύστης λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητάς της, αποτελεί πρόκληση τόσο σε επίπεδο οργάνωσης όσο και κόστους, εμποδίζοντας την καθολική εφαρμογή της στα πλαίσια της διάγνωσης των PCN.

3.4 Παράθεση και ανάλυση διεθνών οδηγιών

3.4.1 Διεθνής Ένωση Παγκρεατολογίας (IAP – Fukuoka 2017)⁵

Οι αναθεωρημένες οδηγίες Fukuoka 2017, που εκδόθηκαν από τη Διεθνή Ένωση Παγκρεατολογίας (IAP), αποτελούν μια από τις πληρέστερες και πιο λεπτομερείς προσεγγίσεις για τη διαχείριση των IPMNs.

Οι οδηγίες διαχωρίζουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά σε δύο κύριες κατηγορίες:

High-risk stigmata (απόλυτες ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση):

- Αποφρακτικός ίκτερος σε κύστη που εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος
- Ενισχυόμενο τοιχωματικό οζίδιο ≥ 5 mm
- Διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου (MPD) ≥ 10 mm

Worrisome features (ενδείξεις για περαιτέρω διερεύνηση με EUS $\pm$ FNA):

- Απεικονιστικά:
- Κύστη ≥ 3 cm
- Ενισχυόμενο τοιχωματικό οζίδιο < 5 mm
- Παχυσμένα και ενισχυόμενα τοιχώματα κύστης
- Διάταση MPD 5-9 mm
- Αιφνίδια αλλαγή στη διάμετρο του κύριου παγκρεατικού πόρου (MPD) με άπω ατροφία του παγκρέατος
- Αύξηση μεγέθους ≥ 5 mm σε 2 έτη
- Λεμφαδενοπάθεια
- Αυξημένα επίπεδα Ca19-9

Κλινικά:

- Παγκρεατίτιδα

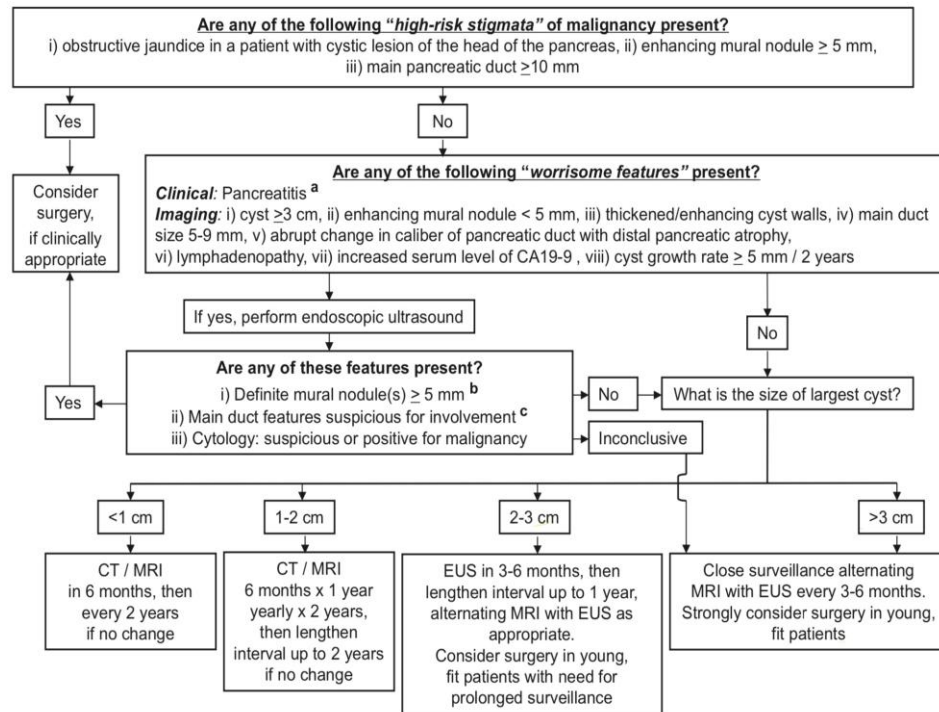


Fig. 2. Algorithm for the management of suspected BD-IPMN. a. Pancreatitis may be an indication for surgery for relief of symptoms. b. Differential diagnosis includes mucin. Mucin can move with change in patient position, may be dislodged on cyst lavage and does not have Doppler flow. Features of true tumor nodule include lack of mobility, presence of Doppler flow and FNA of nodule showing tumor tissue. c. Presence of any one of thickened walls, intraductal mucin or mural nodules is suggestive of main duct involvement. In their absence main duct involvement is inconclusive. Abbreviations: BD-IPMN, branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm; FNA, fine needle aspiration.

Εικόνα 2⁵

Σύμφωνα λοιπόν με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Fukuoka⁵:

Ενδείξεις για αφαίρεση των BD-IPMN:

Απόλυτες ενδείξεις για χειρουργική εκτομή (εκτός των high risk stigmata) είναι η θετική κυτταρολογική εξέταση για υψηλόβαθμη δυσπλασία (HGD) ή κακοήθεια και η υποψία εμπλοκής του MPD.

- Η τιμή cut-off για το μέγεθος των τοιχωματικών οζιδίων είναι τα 5 mm,
- Στην περίπτωση ύπαρξης ‘worrisome features’ συνιστάται η διενέργεια EUS.

Αν και δεν έχουν δοθεί σαφείς κατευθύνσεις, νεότεροι ασθενείς (<65 ετών) με μέγεθος κύστης >2 εκ. μπορεί να θεωρηθούν υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης διηθητικού καρκινώματος και υψηλόβαθμης δυσπλασίας (HGD).

Παρότι το μέγεθος της κύστης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ύπαρξης HGD ή διηθητικού καρκίνου, δεν υπάρχει συγκεκριμένη τιμή cut-off που να μπορεί να ποσοτικοποιήσει με ακρίβεια τον κίνδυνο.

Στις συγκεκριμένες οδηγίες το μέγεθος της κύστης καθορίζει τον τρόπο και τον χρόνο παρακολούθησης των κύστεων.

Ενδείξεις για αφαίρεση των MD-IPMN:

Η χειρουργική εκτομή συνιστάται ισχυρά για όλους τους ασθενείς που είναι χειρουργικά κατάλληλοι, με:

- Διάμετρο κύριου παγκρεατικού πόρου (MPD) >10 mm,
- Έκτερο ή
- Παρουσία τοιχωματικών οζιδίων (mural nodules).

Η διαφορά με τα BD-IPMN είναι ότι δεν υπάρχει σαφές όριο μεγέθους των τοιχωματικών οζιδίων που να προβλέπει την παρουσία διηθητικού καρκινώματος ή HGD σε MD-IPMN.

Η διάταση του MPD μεταξύ 5–9 mm θα πρέπει να θεωρείται ένα από τα "worrisome features", παρόμοια με ό,τι ισχύει και για το BD-IPMN

Παρακολούθηση μη χειρουργηθέντων IPMN

Για αυτούς τους ασθενείς:

- Παρακολούθηση με σύντομα μεσοδιαστήματα (κάθε 3–6 μήνες) με MRI/MRCP ή CT για την επιβεβαίωση της σταθερότητας της βλάβης (ειδικά αν δεν υπάρχει προγενέστερη απεικόνιση).
- Στη συνέχεια, η παρακολούθηση θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση το μέγεθος της κύστης (σύμφωνα με την Εικόνα 2).

Παρακολούθηση χειρουργηθέντων IPMN

Όλοι οι ασθενείς με IPMN, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με μη διηθητικό IPMN και αρνητικό χειρουργικό όριο εκτομής, πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση μετά την εκτομή, με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση:

- νέου IPMN που ενδέχεται να απαιτεί χειρουργική παρέμβαση ή
- ταυτόχρονης ανάπτυξης παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος (PDAC).
- Η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται όσο ο ασθενής παραμένει σε καλή γενική κατάσταση

Για τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο, όπως:

- θετικό χειρουργικό όριο για HGD,
- οικογενειακό ιστορικό PDAC ή
- μη εντερικού τύπου IPMN στην εκτομή,

συνιστάται έλεγχος με απεικόνιση τουλάχιστον δύο φορές το χρόνο.

Για τους υπόλοιπους ασθενείς, απεικόνιση κάθε 6 έως 12 μήνες θεωρείται επαρκής.

Η στρατηγική παρακολούθησης για διηθητικό IPMN θα πρέπει να είναι ίδια με εκείνη που ακολουθείται για το PDAC.

3.4.2 American Gastroenterological Association (AGA 2015)¹²

Η AGA δημοσίευσε τις κατευθυντήριες οδηγίες της το 2015 με στόχο να προσφέρει μια τεκμηριωμένη και απλοποιημένη προσέγγιση στη διαχείριση τυχαία ανιχνευόμενων παγκρεατικών κύστεων.

Κριτήρια παραπομπής για περαιτέρω αξιολόγηση με EUS-FNA:

Παρουσία 2 ή περισσότερων από τα εξής υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά (“high-risk features”)

- Κύστη ≥ 3 cm
- Παρουσία συμπαγούς στοιχείου
- Διατεταμένος MPD

Η AGA προτείνει ότι οι ασθενείς χωρίς ανησυχητικά ευρήματα στο EUS-FNA θα πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση με MRI μετά από 1 έτος και στη συνέχεια κάθε 2 έτη, για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχει αλλαγή στον κίνδυνο κακοήθειας

Σε ασθενείς με κύστη που δεν παρουσιάζει “high-risk features” προτείνεται:

Επιτήρηση με MRI σε 1 χρόνο και μετά ανά 2 χρόνια μέχρι την ολοκλήρωση των 5 χρόνων παρακολούθησης, αν δεν υπάρχει αλλαγή στα χαρακτηριστικά της κύστης.

Η AGA προτείνει τη **διακοπή της παρακολούθησης των παγκρεατικών κύστεων**

- εάν δεν έχει σημειωθεί σημαντική αλλαγή στα χαρακτηριστικά της κύστης μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης
- εάν ο ασθενής δεν είναι πλέον κατάλληλος υποψήφιος για χειρουργική επέμβαση.

Σύσταση για χειρουργική εκτομή:

- αν το EUS-FNA αποκαλύψει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή κακοήθεια στην κυτταρολογία ή/και
- High risk features (συμπαγές στοιχείο και διάταση MPD)

Μετά το χειρουργείο:

- Επιτήρηση με MRI κάθε 2 χρόνια αν πρόκειται για invasive cancer (IC) ή High grade dysplasia (HGD)
- Χωρίς επιτήρηση σε κύστεις χωρίς IC ή HGD

Η προσέγγιση της AGA διαφέρει σημαντικά από της Fukuoka, καθώς:

- Θέτει υψηλότερο "κατώφλι" για επεμβατική παρέμβαση
- Προτείνει διακοπή παρακολούθησης αν δεν υπάρξει εξέλιξη σε 5 χρόνια
- Εστιάζει περισσότερο σε τεκμηριωμένα "κακοήγη χαρακτηριστικά" για χειρουργείο και λιγότερο στην προληπτική εκτομή
- Δεν δίνει cut-off για MPD
- Δεν δίνει βάση στην ταξινόμηση των κύστεων
- Δεν δίνει βάση στα συμπτώματα (ίκτερος, ΣΔ)

3.4.3 Ευρωπαϊκές Οδηγίες (European Guidelines 2018)⁶

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2018 εκδόθηκαν ως κοινή πρωτοβουλία κορυφαίων οργανισμών: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas, United European Gastroenterology, το European Pancreatic Club, η ESGE, E-AHPBA και EDS.

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες δίνουν ξεχωριστή κατεύθυνση για κάθε είδος κύστης:

IPMN:

Σχετικά με τα MD-IPMN (και τα MT-IPMN) προτείνεται η χειρουργική εκτομή τους σε ασθενείς που είναι σε καλή γενική κατάσταση (fit for surgery) δεδομένου των υψηλών ποσοστών κακοήθους εξαλλαγής τους. Το cut-off point του MPD για χειρουργική εκτομή είναι >5mm.

Για τα BD-IPMN (εικόνα 3)

Απόλυτες ενδείξεις χειρουργείου:

- Θετική κυτταρολογία για IC/HGD
 - Στερεή μάζα
 - Ίκτερος (σχετιζόμενος με τον όγκο)
 - Ενισχυόμενο τοιχωματικό οζίδιο (>5mm)
 - Διάταση MPD $\geq 10\text{mm}$
 - Σχετικές ενδείξεις χειρουργείου:
 - Διάταση MPD 5-9,9 mm
 - Ρυθμός αύξησης της κύστης $\geq 5\text{ mm/έτος}$
 - Αυξημένα επίπεδα CA 19-9 στον ορό (>37 U/mL)
 - Νέος ΣΔ
 - Οξεία παγκρεατίτιδα (λόγω IPMN)
 - Ενισχυμένα τοιχωματικά οζίδια (<5 mm)
 - Διάμετρος κύστης $\geq 40\text{ mm}$
-
- Ασθενείς με BD-IPMN και ≥ 1 Απόλυτες ενδείξεις χειρουργείου συνιστάται χειρουργείο
 - Ασθενείς με BD-IPMN και σχετικές ενδείξεις για χειρουργείο:
-
- Αν ≥ 1 χωρίς σημαντικές συνοσηρότητες ή αν ≥ 2 με σημαντικές συνοσηρότητες συνιστάται χειρουργείο

- Αν =1 και σημαντικές συνοσηρότητες προτείνεται εντατική επιτήρηση (κλινική εκτίμηση, Ca19-9, MRI/EUS) κάθε 6 μήνες

Follow-up ασθενών με IPMN:

Για ασθενείς με IPMN **χωρίς ένδειξη για χειρουργική επέμβαση**, συνιστάται τακτική παρακολούθηση:

- Έλεγχος στους 6 μήνες κατά το πρώτο έτος και στη συνέχεια ετήσια παρακολούθηση είναι επαρκής όταν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που να θέτουν ένδειξη για χειρουργείο.

Για ασθενείς με σχετική ένδειξη για χειρουργείο και μικρό προσδόκιμο ζωής ή όσους έχουν σοβαρές συνοσηρότητες,

- συνιστάται παρακολούθηση ανά 6 μήνες

Σε ασθενείς που είναι ‘unfit’ για χειρουργείο

- δεν απαιτείται follow-up.

Ωστόσο, ακόμη και μετά από μερική παγκρεατεκτομή για IPMN, απαιτείται δια βίου παρακολούθηση.

Follow-up ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή για IPMN:

- Δια βίου παρακολούθηση συνιστάται μετά από εκτομή ενός IPMN, εφόσον ο ασθενής παραμένει σε καλή γενική κατάσταση και είναι πρόθυμος να υποβληθεί σε νέα χειρουργική επέμβαση αν κριθεί απαραίτητο.
- Οι ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα που σχετίζεται με IPMN πρέπει να παρακολουθούνται με τον ίδιο τρόπο όπως οι ασθενείς με εξαιρεθέν καρκίνο του παγκρέατος.

Οι ασθενείς με IPMN υψηλόβαθμης δυσπλασίας (HGD) ή MD-IPMN πρέπει να έχουν στενή παρακολούθηση:

- Κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια,

- Στη συνέχεια, ετήσια παρακολούθηση.
- Οι ασθενείς με IPMN χαμηλόβαθμης δυσπλασίας (LGD) πρέπει να παρακολουθούνται όπως τα μη εκτομηθέντα IPMN
- Οι ασθενείς με IPMN στο υπολειπόμενο πάγκρεας, χωρίς HGD ή MD-IPMN, πρέπει να παρακολουθούνται όπως τα μη εκτομηθέντα BD-IPMN

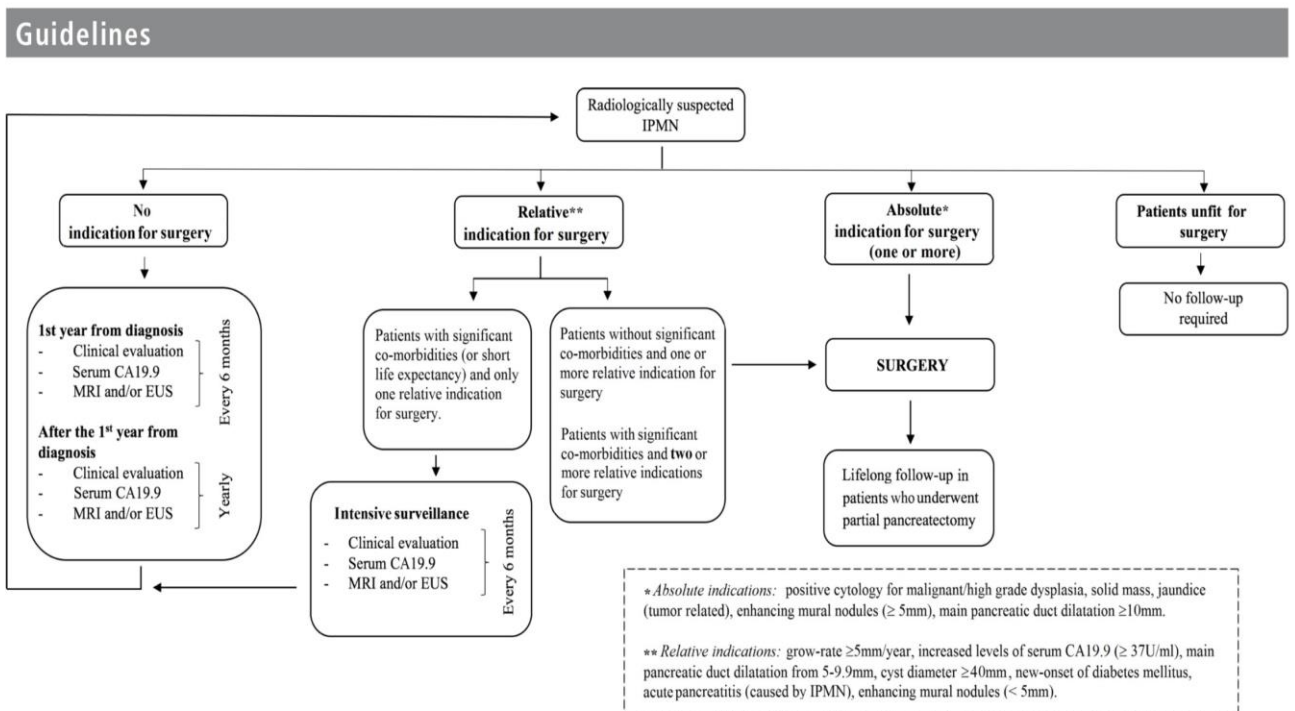


Figure 1 Indications for surgery. EUS, endoscopic ultrasound; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm.

Εικόνα 3⁶

MCN:

Συνιστάται χειρουργική εξαίρεση όταν:

- $\geq 40\text{mm}$
- Συμπτωματικά MCN ή συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου (π.χ. τοιχωματικά οζίδια)

SCN:

Θεωρούνται καλοήγη. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με SCN θα πρέπει να παρακολουθούνται για 1 έτος. Μετά το πρώτο έτος, συνιστάται παρακολούθηση βάσει της εμφάνισης συμπτωμάτων.

Η παρακολούθηση συνεχίζεται εφόσον ο ασθενής παραμένει χειρουργικά κατάλληλος. Δεν αναφέρεται σταθερό χρονικό όριο για διακοπή παρακολούθησης όπως στις AGA/ACR.

Ειδικά χαρακτηριστικά των Ευρωπαϊκών Οδηγιών

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες ξεχωρίζουν από άλλες διεθνείς συστάσεις λόγω των εξής ειδικών χαρακτηριστικών:

- Όριο κύστης 4 cm ως σχετική ένδειξη για εκτομή
 - Το μέγεθος των 4 cm υιοθετείται ως πιο συντηρητικό όριο σε σχέση με τις υπόλοιπες οδηγίες (3 cm), με στόχο να αποφευχθούν περιττές εκτομές σε ασθενείς με BD-IPMN χωρίς άλλα χαρακτηριστικά κινδύνου.
- Ενσωμάτωση του Ca 19-9 ορού στην παρακολούθηση
 - Η συστηματική χρήση του Ca 19-9 ως ορολογικού δείκτη ($>37\text{ U/mL}$) εντάσσεται επίσημα στον έλεγχο ρουτίνας. Αυξημένες τιμές, έστω και χωρίς άλλα μορφολογικά ευρήματα, συνιστούν σχετική ένδειξη για εκτομή ή στενή παρακολούθηση.
- Νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ)
 - Αναγνωρίζεται ως νεοεισερχόμενο προγνωστικό χαρακτηριστικό. Η παρουσία του εντός πλαισίου PCN θεωρείται σχετική ένδειξη για χειρουργική αξιολόγηση, ακόμα και απουσία οζιδίων ή διαταραχής του MPD.

Η ενσωμάτωση αυτών των 2 κριτηρίων (Ca19-9 και ΣΔ) στις Ευρωπαϊκές οδηγίες αναδεικνύει την τάση για μια πιο πολυπαραγοντική, δυναμική προσέγγιση, εστιάζοντας τόσο σε απεικονιστικά όσο και σε κλινικά δεδομένα.

3.4.4 American College of Gastroenterology (ACG 2018)¹¹

Οι οδηγίες του American College of Gastroenterology (ACG) που δημοσιεύθηκαν το 2018 προσφέρουν ένα πρακτικό και πολυπαραγοντικό πλαίσιο για τη διαχείριση των παγκρεατικών κύστεων δίνοντας ιδιαίτερη βάση στη συμπτωματολογία αυτών.

Χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για βλεννώδεις παγκρεατικές κύστεις

Συμπτώματα:

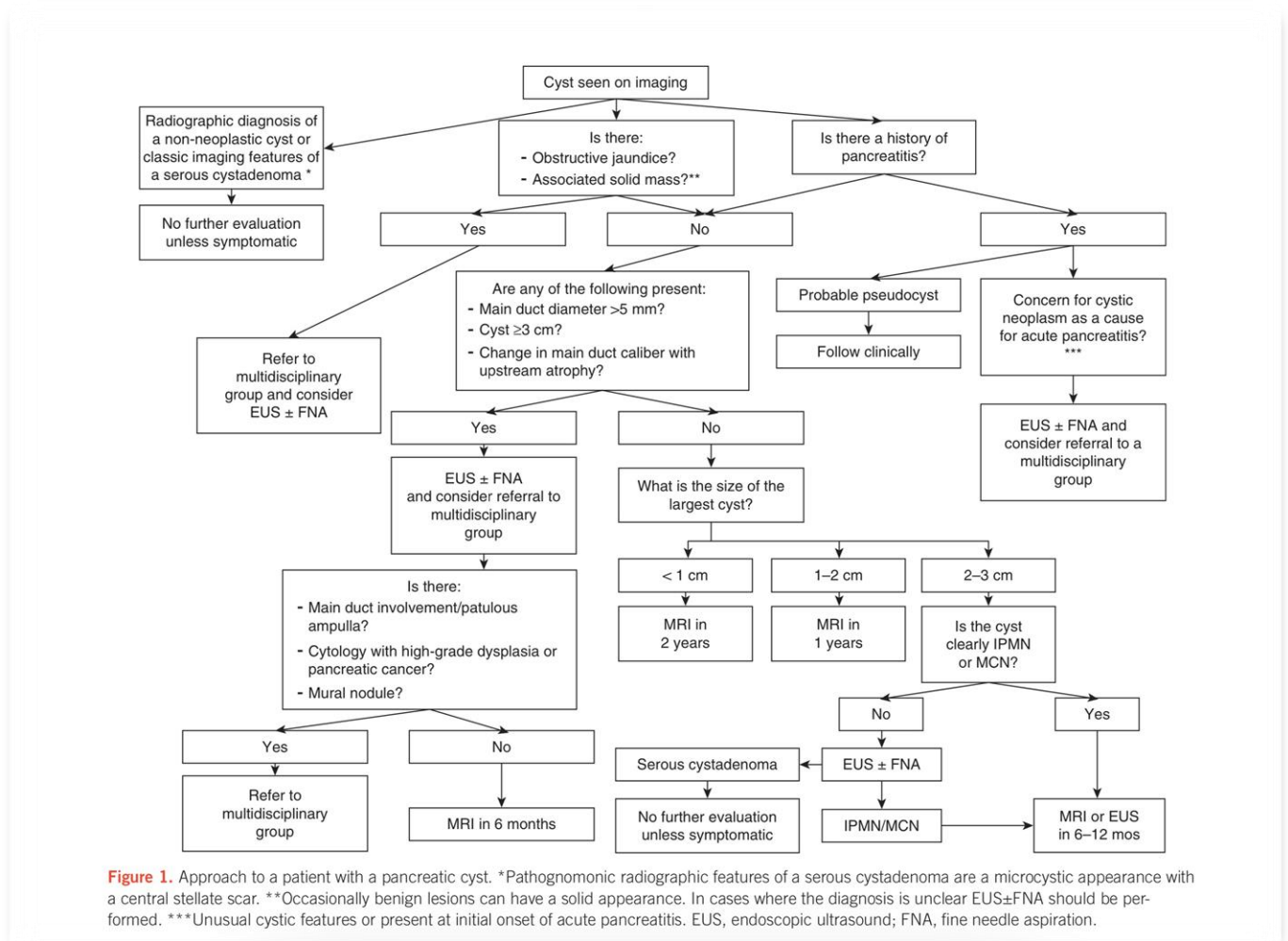
- Έκτερος δευτεροπαθής λόγω της κύστης
- Οξεία παγκρεατίτιδα δευτεροπαθής λόγω της κύστης
- Αυξημένα επίπεδα CA 19-9 στον ορό, εφόσον δεν υπάρχει καλοήθης αιτία για την αύξηση

Απεικονιστικά ευρήματα:

- Τοιχωματικό οζίδιο ή συμπαγές στοιχείο μέσα στην κύστη ή στο παρέγχυμα του παγκρέατος
- Διάμετρος MPD >5 mm
- Μεταβολή στη διάμετρο του MPD με συνοδό ατροφία
- Μέγεθος κύστης >3 εκ.
- Αύξηση του μεγέθους της κύστης >3 mm/έτος

Κυτταρολογία:

- Υψηλόβαθμη δυσπλασία ή παγκρεατικός καρκίνος



Εικόνα 4¹¹

Σύσταση για EUS-FNA στην απεικονιζόμενη κύστη και παραμπομπή σε διεπιστημονική ομάδα όταν:

- Αποφρακτικός ίκτερος ή ύπαρξη συμπαγούς μάζας
- Κύστη ≥ 3 cm
- Διάμετρος MPD >5 mm
- Μεταβολή στη διάμετρο του MPD με συνοδό ατροφία

Αν δεν υπάρχει κάτι από τα παραπάνω, εξετάζεται το μέγεθος της κύστης:

- < 1 cm MRI σε 2 χρόνια
- $1-2$ cm MRI σε 1 χρόνο

- 2–3 cm: αν IPMN/MCN MRI ή EUS σε 6-12 μήνες, αν SCN δεν απαιτείται περαιτέρω εκτίμηση, εκτός αν είναι συμπτωματικό

Ασθενείς που δεν χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης:

- Ασθενείς unfit για χειρουργείο, ανεξαρτήτως του μεγέθους της κύστης
- Ασθενείς με ψευδοκύστεις

Κύστεις που απαιτούν αυξημένη παρακολούθηση ή παραπομπή σε διεπιστημονική ομάδα για περαιτέρω αξιολόγηση:

Ασθενείς με IPMN ή MCN που εμφανίζουν:

- νέο ή επιδεινούμενο σακχαρώδη διαβήτη ή
- ταχεία αύξηση του μεγέθους της κύστης (>3 mm/έτος)
- Χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για βλεννώδεις παγκρεατικές κύστεις (όπως προαναφέρθηκαν)

Συχνότητα παρακολούθησης της κύστης

- Εφόσον δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, το μέγεθος της κύστης καθοδηγεί τα διαστήματα παρακολούθησης για κύστεις που θεωρούνται IPMN ή MCN. (εικόνα 5)
- Προτείνεται η διακοπή παρακολούθησης σε ασθενείς που δεν είναι πλέον κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργείο.

Συχνότητα παρακολούθησης σε μετεγχειρητικούς ασθενείς:

- Ασθενείς με εκτομηθέν MCN χωρίς συνοδό καρκίνο παγκρέατος δεν απαιτούν μετεγχειρητική παρακολούθηση
- Ασθενείς με χειρουργικά εκτομηθέν IPMN πρέπει να υποβάλλονται σε μετεγχειρητική παρακολούθηση
- Ασθενείς με χειρουργικά εκτομηθέν SPN πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως για τουλάχιστον 5 έτη.

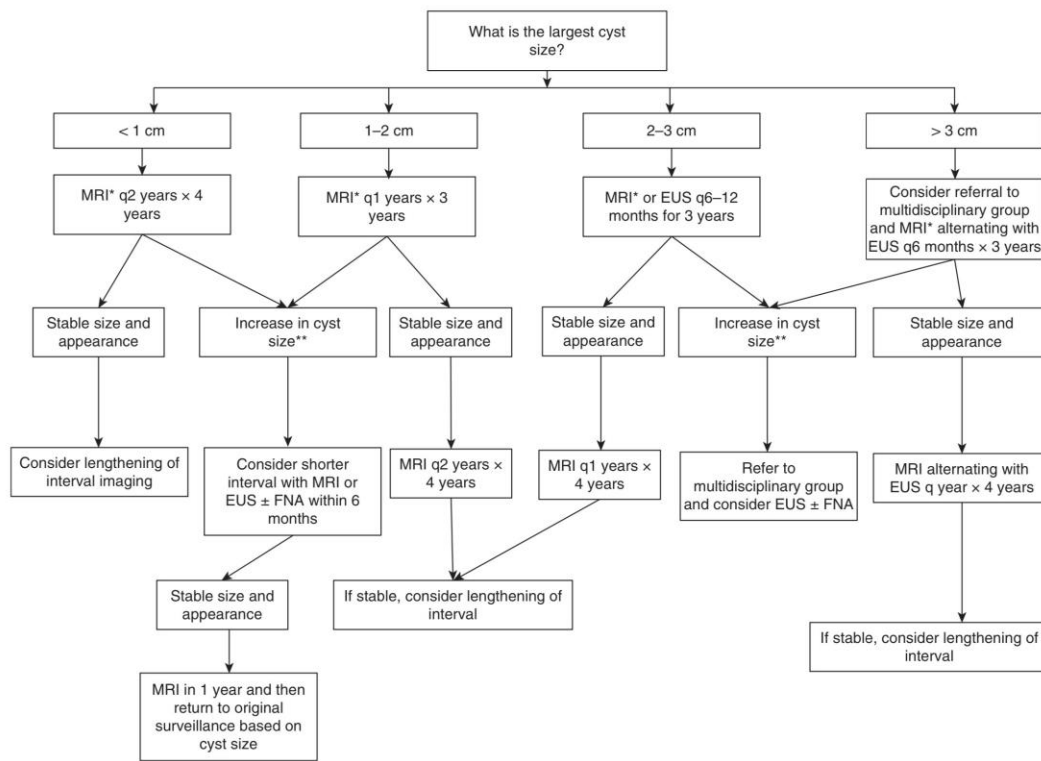


Figure 2. Surveillance of presumed IPMN or MCN. *Surveillance should preferably be performed with same imaging modality in attempt to capture consistency in size measurements. ** ≥ 3 mm/year. IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm.

Εικόνα 5¹¹

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ACG 2018

- Ο EUS έχει πρωταγωνιστικό ρόλο ως εργαλείο αξιολόγησης
- Η προσέγγιση δεν βασίζεται σε ταξινόμηση των κύστεων IPMN/MCN/SCN αλλά σε παραμέτρους κινδύνου
- Δεν υπάρχει οδηγία για χειρουργική εκτομή, αλλά παραπομπή σε MDT
- Ca 19-9 και νεοεμφανιζόμενος ΣΔ λειτουργούν ως "red flags" για εντατικότερη εκτίμηση

3.5 Συγκριτική Ανάλυση Κατευθυντήριων Οδηγιών

Η σύγκριση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών αποκαλύπτει σημαντικές διαφοροποιήσεις τόσο στη διαγνωστική στρατηγική όσο και στη θεραπευτική προσέγγιση. Ενώ ορισμένες

οδηγίες, όπως οι Fukuoka 2017, δίνουν σαφή κατηγοριοποίηση μορφολογικών χαρακτηριστικών, άλλες, όπως οι ACG 2018, υιοθετούν μια πιο ευέλικτη και πολυπαραγοντική προσέγγιση.

3.5.1 Συνοπτικός Πίνακας Συγκριτικής Ανάλυσης				
Παράμετρος	Fukuoka 2017 (IAP)	AGA 2015	European 2018	ACG 2018
Κατηγοριοποίηση κύστεων	✓ (IPMN τύποι)	✗	✓ (IPMN, MCN, SCN)	✗
High-risk stigmata	Ναι (3 συγκεκριμένα κριτήρια)	Ναι (ως high-risk features)	Ναι (παρόμοια με Fukuoka)	Ναι
Worrisome features	Ναι	Όχι	Ναι (ως “σχετικές ενδείξεις”)	Όχι αυστηρά, αλλά υπάρχουν red flags
Όριο μεγέθους κύστης για αξιολόγηση	≥3 cm	≥3 cm	≥4 cm	≥3 cm
Διάταση κύριου πόρου (MPD)	>5 mm (WF), ≥10 mm (HRS)	Ναι, χωρίς λεπτομέρειες για το μέγεθος	5–9 mm (σχετική), ≥10 mm (απόλυτη)	>5 mm (χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου)
Παρουσία οζιδίων	<5 mm (WF), ≥5 mm (HRS)	✗	<5mm (σχετική ένδειξη) ≥5 mm (απόλυτη ένδειξη)	✓ παραπομπή σε MDT
CA 19-9 ορού	Ναι (ως WF)	Όχι	✓ (σχετική ένδειξη)	✓ (χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου)
Νέος ΣΔ	Όχι	Όχι	✓ (σχετική ένδειξη)	✓ (αξιολόγηση προτείνεται)
EUS-FNA	Ενεργός ρόλος	Μόνο αν υπάρχουν ≥2 χαρακτηριστικά	Ναι σε όλες τις σχετικές ενδείξεις	Κεντρικός ρόλος
MDT panel	Προτείνεται	Όχι ρητά	Προτείνεται	Ισχυρή σύσταση
Διακοπή παρακολούθησης	Δια βίου επιτήρηση	Ναι αν στα 5 έτη σταθερό	Επιτήρηση μέχρι να γίνουν unfit για χ/ο	Επιτήρηση μέχρι να γίνουν unfit για χ/ο

3.5.2 Ερμηνευτικός Σχολιασμός

Οι Fukuoka και οι European αποτελούν τις πληρέστερες οδηγίες και προτείνουν συγκεκριμένα πρωτόκολλα παρακολούθησης και παρέμβασης βάσει μορφολογικών, κλινικών, μοριακών και άλλων χαρακτηριστικών.

Οι AGA 2015 είναι οι πιο συντηρητικές οδηγίες, με απλοποιημένα κριτήρια και φαίνεται ότι υποτιμούν τον κίνδυνο κακοήθειας, θέτοντας αυστηρότερους όρους για χειρουργική εκτομή, χωρίς να γίνεται κανένας διαχωρισμός των οδηγιών ως προς το είδος της κύστης.

Οι ACG 2018 δίνουν μεγάλη έμφαση στην ύπαρξη διεπιστημονικής ομάδας (MDT) για τη λήψη αποφάσεων ενώ αποφεύγουν να κάνουν σαφή σύσταση για χειρουργική εκτομή. Ο EUS κατέχει κεντρική θέση, ενώ παράγοντες όπως Ca19-9 και ο ΣΔ αναγνωρίζονται ως σημαντικοί.

Κεφάλαιο 4– Συζήτηση

4.1 Ερμηνεία βασικών ευρημάτων

Η συγκριτική ανάλυση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών αναδεικνύει ένα σαφές μοτίβο: παρά τις επιμέρους διαφορές, όλες οι οδηγίες αναγνωρίζουν την πρόκληση της διαχείρισης των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος (PCNs) ως ένα πεδίο διαγνωστικής αβεβαιότητας, όπου η υπερθεραπεία ή η καθυστέρηση παρέμβασης ενέχουν εξίσου κινδύνους για τον ασθενή.

Κοινός παρονομαστής σε όλες τις οδηγίες αποτελεί η ανάγκη για:

- Πρώιμη ανίχνευση high-risk χαρακτηριστικών (π.χ. στερεά οζίδια, διάταση κύριου πόρου, ίκτερος)
- Αξιολόγηση του μεγέθους της κύστης ως σχετικού προγνωστικού δείκτη
- Εφαρμογή απεικονιστικής παρακολούθησης με MRI ή/και EUS
- Διάκριση μεταξύ χειρουργικά κατάλληλων και ακατάλληλων ασθενών
- Έμφαση στον ρόλο της πολυπαραγοντικής ομάδας (MDT) (στις AGA φαίνεται να εκλείπει)

Τα SCNs αντιμετωπίζονται ομόφωνα ως καλοήθεις νεοπλασματικές κύστεις, με χειρουργική ένδειξη μόνο σε περίπτωση συμπτωμάτων ή επιπλοκών.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ευρεία αποδοχή του EUS ως αναπόσπαστο εργαλείο για τη διαφοροδιάγνωση των PCN . Όλες οι οδηγίες αναγνωρίζουν τον EUS-FNA ως αναγκαίο βήμα σε περιπτώσεις ύποπτων ευρημάτων και διαγνωστικών αμφιβολιών καθώς ενισχύει τη διαγνωστική προσπέλαση με επιπλέον απεικονιστικές και κυτταρολογικές πληροφορίες.

Παρά τις διαφορές ως προς τον τρόπο προσέγγισης των απεικονιζόμενων κύστεων, είναι φανερό ότι οι σύγχρονες οδηγίες συγκλίνουν στην ανάγκη:

- για εξατομίκευση των αποφάσεων,
- για εμπειριστατωμένη αξιολόγηση της πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής της εκάστοτε κύστης,
- για ισχυρή τεκμηρίωση πριν την απόφαση για χειρουργική παρέμβαση ή επιτήρηση.

4.2 Αντιφάσεις και διαφοροποιήσεις μεταξύ των οδηγιών

Όπως προαναφέρθηκε λοιπόν, παρότι οι τέσσερις μεγάλες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των παγκρεατικών κύστεων έχουν ως κοινό γνώμονα την έγκαιρη αναγνώριση των βλαβών με κακόηθες δυναμικό, παρουσιάζουν αρκετές διαφορές ως προς τις συγκεκριμένες διαγνωστικές παραμέτρους, τα κριτήρια για χειρουργική εκτομή και τα πρωτόκολλα παρακολούθησης.

4.2.1 Όριο μεγέθους κύστης

Το μέγεθος της κύστης αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε όλες τις οδηγίες, ωστόσο το όριο επικινδυνότητας διαφέρει:

Οι Fukuoka 2017 θεωρούν τις κύστεις ≥ 3 cm ως worrisome feature και προτείνουν τη διενέργεια EUS.

Οι AGA 2015 υιοθετούν το ίδιο όριο (≥ 3 cm) (high risk feature), αλλά μόνο εάν αυτό συνυπάρχει με παρουσία συμπαγούς στοιχείου ή διατεταμένου MPD προτείνεται η διενέργεια EUS.

Αντίστοιχα, οι ACG κατατάσσουν τις κύστεις ≥ 3 cm σε κύστεις με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και γίνεται σύσταση για EUS/FNA.

Αντίθετα, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες ανεβάζουν το όριο σε ≥ 4 cm τόσο για τα BD-IPMN (ως σχετική ένδειξη για χειρουργείο) όσο και για τα MCN (ως απόλυτη ένδειξη για χειρουργείο).

Η διαφορά αυτή ως προς το cut-off point ενδέχεται να δημιουργήσει σύγχυση στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και επομένως κρίνεται αναγκαία η ύπαρξη κοινής γραμμής σε όλες τις οδηγίες.

4.2.2 Χρήση του EUS-FNA

Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS) έχει αναδειχθεί σε κρίσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση παγκρεατικών κύστεων, όχι μόνο λόγω της ακρίβειας στην απεικόνιση, αλλά και λόγω της δυνατότητας για FNA με κυτταρολογική και βιοχημική ανάλυση.

Οι οδηγίες αποκλίνουν σημαντικά ως προς πότε και πώς γίνεται η χρήση του EUS:

Οι Fukuoka προτείνουν διενέργεια EUS στην ύπαρξη ≥ 1 worrisome feature, επίσης EUS προτείνεται για την επιτήρηση κύστεων ≥ 2 cm.

Οι European το ενσωματώνουν ως βασικό εργαλείο για την επιτήρηση ασθενών με σχετικές ενδείξεις για χειρουργείο, ή χωρίς ενδείξεις.

Οι AGA περιορίζουν τη χρήση του μόνο σε ασθενείς με ≥ 2 "high-risk features"

Στις ACG, ο EUS έχει πρωταγωνιστικό ρόλο τόσο στη διερεύνηση κύστεων με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου όσο και στην επιτήρηση των κύστεων αυτών. Στις συγκεκριμένες οδηγίες, διενέργεια EUS προτείνεται και σε περιπτώσεις νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης ΣΔ.

Η διαφορά αυτή ενισχύει τη διάκριση ανάμεσα στις πιο επεμβατικές προσεγγίσεις (Fukuoka, European, ACG) και στις συντηρητικές/περιοριστικές (AGA).

4.2.3 Παράγοντες εκτός μορφολογίας – Ca19-9 και νέος ΣΔ

Οι Fukuoka, οι European και οι ACG αναγνωρίζουν τα αυξημένα επίπεδα Ca 19-9 ως παράγοντα που τροποποιεί τη στρατηγική:

Fukuoka: θεωρούν τα αυξημένα επίπεδα Ca19-9 ως 'worrisome feature' και έτσι προτείνουν τη διενέργεια EUS-FNA.

European: αυξημένη τιμή Ca19-9 θεωρείται σχετική ένδειξη για χειρουργείο σε BD-IPMN. Επίσης το Ca19-9 χρησιμοποιείται στην επιτήρηση ασθενών με σχετικές ενδείξεις για χειρουργείο, ή χωρίς ενδείξεις.

ACG: αυξημένη τιμή Ca19-9 εντάσσεται στα χαρακτηρισικά υψηλού κινδύνου για βλεννώδεις παγκρεατικές κύστεις. Επίσης λειτουργεί ως ‘red flag’ για εντατικότερη επιτήρηση των κύστεων.

Ομοίως, ο νέος ΣΔ αναφέρεται ως σχετικός προγνωστικός δείκτης μόνο στις European (ως σχετική ένδειξη για χειρουργείο) και στις ACG (ως ‘red flag’ για εντατικότερη επιτήρηση). Οι Fukuoka και οι AGA δεν τον ενσωματώνουν.

Αυτές οι διαφοροποιήσεις καταδεικνύουν την μονοδιάστατη προσέγγιση των AGA οδηγιών στην αξιολόγηση του κακοήθους δυναμικού των PCN.

4.2.4 Απόφαση για εκτομή

Οι Fukuoka ορίζουν απόλυτες ενδείξεις χειρουργείου τα high-risk stigmata καθώς και τη θετική κυτταρολογική εξέταση για HGD ή για IC έπειτα από διενέργεια EUS-FNA.

Οι AGA διατυπώνουν αυστηρή στάση ως προς την απόφαση εκτομής, μόνο αν το EUS αναδείξει θετική κυτταρολογική εξέταση για HGD ή για IC ή ύπαρξη συμπαγούς στοιχείου και διάταση του MPD.

Οι European προτείνουν χειρουργική εκτομή: σε MD-IPMN με cut-off poing $MPD \geq 5mm$, σε BD-IPMN αν ≥ 1 απόλυτες ενδείξεις για χειρουργείο ή αν υπάρχουν σχετικές ενδείξεις για χειρουργείο ανάλογα με το status του ασθενούς. Επίσης δίνουν σαφή κατεύθυνση για την εκτομή των MCN.

Οι ACG παραπέμπουν στην πολυπαραγοντική απόφαση για εκτομή μέσω MDT, χωρίς αυστηρή κατηγοριοποίηση.

Αυτό καθιστά τις ACG οδηγίες τις πιο ευέλικτες αλλά και κλινικά εξαρτώμενες οδηγίες, αφήνοντας μεγάλο περιθώριο κρίσης στους θεράποντες.

Η διαφορετική στάση των διεθνών οδηγιών απέναντι στην απόφαση για εκτομή παγκρεατικών κύστεων αποτυπώνεται και σε μία από τις ελάχιστα διαθέσιμες συγκριτικές αξιολογήσεις πραγματικών κλινικών δεδομένων.⁹ Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη, εφαρμόστηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της AGA, της IAP(2012) και των Ευρωπαϊκών οδηγιών (οι ACG δεν συμπεριλήφθηκαν λόγω της σύστασης τους για παραπομπή σε MDT και όχι για χειρουργική εκτομή) σε προεγχειρητικά δεδομένα 145 ασθενών με IPMN, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή με διαθέσιμη τελική ιστολογική διάγνωση. Στόχος της μελέτης ήταν να

εκτιμήσει, εκ των υστέρων, την ακρίβεια κάθε οδηγίας στον εντοπισμό προχωρημένης νεοπλασίας ή high-grade dysplasia, με χρήση των πραγματικών παθολογοανατομικών αποτελεσμάτων ως σημείο αναφοράς.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι οδηγίες της AGA είχαν χαμηλή ευαισθησία (27%) για ανίχνευση ασθενών με προχωρημένη νεοπλασία γεγονός που σημαίνει ότι σχεδόν 1 στις 4 περιπτώσεις προχωρημένης νεοπλασίας δεν θα είχαν ανιχνευθεί, αν εφαρμόζοταν αποκλειστικά αυτό το πρωτόκολλο. Αντίθετα, οι IAP και οι Ευρωπαϊκές οδηγίες παρουσίασαν θεαματικά υψηλότερη ευαισθησία (94% και 96%, αντίστοιχα) για ανίχνευση προχωρημένης νεοπλασίας. Ωστόσο οι ίδιες οδηγίες οδήγησαν σε περιττές χειρουργικές εκτομές στο 83% και 76% των ασθενών αντίστοιχα χωρίς προχωρημένη νεοπλασία ή HGD , έναντι 8,6% με τις AGA.

Η μελέτη αυτή αναδεικνύει το διαγνωστικό κενό μεταξύ των διαφορετικών οδηγιών, καταδεικνύοντας το δίλημμα μεταξύ διαγνωστικής επάρκειας και αποφυγής περιττής παρέμβασης. Ενισχύεται, έτσι, το επιχείρημα για τη διαμόρφωση ενοποιημένων, τεκμηριωμένων οδηγιών, στηριγμένων όχι μόνο σε συναίνεση ειδικών, αλλά και σε συγκριτικά αναδρομικά και προοπτικά δεδομένα.

4.3 Κλινικές επιπτώσεις των διαφορών

Η ύπαρξη διαφορετικών παραμέτρων στις κατευθυντήριες οδηγίες δημιουργεί διαγνωστικά και θεραπευτικά διλήμματα, γεγονός που αποτρέπει το σχεδιασμό του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου για τον κάθε ασθενή. Η επιλογή διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών, έτσι όπως είναι έως τώρα διαμορφωμένες, ενδέχεται να οδηγήσει σε εντελώς διαφορετικό θεραπευτικό σχεδιασμό (χειρουργική αντιμετώπιση ή εντατική επιτήρηση) και ως εκ τούτου διαφορετική έκβαση για τον ασθενή.

4.3.1 Η απουσία ταξινόμησης τύπων κύστεων στις ACG, AGA

Ένα χαρακτηριστικό των ACG και AGA είναι ότι δεν κάνουν σαφή ταξινόμηση των κύστεων σε IPMN, MCN κ.λπ. και προτιμούν να εστιάζουν στο προφίλ κινδύνου ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου.

Αυτό έχει δύο όψεις:

Από τη μία, απλοποιεί τη διαχείριση, εστιάζοντας σε μορφολογικά (τοιχωματικά οζίδια, διάταση MPD κλπ), βιοχημικά (Ca19-9) και κλινικά (ίκτηρος, ΣΔ) ευρήματα.

Από την άλλη, παρακάμπτεται η κλινική ερμηνεία της ιστολογίας, π.χ. το υψηλό κακόηθες δυναμικό των MD-IPMNs.

Η απουσία αυτής της διάκρισης μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερεκτίμηση χαμηλού κινδύνου βλαβών (π.χ. SCN), είτε σε υποεκτίμηση π.χ. προχωρημένων IPMNs, ειδικά όταν δεν αναγνωρίζεται ο τύπος (BD-IPMN vs MD-IPMN).

4.3.2 Πολιτισμικές και γεωγραφικές διαφορές στη φιλοσοφία των οδηγιών

Οι κατευθυντήριες οδηγίες θα μπορούσαν να ομαδοποιηθούν και ανάλογα τη γεωγραφική τους εντόπιση όσον αφορά στη φιλοσοφία τους για την αντιμετώπισή των PCN. Πιο συγκεκριμένα:

Οι Ιαπωνικές και Ευρωπαϊκές οδηγίες (Fukuoka, European) θεωρούνται περισσότερο πολυπαραγοντικές και τείνουν προς ριζικότερες αποφάσεις με πιο ενεργητική παρακολούθηση και πρόωμη παρέμβαση.

Αντίθετα, οι Αμερικανικές οδηγίες (AGA, ACG) τείνουν να είναι διστακτικότερες ως προς τη χειρουργική εκτομή θέτοντας περισσότερες παραμέτρους και προϋποθέσεις. Οι ACG τονίζουν την αναγκαιότητα ύπαρξης MDT πριν τη λήψη οποιασδήποτε απόφασης.

4.4 Περιορισμοί των υφιστάμενων οδηγιών και ανάγκες για ενοποίηση

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη διαχείριση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασιών, οι υφιστάμενες διεθνείς οδηγίες εξακολουθούν να παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς, οι οποίοι δημιουργούν ασάφεια στην κλινική πράξη και συχνά απαιτούν προσωπική ερμηνεία από τον θεράποντα ιατρό. Αυτοί οι περιορισμοί εντοπίζονται σε τέσσερις κύριους άξονες:

4.4.1 Έλλειψη ομοφωνίας ως προς κρίσιμες παραμέτρους

Οι οδηγίες διαφέρουν ουσιαδώς ως προς βασικές παραμέτρους, όπως:

- Το όριο μεγέθους κύστης που απαιτεί διερεύνηση ή παραπομπή για χειρουργείο (3 cm στις Fukuoka/AGA,/ACG - 4 cm στις European)
- Η ένταξη ή μη βιοδεικτών όπως ο CA 19-9 ή ο νέος σακχαρώδης διαβήτης
 - Πρακτικά δηλαδή η παρουσία τους είτε συνυπολογίζεται ως σχετική ένδειξη για χειρουργείο ή για εντατικοποίηση της επιτήρησης των PCN, είτε θεωρείται εντελώς αμελητέα, γεγονός που ενισχύει την διαπίστωση της μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των οδηγιών.
- Το διάστημα και η συχνότητα επιτήρησης και τα κριτήρια (αν υπάρχουν) για διακοπή της παρακολούθησης

Η ετερογένεια αυτή οδηγεί σε διαφορετικές αποφάσεις για τον ίδιο ασθενή, ανάλογα με το ποια οδηγία ακολουθείται, όπως επιβεβαιώθηκε και από τη συγκριτική αναδρομική μελέτη που παρουσιάστηκε νωρίτερα.⁹

4.4.2 Υψηλή ή χαμηλή ευαισθησία ανάλογα με τη φιλοσοφία της κάθε οδηγίας

Οι AGA οδηγίες, για παράδειγμα, προωθούν ένα υπερβολικά συντηρητικό μοντέλο, το οποίο, αν και μειώνει τα ποσοστά εκτομών χωρίς HGD ή IC, ενέχει τον κίνδυνο υποδιάγνωσης προχωρημένων βλαβών. Αντίθετα, οι Fukuoka και οι European επιτυγχάνουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση απειλητικών βλαβών, αλλά συνοδεύονται από αυξημένα ποσοστά περιττών επεμβάσεων.

Δεν υπάρχει, λοιπόν, σαφής συναίνεση ως προς το κατάλληλο διαγνωστικό ισοζύγιο — μεταξύ έγκαιρης διάγνωσης και αποφυγής υπερθεραπείας.

4.4.3 Έλλειψη προοπτικών μελετών για τη συστηματική καταγραφή και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Οι περισσότερες από τις υφιστάμενες οδηγίες στηρίζονται σε αναδρομικές αναλύσεις, παρατηρητικές σειρές περιστατικών ή συμφωνίες ομάδων ειδικών, με αποτέλεσμα να απουσιάζει η συστηματική, προοπτική επικύρωση των οδηγιών που προτείνουν. Η έλλειψη αυστηρών, τυχαιοποιημένων μελετών καθιστά δύσκολη την αξιόπιστη σύγκριση μεταξύ των διαγνωστικών στρατηγικών και την επιλογή της βέλτιστης προσέγγισης στην κλινική πράξη.

Μια από τις ελάχιστες προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν σχεδιαστεί για να συγκρίνουν άμεσα διαφορετικά μοντέλα παρακολούθησης είναι η EA21858, που διεξάγεται από τον όμιλο ECOG-ACRIN σε συνεργασία με το National Cancer Institute των Ηνωμένων Πολιτειών. Η μελέτη ξεκίνησε την προοπτική συλλογή δεδομένων τον Ιούνιο του 2020 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2029, με ενδιάμεση αξιολόγηση το 2027.

Στο πρωτόκολλο περιλαμβάνονται 4606 ασυμπτωματικοί ασθενείς με κυστικές αλλοιώσεις ≥ 1 cm, οι οποίοι τυχαιοποιούνται σε δύο σκέλη επιτήρησης:

- Εντατική παρακολούθηση βάσει των οδηγιών Fukuoka 2017
- Συντηρητική παρακολούθηση βάσει των οδηγιών AGA 2015

Ο κύριος στόχος της μελέτης είναι η σύγκριση των κλινικών εκβάσεων: επιθυμητές (HGD ή T1, N0 νεόπλασμα στο χειρουργείο ή καλοήθης νόσος χωρίς χειρουργείο) και μη επιθυμητές

(παγκρεατικός καρκίνος χωρίς χειρουργείο, μη εξαιρέσιμος παγκρεατικός καρκίνος στο χειρουργείο, καλοήθης νόσος στο χειρουργείο). Επιπλέον, προβλέπεται η συλλογή δεδομένων για δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως η ποιότητα ζωής, η χρήση πόρων υγείας, το κόστος κ.α.

Παρότι τα αποτελέσματα της EA2185 δεν είναι ακόμη διαθέσιμα, η μελέτη αναμένεται να συμβάλει στη διεξαγωγή εμπειριστατωμένων αποτελεσμάτων προσφέροντας δεδομένα που ενδεχομένως θα ενισχύσουν τη διαμόρφωση πιο τεκμηριωμένων και ενοποιημένων οδηγιών στο μέλλον.

4.4.4 Περιορισμένη ενσωμάτωση βιοδεικτών και μοριακής πληροφορίας

Παρά τη διαθεσιμότητα σύγχρονων εργαλείων, όπως:

- ο δείκτης CEA στο υγρό της κύστης
- η μοριακή ανάλυση KRAS/GNAS
- ή οι νέες μέθοδοι liquid biopsy

η πλειονότητα των οδηγιών δεν τα ενσωματώνει ουσιαστικά στη λήψη απόφασης.

Αυτή η απουσία ενσωμάτωσης βιολογικής πληροφορίας περιορίζει τη δυνατότητα πραγματικής εξατομίκευσης της παρακολούθησης και της θεραπείας.

4.4.5 Ανάγκη για ενοποιημένη, διαβαθμισμένη διεθνή οδηγία

Η συνύπαρξη πολλαπλών οδηγιών με διαφορετική φιλοσοφία για τις ίδιες οντότητες δημιουργεί σύγχυση στην εφαρμογή τους. Προτείνεται η ανάπτυξη ενός ενιαίου, πολυπαραγοντικού μοντέλου διαχείρισης των παγκρεατικών κύστεων το οποίο:

- θα συνδυάζει απεικονιστικά, βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά
- θα προσαρμόζεται στη χειρουργική καταλληλότητα και στη γενική κατάσταση του ασθενούς
- θα είναι βασισμένο σε τυχαιοποιημένες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες

Κρίνεται αναγκαίο να τονιστεί για ακόμα μια φορά η ανάγκη ολιστικής και εξατομικευμένης προσέγγισης των ασθενών, επομένως το ενιαίο πολυπαραγοντικό μοντέλο για το οποίο γίνεται λόγος θα πρέπει να ικανοποιεί τη συνθήκη αυτή.

4.5 Επίλογος – Κατευθύνσεις για το μέλλον

Η διαχείριση των επιθηλιακών κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος εξακολουθεί να αποτελεί ένα πολύπλοκο και αμφιλεγόμενο πεδίο της γαστρεντερολογίας και της χειρουργικής του παγκρέατος. Η παρούσα συγκριτική ανασκόπηση ανέδειξε ότι, παρά τη σημαντική πρόοδο στη διαγνωστική απεικόνιση, στον ενδοσκοπικό έλεγχο και τη βιοχημική/κυτταρολογική ανάλυση, οι διεθνείς οδηγίες διαφέρουν σημαντικά σε κρίσιμες παραμέτρους χωρίς να δίνουν τελικά μία σαφή κατεύθυνση στη λήψη αποφάσεων τόσο από τους θεράποντες όσο και από τους ασθενείς. Οι επιπτώσεις της ανομοιογένειας αυτής είναι σημαντικές, τόσο για την πρόωμη διάγνωση κακοήθειας, όσο και για την αποφυγή περιττών επεμβάσεων.

Παράλληλα, η απουσία τυχαιοποιημένων αναδρομικών και προοπτικών μελετών περιορίζει τη δυνατότητα σύγκρισης της κλινικής αποτελεσματικότητας των στρατηγικών αυτών και τη διεξαγωγή τεκμηριωμένων συμπερασμάτων ως προς την υπεροχή κάποιας εκ των οδηγιών.

Μελέτες όπως η EA2185, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορούν να προσφέρουν πολύτιμα δεδομένα για την αξιολόγηση της ισορροπίας κινδύνου-οφέλους μεταξύ εντατικής και συντηρητικής παρακολούθησης, και ακόμα να λειτουργήσουν ως σημείο εκκίνησης για μελλοντική ομοφωνία των οδηγιών.

Σε επίπεδο μελλοντικής κατεύθυνσης, τονίζεται η αναγκαιότητα για:

- Ανάπτυξη ενοποιημένων, συστηματοποιημένων οδηγιών που θα συνδυάζουν μορφολογικά, βιοχημικά και κλινικά δεδομένα
- Καθορισμό σαφών διαγνωστικών και θεραπευτικών ορίων, ανάλογα με τον τύπο κύστης, τον κίνδυνο εξαλλαγής και τη συνολική κατάσταση του ασθενούς που θα προσδίδουν έναν καθαρό και σαφή θεραπευτικό αλγόριθμο, χωρίς να υπάρχουν αμφιβολίες

Επιπλέον, η αξιοποίηση νέων τεχνολογιών όπως η τεχνητή νοημοσύνη, τα radiomics, το deep learning, τα radiogenomics κλπ θα μπορούσε στο μέλλον να συμβάλει στη βελτίωση της ακρίβειας της προγνωστικής αξιολόγησης, καθώς και στη βελτιστοποίηση των στρατηγικών θεραπείας και παρακολούθησης βάσει των εξατομικευμένων χαρακτηριστικών του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι μόνο μέσω της συστηματικής σύγκλισης της διεθνούς βιβλιογραφίας, της διεπιστημονικής συνεργασίας και της ενσωμάτωσης καινοτόμων εργαλείων πρόγνωσης, θα καταστεί εφικτή η πραγματικά εξατομικευμένη και τεκμηριωμένη προσέγγιση των παγκρεατικών κύστεων, με γνώμονα την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τη μακροπρόθεσμη πρόληψη του καρκίνου.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία κατέδειξε τις σημαντικές προκλήσεις που ανακύπτουν στη διαχείριση των κυστικών νεοπλασιών του παγκρέατος (PCNs), δίνοντας έμφαση στις διαφοροποιήσεις μεταξύ των βασικών διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπισή τους. Παρά την πρόοδο στην απεικόνιση, στις ενδοσκοπικές τεχνικές, καθώς και στη μοριακή διαγνωστική, η προσέγγιση αυτών των αλλοιώσεων παραμένει ετερογενής και ενίοτε διαφορούμενη.

Η συγκριτική ανάλυση των οδηγιών της IAP/Fukuoka, της AGA, των Ευρωπαϊκών Οδηγιών και της ACG ανέδειξε ουσιώδεις αποκλίσεις ως προς τα χαρακτηριστικά που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση ή θεραπευτική παρέμβαση. Ιδιαίτερα, παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις αναφορικά με:

- τη σημασία του μεγέθους της κύστης ως κριτήριο παρέμβασης,
- τη χρήση του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος με λήψη βιοψίας (EUS-FNA),
- τη στάθμιση βιοδεικτών όπως ο CA 19-9 και ο νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης,
- τον καθορισμό του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης,
- την ανάγκη εμπλοκής πολυπαραγοντικής διεπιστημονικής ομάδας (MDT).

Οι διαφορές αυτές ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανισομερείς κλινικές αποφάσεις και να επηρεάσουν τη θεραπευτική στρατηγική, δημιουργώντας τον κίνδυνο είτε υπερεκτίμησης είτε υποεκτίμησης της βλάβης. Αν και καθεμία από τις οδηγίες προσπαθεί να ισορροπήσει ανάμεσα στην ευαισθησία και την ειδικότητα, δεν υφίσταται ακόμη ενοποιημένο, τεκμηριωμένο πλαίσιο που να απαντά με σαφήνεια στα κλινικά διλήμματα της καθημερινής πρακτικής.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την ανάγκη για διεθνή ενοποίηση των κριτηρίων διαχείρισης των PCNs, με ενσωμάτωση τόσο των μορφολογικών όσο και των μοριακών και των κλινικών παραμέτρων. Τα ευρήματα υποστηρίζουν την κατεύθυνση προς μια πολυπαραγοντική,

εξατομικευμένη προσέγγιση που θα στηρίζεται σε υψηλής ποιότητας δεδομένα και συστηματικές προοπτικές και αναδρομικές συγκριτικές μελέτες.

Η υιοθέτηση εργαλείων τεχνητής νοημοσύνης και η ενσωμάτωση τεχνολογιών ακριβείας (π.χ. liquid biopsy, radiomics) αναμένεται να ενισχύσει τη διαγνωστική ακρίβεια και να προσφέρει ένα νέο πλαίσιο κλινικής λήψης αποφάσεων. Τελικά, η πρόκληση έγκειται στη μετατροπή της πληθώρας πληροφοριών σε αξιόπιστους και εφαρμόσιμους αλγορίθμους, οι οποίοι θα οδηγούν σε ασφαλείς, αποτελεσματικές και μακροπρόθεσμα ωφέλιμες παρεμβάσεις για τους ασθενείς με PCNs.

Κεφάλαιο 6: Σύνοψη Διατριβής

6.1 Επιστημονικό Πλαίσιο

Η αυξανόμενη ανίχνευση επιθηλιακών κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος (PCNs), σε συνδυασμό με την ενδεχόμενη κακοήγη εξαλλαγή ορισμένων εξ αυτών, έχει αναδείξει την ανάγκη αναθεώρησης της στρατηγικής διαχείρισής τους.⁹ Η ανίχνευση τους πραγματοποιείται συχνά τυχαία, μέσω απεικονιστικών εξετάσεων, καθιστώντας απαραίτητη την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών κινδύνου. Παρά τη γενικώς καλοήγη πορεία αρκετών κυστικών βλαβών, ορισμένοι τύποι κύστεων, όπως τα IPMNs, μπορεί να εξελιχθούν σε παγκρεατικό καρκίνο.⁵ Διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν διατυπωθεί και επιδιώκουν να καθοδηγήσουν την κλινική πράξη. Ωστόσο, οι εν λόγω οδηγίες διαφέρουν σημαντικά ως προς τα κριτήρια αξιολόγησης των κύστεων, τον τρόπο παρακολούθησης, τη χρήση απεικονιστικών και μοριακών εργαλείων, και τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χειρουργική αντιμετώπιση.⁹ Η ετερογένεια αυτή αντανακλά την έλλειψη ισχυρής και ενιαίας τεκμηρίωσης και καταδεικνύει την ανάγκη για τη δημιουργία ενοποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών.

6.2 Ερευνητική Προσέγγιση

Η παρούσα εργασία στηρίχθηκε σε συγκριτική ανάλυση τεσσάρων βασικών κατευθυντήριων οδηγιών: IAP/Fukuoka⁵, AGA¹², των Ευρωπαϊκών Οδηγιών⁶ και της ACG¹¹. Οι οδηγίες αυτές επιλέχθηκαν βάσει της συχνότητας χρήσης τους στην κλινική πρακτική, της επιστημονικής εγκυρότητας, και της χρονολογίας δημοσίευσής τους.

Η σύγκριση των οδηγιών πραγματοποιήθηκε ως προς διάφορες παραμέτρους όπως το μέγεθος της κύστης, η διάταση του MPD, το μέγεθος των τοιχωματικών οζιδίων κλπ καθώς και ως προς την απόφαση για χειρουργική εκτομή ή επιτήρηση της κύστης και είχε ως στόχο την ανάδειξη συγκλίσεων ή αποκλίσεων μεταξύ των οδηγιών.

6.3 Κύρια Συγκριτικά Ευρήματα

Η σύγκριση ανέδειξε ουσιώδεις διαφοροποιήσεις μεταξύ των οδηγιών αναφορικά με:

- τα κριτήρια μεγέθους κύστης που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση,
- τη χρήση ή μη ενδοσκοπικού υπερήχου με παρακέντηση (EUS/FNA),
- τη σημασία των βιοδεικτών όπως το Ca 19-9,
- τη διάρκεια παρακολούθησης, και τα κριτήρια παραπομπής σε χειρουργική εκτομή
- την ερμηνεία κλινικών παραμέτρων όπως ο νέος ΣΔ ή ο ίκτερος.

Οι Fukuoaka και οι Ευρωπαϊκές οδηγίες υιοθετούν επιθετικότερη στάση, με χαμηλότερο κατώφλι για περαιτέρω διερεύνηση και χειρουργική εκτομή, επιτυγχάνοντας υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση προκαρκινικών βλαβών⁹. Η AGA, αντιθέτως, εστιάζει στη μείωση των περιττών επεμβάσεων, περιορίζοντας τη χρήση του EUS μόνο σε κύστες με συγκεκριμένα, υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά⁴. Η ACG τονίζει την ανάγκη ύπαρξης MDT για τη λήψη ριζικών αποφάσεων.¹¹ Αναδεικνύεται λοιπόν η ετερογένεια στη φιλοσοφία κάθε κατευθυντήριας οδηγίας με αποτέλεσμα τη δημιουργία διαγνωστικών και θεραπευτικών διλημμάτων.

6.4 Μελλοντικές Προοπτικές

Οι τεχνολογικές εξελίξεις μπορούν να προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες για την βελτιστοποίηση του τρόπου διαχείρισης των PCNs. Η χρήση τεχνητής νοημοσύνης (AI), radiomics, αλγορίθμων μηχανικής μάθησης κλπ μπορεί να βελτιώσει την αναγνώριση χαρακτηριστικών αυξημένου κινδύνου σε απεικονιστικές εξετάσεις (MRI, EUS) και να ενισχύσει την προγνωστική ακρίβεια⁸.

Επιπλέον, η ενσωμάτωση πολυπαραγοντικών οδηγιών διαστρωμάτωσης κινδύνου που συνδυάζουν απεικονιστικά, κλινικά, βιοχημικά και μοριακά δεδομένα αναμένεται να αποτελέσει τον πυρήνα της μελλοντικής προσέγγισης. Είναι λοιπόν προφανές ότι η διεθνής συνεργασία για τη δημιουργία βάσεων δεδομένων υψηλής ποιότητας και η εφαρμογή πολυκεντρικών προοπτικών και αναδρομικών μελετών συνιστούν κεντρικές προτεραιότητες για την καθιέρωση ενοποιημένων οδηγιών.

6.5 Περιορισμοί της Μελέτης

Η παρούσα μελέτη φέρει ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τη μεθοδολογία και τη φύση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η σύνθεση των δεδομένων βασίστηκε κυρίως σε ποιοτική ανάλυση, χωρίς την εφαρμογή μετα-αναλυτικής μεθοδολογίας, λόγω της ετερογένειας των πρωτογενών μελετών και της έλλειψης στη βιβλιογραφία μετρήσιμων, συγκρίσιμων ποσοτικών δεδομένων. Επιπλέον, οι διαφορές στις παραμέτρους της κάθε οδηγίας περιόρισαν τη δυνατότητα εξαγωγής γενικευμένων συμπερασμάτων. Επίσης, ορισμένες από τις οδηγίες που εξετάστηκαν βασίζονται σε συναίνεση ειδικών και όχι σε τεκμηριωμένα προοπτικά δεδομένα. Παρ' όλα αυτά, οι περιορισμοί αυτοί δεν μειώνουν τη χρησιμότητα της εργασίας. Αντιθέτως, υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω επιστημονική ανάλυση και ανάπτυξη ενιαίων, τεκμηριωμένων και εξατομικευμένων κατευθυντήριων γραμμών.

Κεφάλαιο 7: Βιβλιογραφία

1. Yoon JG et al. Pancreatic cystic neoplasms: a review of current recommendations for surveillance and management. *Abdominal Radiology*. 2021;46:2746–2755. doi:10.1007/s00261-021-03030-x.
2. Hasan A, Visrodia K, Farrell JJ, Gonda TA. Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(31):4405–4413. doi:10.3748/wjg.v25.i31.4405.
3. Jabłońska B, Szmigiel P, Mrowiec S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Current diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(12):1880–1895. doi:10.4251/wjgo.v13.i12.1880.
- 4 van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):676-689. doi:10.1038/s41575-019-0195-x.
5. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738–753. doi:10.1016/j.pan.2017.08.008.
6. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789–804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027.
7. Kim JH, Kim JH, An J, Choi JS. Comparison with surgically resected mucinous cystic neoplasm of pancreas and branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasm considering clinico-radiological high-risk features: a reassessment of current guidelines. *Abdominal Radiology*. 2024;49(8):2746–2755. doi:10.1007/s00261-024-04364-y.
8. Weinberg DS, Gatsonis C, Zeh HJ, Carlos RC, O'Dwyer PJ. Comparing the clinical impact of pancreatic cyst surveillance programs: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (EA2185). *Contemporary Clinical Trials*. 2020;88:105885. doi:10.1016/j.cct.2019.105885.

9. van Huijgevoort NCM, Hoogenboom SAM, Lekkerkerker SJ, et al. Diagnostic accuracy of the AGA, IAP, and European guidelines for detecting advanced neoplasia in intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology*. 2023;23(1):1–11. doi:10.1016/j.pan.2023.01.002.
10. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, et al. Management of pancreatic cystic lesions. *Digestive Surgery*. 2019;36(2):123–133. doi:10.1159/000496509.
11. ACG
12. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):819-822. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.015.
13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975.
14. Ardeshtna DR, Cao T, Rodgers B, Onongaya C, Jones D, Chen W, Koay EJ, Krishna SG. Recent advances in the diagnostic evaluation of pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(6):624–638. doi:10.3748/wjg.v28.i6.624. PMID: 35317424; PMCID: PMC8900547.
15. Puşcaşu CI, Rimbaş M, Mateescu RB, Larghi A, Cauni V. Advances in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1779. doi:10.3390/diagnostics12081779.
16. Jones, M.J.; Buchanan, A.S.; Neal, C.P.; Dennison, A.R.; Metcalfe, M.S.; Garcea, G. Imaging of indeterminate pancreatic cystic lesions: A systematic review. *Pancreatology* 2013, 13, 436–442.
17. Jang, D.K.; Song, B.J.; Ryu, J.K.; Chung, K.H.; Lee, B.S.; Park, J.K.; Lee, S.H.; Kim, Y.-T.; Lee, J.Y. Preoperative diagnosis of pancreatic cystic lesions: The accuracy of endoscopic ultrasound and cross-sectional imaging. *Pancreas* 2015, 44, 1329–1333

18. McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13:48-57.
19. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2756-2766.
20. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 2011;3:92ra66.

