

## Поджелудочная железа

DOI: 10.16931/1995-5464.2015273-89

# Доброкачественные опухоли поджелудочной железы – ограниченные хирургические операции при кистозных и нейроэндокринных новообразованиях – пересмотр хирургических вмешательств

Бегер Ханс Г.<sup>1</sup>, Прокопчук Ольга<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр онкологической, эндокринной и малоинвазивной хирургии, Donauklinikum, Нойе-Ульм, Германия

<sup>2</sup> Хирургическое отделение Klinikum rechts der Isar, Технический университет Мюнхена, Германия

Перевод на русский язык – Егоров В.И.

**Введение.** К доброкачественным опухолям поджелудочной железы (ПЖ) могут быть отнесены внутрипротоковые папиллярно-муциновые опухоли, муциновые кистозные опухоли, серозная цистаденома, солидно-псевдопапиллярная опухоль и нейроэндокринные опухоли (НЭО), чаще всего инсулиномы. Эволюция таких органосберегающих вмешательств, как энуклеация, центральная резекция (ЦР) ПЖ и дуоденумсохраняющая тотальная или частичная резекция головки ПЖ (ДСРГПЖ), демонстрирует их эффективность при доброкачественных опухолях ПЖ.

**Цель.** Оценить возможности хирургического лечения доброкачественных опухолей ПЖ локальной резекцией, базируясь на существующих показаниях к оперативному лечению, анализе ранних послеоперационных осложнений и отдаленных результатов.

**Результаты.** Энуклеация опухоли рекомендуется для всех манифестных нейроэндокринных новообразований размером до 3 см при отсутствии контакта с протоком поджелудочной железы. Этот метод применялся в основном при НЭО и реже при кистозных опухолях. Порядка 20% энуклеаций выполнены минимально инвазивным доступом. Тяжелые хирургические послеоперационные осложнения, потребовавшие повторных вмешательств, отмечены в 11% наблюдений, панкреатическая фистула – в 33% наблюдений, госпитальная летальность составила менее 1%. Основными преимуществами энуклеаций являются низкий уровень послеоперационных осложнений и очень низкая госпитальная летальность. Две трети ЦР выполнены пациентам с манифестными кистозными опухолями и 1/3 – при НЭО. Высокая частота панкреатических фистул и тяжелых послеоперационных осложнений связана с обработкой проксимальной культи ПЖ. Госпитальная летальность 0,8% является преимуществом этой операции. ДСРГПЖ в 50% наблюдений применена в виде тотальной резекции головки с сегментарной резекцией перипапиллярной зоны двенадцатиперстной кишки и интрапанкреатической части общего желчного протока. У 2/3 этих больных были манифестные или бессимптомные кистозные опухоли и у 10% – НЭО. Основным преимуществом этих операций по сравнению с панкреатодуodenальной резекцией (ПДР) является сохранение в большей степени экзо- и эндокринной функций и госпитальная летальность менее 0,5%. Уровень доказательности для энуклеаций и ЦР низкий в связи с ретроспективной оценкой данных и отсутствием результатов контрольных исследований. Преимущества ДСРГПЖ перед ПДР были показаны результатами 9 проспективных контролируемых исследований, 3 исследований “случай–контроль” и двумя ретроспективными контролируемыми исследованиями.

**Заключение.** При использовании энуклеаций, ЦР, тотальных и частичных ДСРГПЖ отмечаются низкий уровень послеоперационных осложнений и очень низкая госпитальная летальность. Основным преимуществом ограниченных резекций является сохранение экзо- и эндокринной функций ПЖ и перипанкреатических тканей.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, кистозная опухоль, нейроэндокринная опухоль, энуклеация, резекция, осложнения, летальность.

## Benign Tumors of the Pancreas – Limited Local Surgical Treatment for Cystic Neoplasms and Neuroendocrine Tumors – an Overview

Beger Hans G.<sup>1</sup>, Prokopchuk Olga<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center of Oncologic, Endocrine and Minimal Invasive Surgery, Donauklinikum Neu-Ulm, Germany

<sup>2</sup> Surgical Clinic of Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany

**Background.** Benign tumors of the pancreas are intraductal papillary mucinous neoplasia, mucinous cystic neoplasia, serous cystic adenoma, solid pseudopapillary neoplasia and endocrine tumors, most frequently insulinomas.

The evolution of limited local surgical procedures for benign pancreatic lesions like enucleation (EN), pancreatic middle

segment resection (CP) and duodenum-preserving total or partial pancreatic head resection (DPPHRt/p) shifted options of surgical treatment to application of local techniques.

**Objectives.** Surgical treatment of benign cystic neoplasms and neuroendocrine tumors using local surgical extirpation techniques are evaluated based on present knowledge about indication to surgery, early postoperative complications and late outcome perspectives.

**Results.** Tumor enucleation is recommended for all symptomatic neuroendocrine adenomas of a size up to 3 cm and non-adherence to pancreatic main ducts. EN was applied predominantly for neuroendocrine tumors and less frequently for cystic neoplasms. About 20% of enucleations are performed as minimal invasive procedures. Surgery-related severe postoperative complications with the need of reintervention are observed in 11%, pancreatic fistula in 33%, but hospital mortality was below 1%. Major advantages of EN are low procedure-related early postoperative morbidity and a very low hospital mortality. CP is applied in two thirds for symptomatic cystic neoplasms and in one third for neuroendocrine tumors. The high level of pancreatic fistula and severe postoperative complications are associated with management of the proximal pancreatic stump. Hospital mortality of 0.8% is a benefit of this procedure. DPPHRt/p has been applied in about 50% as total pancreatic head resection with segment resection of the peripapillary duodenum and the intrapancreatic common bile duct. Two thirds of patients suffered symptomatic or asymptomatic cystic neoplasms and 10% neuroendocrine tumors. Major advantages of local pancreatic head resection compared to Whipple type pancreaticoduodenectomy are highly significant preservation of the exo- and endocrine functions and a low hospital mortality below 0.5%. The level of evidence for EN and CP is low, because of retrospective data evaluation and absence of results from controlled studies. For DPPHRt/p results of 9 prospective controlled studies, 3 case controlled studies and 2 retrospective controlled studies underline the advantages of DPPHRt/p compared to partial pancreaticoduodenectomy.

**Conclusion.** The application of tumor enucleation, pancreatic middle segment resection and duodenum-preserving total or partial pancreatic head resection are associated with low level of surgery-related early postoperative complications and a very low hospital mortality. The major advantages of the limited procedures are preservation of exo- and endocrine pancreatic functions and maintenance of peripancreatic GI-tract tissue.

**Key words:** pancreas, cystic neoplasia, neuroendocrine tumor, enucleation, resection, postoperative complication, hospital mortality.

## ● Введение

Кистозные опухоли поджелудочной железы (ПЖ) впервые гистологически были описаны в 1978 г. Compagno и Oertel [1], которые отделили серозные опухоли от муцинозных, а в 1989 г. было дано клинико-патологическое определение внутрипротоковых папиллярно-муцинозных опухолей (ВПМО) ПЖ [2]. Кистозные опухоли ПЖ встречаются достаточно часто: при компьютерной томографии (КТ) распространенность (prevalence) кистозных опухолей ПЖ составила 2,6%, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – 13,5%, при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) – 44,7% [3]. ВПМО и муцинозные кистозные опухоли (МКО) – кистозные опухоли, требующие особого внимания в связи с высоким риском их злокачественной трансформации [4], в отличие от серозной цистаденомы (СЦА) и солидно-псевдопапиллярной опухоли (СПО), риск малигнизации которых значительно меньше (табл. 1).

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) ПЖ достаточно редки – 2% всех опухолей ПЖ. Забо-

леваемость – 1–2 на 100 000 населения в год. Совершенствование изобразительных методов диагностики ведет к увеличению частоты случайного выявления таких опухолей. Панкрайтические НЭО могут быть функционирующими или нефункционирующими. В различных сериях наблюдений нефункционирующие НЭО вы-

**Таблица 1.** Добропачественные опухоли ПЖ: кистозные новообразования и НЭО

ВПМО	Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль
МКО	Муцинозная цистаденома
СЦА	Серозная цистаденома
СПО	Солидно-псевдопапиллярная опухоль
НЭО ПЖ	Нейроэндокринные опухоли ПЖ (70% – инсулинома, реже – гастринома, глюкагонома, ВИПома, АКТГ-продуцирующая опухоль)
	Протоковаяadenокарцинома с кистозной дегенерацией
	Ацинарноклеточная цистаденокарцинома
	Кистозная лимфангиома

**Бегер Ганс Г.** – MD, FACS (hon.), JSS (hon.), Центр онкологической, эндокринной и малоинвазивной хирургии, Donauklinikum, Нойе-Ульм, Германия. **Прокопчук Ольга** – MD, хирургическое отделение Klinikum rechts der Isar, Технический университет Мюнхена, Германия.

**Для корреспонденции:** Hans G. Beger – c/o Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany. Phone: +49-731-71576-101. Fax: +49-731-71576-255. Email: hans@beger-ulm.de

**Beger Hans G.** – MD, FACS (hon.), JSS (hon.), Department of General and Visceral Surgery, University of Ulm, Germany (1982-2001); Center of Oncologic, Endocrine and Minimal Invasive Surgery, Donauklinikum Neu-Ulm. **Prokopchuk Olga** – MD, Surgical Clinic of Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich.

**For correspondence:** Hans G. Beger – c/o Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany. Phone: +49-731-71576-101. Fax: +49-731-71576-255. Email: hans@beger-ulm.de

**Таблица 2.** Риск малигнизации кистозных опухолей ПЖ

Новообразование	Размер опухоли, см	Частота дисплазии высокой степени, %	Carcinoma <i>in situ</i> Инвазивная карцинома в удаленном препарате, %	Риск развития рака
СЦА	>4	5,1 [10]	≤1,2 [11]	1,2% / 5,1% [10, 12, 13]
ВПМО ППЖ	>3 [14]	57–62	43–45 [15]	63% / 5 лет [16]
ВПМО БВ	>5 [14]	11 [17]	15 [18, 19], 25 [13]	14% / 5 лет [16]
МКО	>4 [14], >3 [20]	13,4 [21, 22]	36 [22], 17,3 [21, 22]	<15% [15]
СПО	>4 [14, 23]	—	19,2 [14, 23]	—

*Примечание.* В квадратных скобках даны ссылки на источник в списке литературы.

являли в 15–53% наблюдений [5]. Аденомы считаются функционирующими при наличии клинических симптомов, вызванных гормональной гиперфункцией. Самые частые эндокринные опухоли – это инсулиномы, 5–10% из них злокачественные. Гастриномы составляют 30% всех злокачественных гормонально активных НЭО. Большинство ВИПом, соматостатином и глюкагоном – злокачественные опухоли (в 40–80% случаев). У 0,2–1% на 100 000 населения выявляют множественные эндокринные опухоли, чаще всего в виде синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН 1), синдрома von Hippel–Lindau (VHL) или нейрофиброматоза 1 типа (NF1). Классификация панкреатических НЭО в первую очередь базируется на определении числа митозов и индекса пролиферации Ki67 [6].

## 1. Внутрипротоковые папиллярно-муциновые опухоли

ВПМО преимущественно располагаются в головке ПЖ, их чаще выявляют у мужчин. МКО чаще локализуются в левых отделах железы и чаще выявляются у женщин. ВПМО разделяются на подтипы на основании гистоморфологии [7] и различий в экспрессии муцинов MUC 1, MUC 2 и MUC 5 AC [8].

В соответствии с локализацией опухоли ВПМО представляют гетерогенную группу новообразований и делятся на ВПМО протока поджелудочной железы (ППЖ), ВПМО боковых ветвей (ВПМО БВ) и смешанный (третий) тип, представляющий комбинацию двух первых. Гистологически эти опухоли подразделяются на тубулярные, гастроинтестинальные и билиопанкреатические типы, которые имеют различную частоту злокачественной трансформации, в том числе в инвазивную карциному. ВПМО ППЖ развивается в тканях ППЖ. Пациенты обычно мужчины, до 70% опухолей локализуется в головке ПЖ. До 50% опухолей протекают бессимптомно, но на момент диагностики карциному обнаруживают в 72% наблюдений [9]. Частота малигнизации ВПМО ППЖ и ВПМО БВ, по разным данным, составляет 35,7–72% и 6,3–51% соот-

ветственно (табл. 2). Согласно международным рекомендациям 2012 г., резекция должна быть методом выбора при ВПМО ППЖ во избежание развития карциномы из доброкачественной опухоли. Для ВПМО БВ существуют противоречия в показаниях к хирургическому лечению в связи с низким риском малигнизации [18, 19].

При хирургическом лечении ВПМО ППЖ пятилетняя выживаемость составляет порядка 90% при дисплазии низкой или средней степени, 45–55% – при инвазивной карциноме. Лучший прогноз отмечен у пациентов с коллоидной карциномой по сравнению с некишечным гистологическим типом рака [24]. При тубулярной карциноме, развивающейся из ВПМО ППЖ, отмечены самые низкие показатели общей и специфической выживаемости среди ВПМО [23, 25]. При минимально инвазивной внутрипротоковой папиллярно-муциновой карциноме, определяемой как опухоль с инвазией не более 5 мм ткани, пятилетняя выживаемость в 2 раза выше, чем при микроскопически выявляемой более значимой инвазии окружающих тканей [17] (табл. 3).

**ВПМО боковых ветвей.** Тактика при ВПМО БВ до сих пор противоречива в связи с низким риском малигнизации. Недавно опубликованные международные согласительные рекомендации [15, 29] определили критерии высокого риска для ВПМО БВ: наличие солидного компонента на КТ, расширение ППЖ >10 мм. Кроме того, были определены “тревожные” признаки, такие как размеры кисты >3 см, утолщение (усиление контрастирования) стенки кисты, ППЖ 5–9 мм, пристеночные узлы и резкие изменения диаметра ППЖ. Исследование большой когорты пациентов с ВПМО БВ показало, что уровень CA 19-9

**Таблица 3.** Развитие злокачественной ВПМО [16, 17, 26, 27]

Аденома → Дисплазия → Карцинома *in situ* → → Минимально инвазивный рак → → Advanced cancer 5–7 лет

Риск (фактический) после появления симптомов:  
 ВПМО ППЖ            2 года – 58%        5 лет – 63%  
 ВПМО БВ            2 года – 9%        5 лет – 15%

$>13$  U/ml может повышать риск малигнизации. Комбинация острого панкреатита в анамнезе, плазменный СА 19-9  $>13$  U/ml и наличие при-стеночного узла – полезные предиктивные кри-терии развития минимально инвазивной карци-номы, или ВПМО с тяжелой степенью дисплазии [30]. При наличии двух или трех факторов риска показана резекция ПЖ.

## 2. Муцинозная кистозная опухоль (муцинозная цистаденома)

МКО определяют как опухоли с муцин-проду-цирующим цилиндрическим эпителием. Чаще всего опухоли развиваются в теле и хвосте ПЖ у женщин в пременопаузе. Гистологически они четко отделены от окружающих тканей, выстланы цилиндрическим эпителием, окруженным овари-оподобной стромой. Независимо от степени диф-ференцировки эпителия МКО классифицируют как предраковое заболевание. Обычно эти опухо-ли не связаны с протоковой системой, хотя такие наблюдения описаны. Согласно классификации ВОЗ [31], МКО с низкой степенью дисплазии имеют тенденцию к прогрессированию дисплазии и развитию инвазивной карциномы. Инвазивная карцинома, развивающаяся из муци-нозной цистаденомы (МЦА), обычно тубулярно-го типа, хотя иногда обнаруживают коллоидный рак. Согласно международным рекомендациям, МЦА необходимо удалять у всех пациентов, спо-собных перенести операцию. В удаленных пре-паратах низкая степень дисплазии была выявлена в 31–72% наблюдений, а высокая – в 3,9–14,4%, нередко сочетаясь с инвазивной карциномой. Прогноз после удаления неинвазивной МЦА от-личный, в то время как при инвазивной цистаде-нокарциноме пятитилетняя выживаемость после резекции R0 составляет только 33–56% [32–35].

## 3. Серозная цистаденома

СЦА составляет 10–15% всех кистозных опухо-лей ПЖ и 1–2% всех опухолей ПЖ. Опухоль четко отграничена, заполнена серозной жидкостью, не содержащей слизь, и выстлана кубиче-ским или уплощенным эпителием. СЦА – обыч-но многополостные опухоли, состоящие из не-больших кист в тонкой капсуле, диаметром не-сколько миллиметров (микрокистозные СЦА). Некоторые кисты могут быть больших размеров (макрокистозный тип). Порядка  $\frac{1}{3}$  СЦА нахо-дятся в головке ПЖ,  $\frac{2}{3}$  – в дистальных отделах, и чаще опухоль возникает у женщин среднего возраста. Симптомы обычно неспецифические, боль в животе – самый частый симптом, обычно при больших опухолях. Часто протекают бессим-птомно и выявляются случайно. Риск малигниза-ции очень низкий – 3–5% [10, 12, 13]. Долго-временные наблюдения установили среднюю скорость роста СЦА – всего лишь 6 мм в год [15].

**Солидно-псевдопапиллярные опухоли.** СПО – это редкие опухоли, составляющие 1–3% всех опухолей ПЖ и 10–15% кистозных опухолей ПЖ. Первое описание было сделано Franz в 1959 г. [36]. Опухоль характеризуется однородными клетками с оvoidными ядрами и эозинофильными гранула-ми, организованными в слои с псевдопапилляр-ной архитектурой. СПО обычно выявляют у жен-щин в репродуктивном периоде. Около 30–40% развиваются в головке и 60–70% – в левой полу-вине ПЖ. Опухоль четко отделена от окружаю-щих тканей и окружена фиброзной псевдокапсу-лой. Длительное время опухоль может оставаться доброкачественной. На момент операции в 20% наблюдений определяется инвазивная карцино-ма, нередко с метастазами в лимфоузлы и печень. Пациенты, оперированные на стадии доброкаче-ственной опухоли, излечиваются. В целом более 90% больных живут более 5 лет [37, 38]. Общая смертность при СПО составляет 2%, частота ре-цидива после операции – 10–15%.

**Нейроэндокринные опухоли.** НЭО составляют 10% доброкачественных опухолей ПЖ. Они бы-вают гормонально активными или неактивными (нефункционирующими) и развиваются из островковой паренхимы, составляющей 2–10% ткани ПЖ. В отличие от гормонально активных нефункционирующие НЭО ПЖ проявляются поздно и в основном неспецифическими призна-ками. Диагноз и локализацию этих опухолей у большинства больных устанавливают вполне определенно с помощью комплекса методов: КТ, МРТ, эндо-УЗИ, исследованием гормонального профиля периферической крови, сцинтиграфией рецепторов соматостатина и ПЭТ/КТ. Мульти-фокальность характерна для НЭО при наслед-ственных синдромах, подобных МЭН 1. Исполь-зование чувствительных методов диагностики по-зволяет выявить НЭО менее 1 см при отсутствии симптомов. До 70% всех НЭО представлены ин-сулиномами, которые почти всегда гормонально активны. 90% инсулином доброкачественны, не-зависимо от выраженности клинических симпто-мов. 30–50% всех НЭО гормонально неактивны. Все гастропанкреатические НЭО считаются по-тенциально злокачественными [5, 6, 41]. Риск малигнизации этих опухолей размерами  $<2$  см при низком уровне пролиферации и показателях индекса Ki67/MIB 1  $<3\%$  низкий, что обусловли-вает доброкачественное течение. В то же время считают, что высокодифференцированные НЭО ПЖ, имеющие высокий индекс пролиферации Ki67/MIB 1 – 2–20%, имеют достаточно высокий риск малигнизации [7, 39]. Абсолютное большин-ство гастрином, глюкагоном, ВИПом и АКТГ-про-дуктирующих НЭО являются злокачественны-ми на момент диагностики. Низкодифференци-рованные нейроэндокринные раки составляют 6–7% НЭО [6, 40–42].

## Показания к удалению кистозных опухолей

Согласно согласительным международным рекомендациям 2006 и 2012 гг., пациентам с манифестными или бессимптомными ВПМО ПЖ оперативное лечение показано в любом случае, если они способны перенести операцию [15, 29]. При ВПМО БВ размерами более 4–5 см или при зафиксированном росте кистозной опухоли и появлении признаков малигнизации рекомендуется перейти от наблюдения к оперативному лечению. Наличие или появление пристеночных узлов, расширение ППЖ >5 мм, утолщение стенки кисты являются признаками злокачественной трансформации и показанием к удалению. При бессимптомных ВПМО БВ размером меньше 3 см рекомендовано наблюдение [43]. Размер опухоли, тем не менее, может быть обманчивым критерием для наблюдения. Недавно для большой серии ВПМО БВ было показано развитие рака в 17% опухолей размером менее 2 см [44] (табл. 4). Синхронную или метахронную мультифокальность выявляют в 28% наблюдений ВПМО [30, 45]. Для принятия решения об операции при МЦА пограничным размером опухоли считают 5 см. При размерах СЦА не более 4 см показано наблюдение с ежегодным контролем. При СПО хирургическое лечение показано всем пациентам в связи с невозможностью исключить инвазивный рак, который выявляют у 25% оперированных больных.

## Показания к хирургическому лечению НЭО ПЖ

Хирургическое лечение показано пациентам со спорадическими клинически активными эндокринными опухолями, в то время как для больных с нефункционирующими НЭО ПЖ размером менее 1 см предусмотрена программа наблюдения [39]. Нужно иметь в виду, что при патоморфологическом исследовании в НЭО ПЖ иногда выявляются кистозные изменения, кальцификаты и внутриопухолевые кровоизлияния. Основными критериями для принятия решения о тактике считаются клинические симптомы, размер опухоли больше 2 см и повышенный уровень клеточной пролиферации [5, 40]. Опухоли меньше 2 см с низким пролиферативным индексом обычно ведут себя как доброкачественные, в то время как НЭО ПЖ со степе-

**Таблица 4.** Клинические признаки малигнизации ВПМО

- Желтуха
- Опухолевые клетки в панкреатическом соке
- Впервые выявленный диабет [15]
- Расширение ППЖ >1 см (>6 мм) [15]
- Размер опухоли >2 см (>3 см) [15]
- Размер пристеночного узла >0,5 см [15]
- РЭА > 110 mg/ml в кистозной жидкости

нью клеточной дифференцировки G2 и пролиферативным индексом Ki67/MIB1 >3 – 20% считаются злокачественными, равно как и НЭО ПЖ >2 см с дифференцировкой G1 без признаков инвазии в сосуды. При НЭО ПЖ <2 см с дифференцировкой G2 и индексом Ki67/MIB1 >20% отмечена высокая вероятность развития нейроэндокринного рака [39]. Спорадические гастриномы, глюкагономы и ВИПомы ПЖ в 50–80% наблюдений оказываются злокачественными, и удаление опухолей следует рекомендовать всегда, независимо от их размеров [46, 47].

## Варианты хирургического лечения

Стандартным методом хирургического лечения доброкачественных кистозных и эндокринных опухолей является их удаление в пределах здоровых тканей (табл. 5). При опухолях головки ПЖ выполняют операцию Kausch–Whipple (панкреатодуоденальную резекцию – ПДР), а при опухолях тела и хвоста в большинстве наблюдений выполняют дистальную резекцию ПЖ с сохранением селезенки. Однако эти вмешательства связаны с удалением значительного объема нормальной ткани ПЖ, сопровождаются высоким уровнем осложнений и существенным риском смерти. Даже в центрах с большим потоком больных госпитальная летальность после ПДР достигает 4–7% в больших сериях. Отдаленными осложнениями ПДР являются нарастание экзокринной недостаточности, нарушение метаболизма глюкозы и развитие инсулинзависимого диабета у 20% больных [48, 49]. Эпизоды холангита после ПДР возникают в отдаленном периоде значительно чаще, чем об этом думали раньше. Значительное число больных страдают постоянными нарушениями метаболизма глюкозы после дистальных резекций ПЖ. Не менее 50% этих операций сопровождается спленэктомией.

**Таблица 5.** Виды операций при доброкачественных кистозных новообразованиях и НЭО

### Ограниченные резекции ПЖ

- энуклеация опухоли
- центральная резекция ПЖ
- полная или частичная резекция головки ПЖ с сохранением ДПК

### Существующие стандартные операции при доброкачественных опухолях ПЖ

- Левосторонняя резекция с (без) сохранением селезенки
- ПДР / ПДР с сохранением привратника
- Тотальная дуоденопанкреатэктомия с (без) сохранением селезенки

**Таблица 6.** Показания к ограниченным вмешательствам при доброкачественных опухолях: результаты систематического обзора [49]

Оперативное вмешательство	Сообщения	Число наблюдений, абс.	Число наблюдений, размер опухоли, см	Кистозные опухоли, число наблюдений, абс. (%) Пациенты, n/N	НЭО ПЖ, число наблюдений, абс. (%)	Другие, абс. (%)
Энуклеация 1991–2013	25	838	702 $2,4 \pm 0,83$	162/788 20,6%	575/788 73%	51/788 6,4%
Центральная резекция ПЖ 1992–2013	38	912	550 $2,9 \pm 0,98$	566/899 63,0%	240/773 31,0%	57/774 7,4%
ДСРГПЖ 1997–2014	23	431	156 $3,1 \pm 0,75$	300/431 69,6%	44/431 10,2%	87/431 20,2%

Развитие миниинвазивной хирургии не так давно привело к появлению методов ограниченных резекций ПЖ, хотя этот метод не является в настоящее время стандартным для лечения доброкачественных кистозных новообразований. По сравнению с ПДР и левосторонней резекцией ПЖ энуклеация опухоли, центральная резекция (ЦР) ПЖ и местное удаление опухоли головки ПЖ тотальной и частичной резекцией головки ПЖ позволяют добиться радикализма при низком уровне осложнений и сохранении экзо- и эндокринной функций железы (табл. 6).

### Ограничения операций на ПЖ при удалении доброкачественных опухолей

**Энуклеация опухоли** чаще применяется при НЭО. У 21% из 838 больных, которым была выполнена энуклеация с 1993 по 2013 г., были выявлены кистозные опухоли, у 73% – НЭО ПЖ. 60% аденона располагались в головке и перешейке, 40% – в теле и хвосте ПЖ. Частота послеоперационных осложнений составила 41%, из которых только 10% были тяжелыми. Преимуществом энуклеации, помимо сохранения ткани ПЖ, является возможность применения лапароскопической техники. Миниинвазивная техника при энуклеации была использована в 22% наблюде-

ний. Госпитальная летальность составила 0,95%. В большинстве стационаров, включенных в эту серию, для определения локализации опухоли и ее отношения к ППЖ до энуклеации применялось интраоперационное УЗИ. Энуклеация сопровождается высоким риском развития панкреатической фистулы, она развилась у 37% пациентов, при этом типы В и С отмечены в 16% наблюдений. Ограничениями для энуклеации являются размер опухоли и ее близость к ППЖ [50, 51]. Для профилактики послеоперационной панкреатической фистулы размер удаляемой опухоли не должен превышать 3 см [52, 53] (табл. 7).

**Центральная резекция ПЖ** использовалась для лечения 63% кистозных опухолей и 31% НЭО. При ЦР образуется два поперечных среза ПЖ. Удаление кистозных опухолей размером 5–6 см в большинстве ситуаций сопровождается их отделением от селезеночных сосудов. При этом ткани вокруг ВПМО и МЦА часто воспалены, и это воспаление нередко распространяется на стенки селезеночных сосудов. Циркулярное вовлечение сосудов в опухоль сопровождается более высоким риском кровопотери во время операции и кровотечения после операции. Частота тяжелых послеоперационных осложнений составила 18%, общая частота образования фистул вследствие

**Таблица 7.** Частота панкреатических свищей после ограниченных резекций ПЖ по поводу доброкачественных кистозных опухолей и НЭО [49]

Оперативное вмешательство	Тип свища	Число наблюдений, абс.	Частота развития фистул, %	Статистическая значимость
Энуклеация	Всего*	298/811*	Всего 36,7	Энуклеация и ЦР $p = 0,504$
	Фистула А	166/811	20,5	Энуклеация и ДСРГПЖ $p < 0,001$
ЦР ПЖ	В + С	132/811	16,3	
	Всего	321/912 *	Всего 35,2	ЦР и ДСРГПЖ $p < 0,001$
ДСРГПЖ	Фистула А	102/480	21,3	
	В + С	116/499	23,2	
	Всего	83/412*	Всего 20,1%	ДСРГПЖ и энуклеация $p < 0,001$
	Фистула А	45/412	10,9	
	В + С	38/412	9,2	

*Примечание.* \* – частота послеоперационных свищей показана для 811, 499 и 412 пациентов после энуклеации, ЦР и ДСРГПЖ соответственно.

**Таблица 8.** Характеристика существующих ограниченных оперативных вмешательств при кистозных опухолях и НЭО (World J. Surgery. 2015 [49])

Оперативное вмешательство	Показания	Частота послеоперационных осложнений, %	Уровень доказательности
Энуклеация	Доброподобные кистозные опухоли, удаленные от ППЖ, размером <2 см, любой локализации в ПЖ, НЭО <3 см	Фистула В+С ~16% Ранние осложнения >40% Релапаротомия 5% Повторная госпитализация >7% Госпитальная летальность <1%	3 проспективных исследования 12 ретроспективных исследований <b>Уровень доказательности С</b>
ДСРГПЖ	Доброподобные кистозные опухоли >3–4 см в головке ПЖ, монофокальные ВПМО, МЦА, СЦА, СППО, рак <i>in situ</i> , НЭО >4 см, инсулинома	Госпитальная летальность 0,6% Непосредственные осложнения >30% Релапаротомия <7% Панкреатический свищ В+С 9% Сохранение экзо- и эндокринной функций	8 проспективных контролируемых исследований 3 исследования “случай–контроль” 3 ретроспективных исследования <b>Уровень доказательности В</b>
Центральная резекция	Доброподобные кистозные опухоли >4–5 см в теле или хвосте, НЭО тела или хвоста >2–4 см	Панкреатический свищ В+С >30% Непосредственные осложнения >40% Тяжелые послеоперационные осложнения >12% Релапаротомия ~<7% Госпитальная летальность 0,8%	1 проспективное контролируемое исследование 23 ретроспективных исследования <b>Уровень доказательности С</b>

обработки срезов ПЖ – 35%, 23% из них – типы В и С (см. табл. 7). Хвост или тело ПЖ соединяется с кишкой или желудком, но ключевым моментом ЦР является обработка проксимальной культи ПЖ, которая может быть закрыта степлером либо использованием U-образных швов с изолированным прошиванием ППЖ [54–56]. Однако простое закрытие культи скорее способствует, чем препятствует образованию фистулы, перипанкреатических скоплений и абсцессов. Тем не менее госпитальная летальность составила всего 0,8%. После расширенных центральных резекций удаление больших панкреатических сегментов в отдаленном периоде приводило к эндокринной недостаточности в 12% наблюдений [57, 58] (табл. 8).

### Резекция головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки

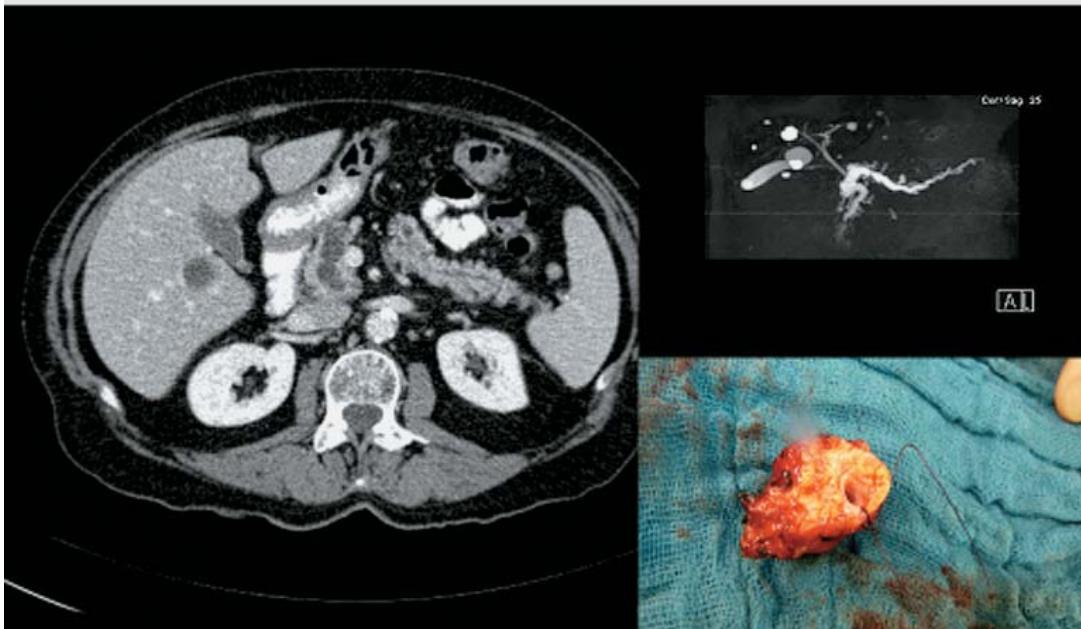
Для лечения доброкачественных образований головки ПЖ дуоденальносохраняющая резекция головки ПЖ (ДСРГПЖ) была использована между 1986 и 1994 гг. [59–62]. По расположению опухоли и ее размеру определяли объем резекции головки. До настоящего времени общий хирургический опыт применения ДСРГПЖ для лечения опухолей невелик. Тотальная ДСРГПЖ была применена 75% больных с дополнительной резекцией перипапиллярного сегмента двенадцатиперстной кишки (ДПК) и резекцией панкреатического сегмента общего желчного протока (ОЖП) или с сохранением целостности обеих структур. В 70% наблюдений ДСРГПЖ была использована для лечения кистозных опухолей и в 10% – НЭО. Частота серьезных послеопера-

ционных осложнений составила 12%, частота релапаротомии – 2,4%, панкреатических фистул – 20%, из них типы В и С – 9%. Госпитальная летальность составила 0,46%. Техника тотальной ДСРГПЖ с отсечением головки ПЖ от ДПК, с сохранением задней поджелудочно-двенадцатиперстной аркады, образованной ветвями желудочно-двенадцатиперстной артерии и нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии, подробно описана. Основным достоинством ДСРГПЖ является максимально возможное сохранение экзо- и эндокринной функций по сравнению с дооперационным уровнем [63–69]. Согласно проспективным контролируемым исследованиям, сравнивающим ДСРГПЖ с ПДР, метаболические функции сохраняются значительно лучше после ДСРГПЖ. Дополнительным преимуществом этой операции является сохранение в зависимости от ситуации перешейка железы, крючковидного отростка или дорсально-го участка головки, а также сохранение желудка.

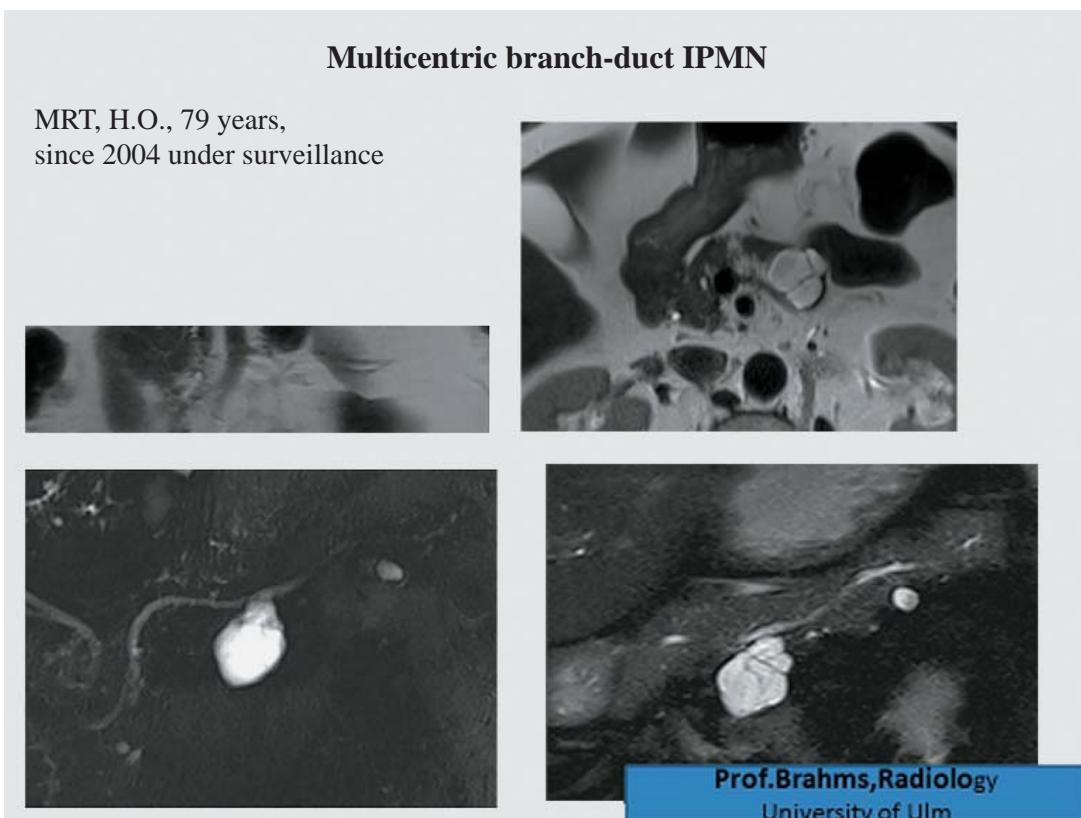
### ● Заключение

Доброподобные кистозные опухоли НЭО – частые новообразования ПЖ. Риск малигнизации является важным показанием к хирургическому лечению ВПМО. Пациенты с МЦА, СПО и НЭО ПЖ >2 см являются кандидатами на операцию. Такие органосберегающие операции, как энуклеация опухоли, ЦР и ДСРГПЖ, позволяют в значительной степени сохранить экзо- и эндокринную функции железы, другие ткани и органы желудочно-кишечного тракта при низкой частоте осложнений и очень низком уровне госпитальной летальности.

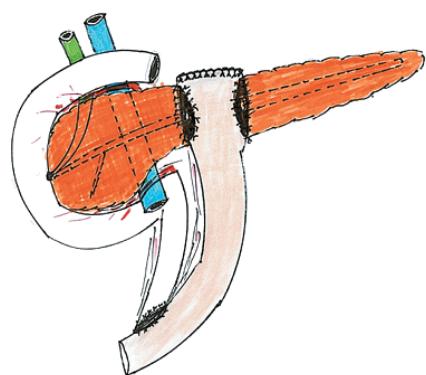
**IPMN, fortgeschrittenes Karzinom:  
Kopf/Körper des Pankreas, pT2, No, mo, Vo, g2, Ro;  
I, G, geb. 5/1944**



**Рис. 1.** ВПМО в головке ПЖ с внутрикистозным пристеночным злокачественным опухолевым узлом (pT2).  
**Fig. 1.** Multislice CT: IPMN lesion in the pancreatic head with intracystic mural cancerous lesion (pT2).

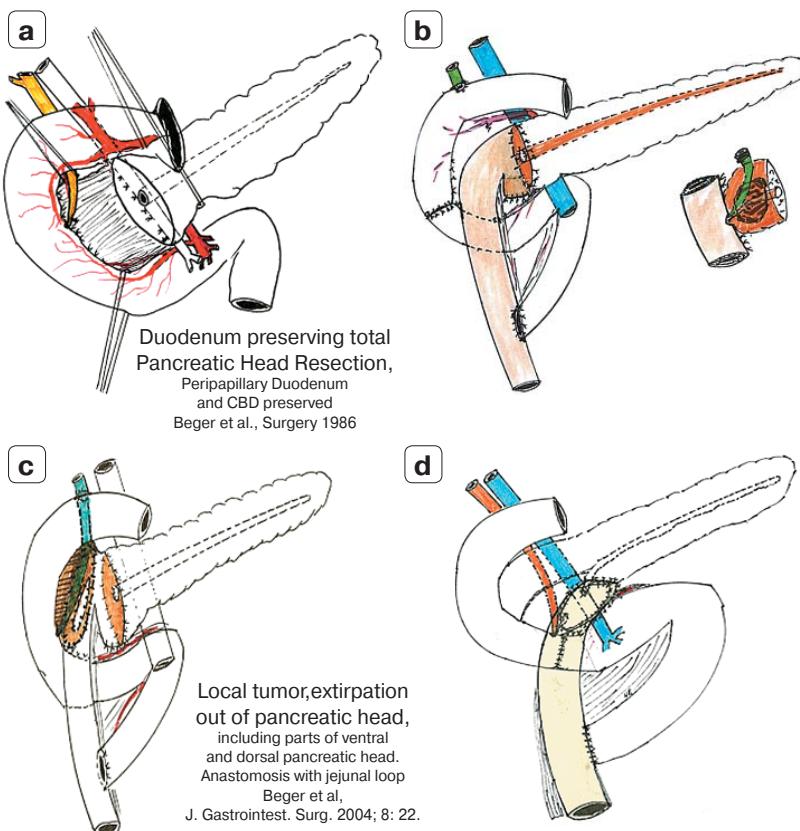


**Рис. 2.** Мультифокальная ВПМО в теле и хвосте ПЖ.  
**Fig. 2.** Multifocal IPMN lesion in the body and tail of the pancreas.



**Рис. 3.** Центральная резекция ПЖ по поводу кистозной опухоли тела ПЖ с двумя анастомозами.

**Fig. 3.** Pancreatic middle segment resection for a cystic neoplasm in the body of the tail with 2 anastomoses.



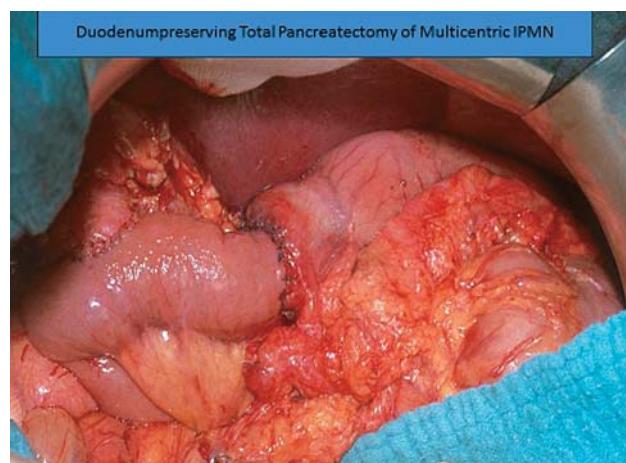
**Рис. 4.** Резекция головки ПЖ. а – тотальная резекция головки ПЖ с сохранением ДПК и ОЖП; б – тотальная резекция головки ПЖ с сегментарной резекцией перипапиллярной части ДПК и ОЖП; в – (частичная) резекция головки ПЖ по поводу доброкачественной опухоли с анастомозом на выключенной кишечной петле; г – резекция ПЖ по поводу доброкачественной кистозной опухоли крючковидного отростка с использованием выключенной кишечной петли.

**Fig. 4.** Pancreatic head resection: a –total pancreatic head resection, but preserving duodenum and common bile duct, b – total pancreatic head resection with segment resection of peripapillary duodenum and intrapancreatic common bile duct, c – partial pancreatic head resection of a benign tumor with anastomosis of excluded jejunal loop, d – resection of benign cystic neoplasm in the uncinate process, reconstruction with jejunal loop.



**Рис. 5.** Макрофото. Злокачественная инсулинома после ДСРГПЖ с сегментарной резекцией перипапиллярной ДПК и ОЖП.

**Fig. 5.** Duodenum-preserving pancreatic head resection with segment resection of the peripapillary duodenum and intrapancreatic common bile duct for malignant insulinoma. Operative specimen with malignant insulinoma.



**Рис. 6.** Интраоперационное фото. Вид реконструкции после дуоденопанкреатэктомии с сегментарной резекцией ДПК и сохранением селезенки.

**Fig. 6.** Situs after reconstruction of total pancreatectomy with segment resection of the duodenum and spleen preservation.

## ● Introduction

Cystic neoplastic lesions of the pancreas, first histologically identified 1978 by Compagno and Oertel [1], who separated mucinous cystic neoplasms from serous cystic adenomas and 1989 by a clinico-pathologic definition of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [2], are detected frequently. Applying multislice CT, the prevalence of cystic neoplasms of the pancreas was 2.6%, MRI 13.5% and MRCP 44.7% [3]. Intraductal mucinous neoplasia (IPMN) and mucinous cystic neoplasia (MCN) are the most challenging pancreatic benign tumors, because they inherit a high risk for malignant transformation [4]. Serous cyst adenoma (SCA) and solid pseudopapillary neoplasia (SPN) have a much lower risk of malignancy (Table 1).

Pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) are relatively rare tumors, accounting for 2% of all pancreatic neoplasms and affecting 1 to 2 individuals per 100,000 population per year. With improving imaging technologies, more cases are found as incidentalomas. Endocrine tumors involving the pancreas may be either functioning or non-functioning. Non-functioning endocrine tumors are reported in 15% to 53% of clinical series [5]. Adenomas are classified as functioning, when patients suffer clinical symptoms due to hormonal hyperfunction. The most frequent endocrine tumors are insulinomas; 5 to 10% of them are islet cell cancers. Gastrinomas are 30 % of all malignant hormone active neuroendocrine tumors. Most of the vipomas, somatostatinomas and glucagonomas are in 40 to 80% malignant lesions. 0.2 to 1% of 100,000 individuals p.a. suffer multiple endocrine tumors, most frequently identified as multiple endocrine neoplasia (MEN 1) syndrome, Hibbel-Lindau syndrome (VHL) or neurofibromatosis type 1 (NF1). The grading of PanNETs is based on calculations of counting mitoses and by Ki67 labelling index [6].

### 1. Intraductal papillary mucinous neoplasia

IPMN are predominantly located in the pancreatic head and more frequently found in male patients, whereas MCN are located in the left pancreas and frequently found in female patients. IPMN are classified into subtypes based on the histomorphology [7]. The subtypes show additionally

**Table 1.** Cystic Neoplasia and Neuroendocrine Tumors of the Pancreas

IPMN	Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia
MCN	Mucinous Cystic Neoplasia
SCA	Serous Cyst Adenoma
SPN	Solid Pseudopapillary Adenoma
PanNETs	Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia (70 % insulinoma; rare: gastrinoma, glucagonoma, vipoma, ACTHoma)
	Ductal adenocarcinoma with cystic degeneration
	Acinar cell cystadenocarcinoma
	Cystic lymphangioma

different mucin expression patterns MUC 1, MUC 2 and MUC 5 AC [8].

In terms of the origin of the lesion, IPMN represents a heterogeneous group of neoplasms. The classification into main duct (MD-IPMN) and branch duct IPMN (BD-IPMN) remains challenging since an additional subgroup referred as mixed type includes either combination of main duct and branch duct neoplasia. Histologically, a subclassification in tubular, gastrointestinal and biliopancreatic type has been established. The histologic subtypes have different rates of developing malignant transformation towards invasive cancer. MD-IPMN originate in tissue of the main pancreatic duct. Patients are predominantly male; up to 70% involve the head of the pancreas. Up to 50% of the patients are asymptomatic; however, malignancy has developed by the time of diagnosis in up to 72% [9]. The reported rates of malignancy of MD- and BD-IPMN range from 35.7–72% and 6.3–51% respectively (Table 2). According to international guidelines published 2012, resection should be the treatment of choice for all surgical fit patients suffering MD-IPMN to avoid development of an invasive carcinoma from the primary benign lesion. However, the need for surgical resection in patients with BD-IPMN is controversial because of the lower rate of malignancy [18, 19].

Surgical treatment of MD-IPMN effects a 5-year overall survival of above 90 % in cases with low and intermediate grade dysplasia and between 45 and 55% for advanced cancer. In terms of the histological subtype, patients with colloid carcinoma have a better prognosis than the non-intestinal cancers [24].

**Table 2.** Cystic Neoplasm of the Pancreas. Risk of Malignant Transformation

	Tumor Size Borderline	High Grade Dysplasia	Carcinoma <i>in situ</i> Invasive Carcinoma in op specimens	Risk of cancer
SCA	>4 cm	5.1% [10]	<1.2% [11]	1.2% / 5.1% [10, 12, 13]
IPMN-MD	>3 cm [14]	57–62%	43–45% [15]	63% / 5 years [16]
IPMN-BD	>5 cm [14]	11% [17]	15% [18,19], 25%[13]	14% / 5 Years [16]
MCN	>4 cm [14], >3 cm [20]	13.4% [21, 22]	36%[22], 17.3%[21, 22]	<15% [15]
SPN	>4 cm [14, 23]		19.2% [14, 23]	—

**Table 3.** IPMN – Adenom-Carcinom Sequence [16, 17, 26, 27]

Adenom → Dysplasia → Carcinoma *in situ* 5–7 years → → Minimal invasive → Advanced cancer

Risk (actual) since beginning of symptoms:

MD-IPMN:	2 years – 58%	5 years – 63%
BD-IPMN:	2 years – 9%	5 years – 15%

Tubular carcinoma arising from IPMN with predominant involvement of the main pancreatic duct have the worst overall and disease specific survival [23, 24]. Minimally invasive carcinoma, defined as invasion less than 5 mm, represent a special feature of the IPMN. Minimal invasive IPMN carcinoma have a 5-year survival rate twice that of carcinoma with microscopic massive invasion in surrounding tissues [17] (Table 3).

**Branch Duct IPMN.** For branch duct IPMN controversial positions are published due to the lower rate of malignancy. The international consensus guidelines, recently published [15, 29] defined high-risk criteria for branch duct IPMN: presence of solid components in CT and main pancreatic duct dilation > 10 mm. Furthermore, a status of worrisome features has been established as cyst > 3 cm, thickening/enhancing cyst wall, MPD 5–9 mm, mural nodules and abrupt changes in the MPD caliber. Investigation of a large cohort group with branch duct IPMN revealed a CA 19-9 cutoff level of > 13 U/ml as a sign of risk for malignant transformation. The combination of history of acute pancreatitis, serum CA 19-9 level > 13 U/ml and the presence of mural nodules are useful criteria for predicting minimal invasive carcinoma, respectively high-grade dysplasia IPMN [30]. Surgical resection should be considered, when a patient with branch duct IPMN presents with two of these three factors.

## 2. Mucinous Cystic Neoplasia

MCNs are defined as tumors with mucin producing columnar epithelium occurring preferentially in the body and tail of the pancreas in pre-menopausal women. MCNs are histologically defined as well-demarcated cysts lined up by a mucin producing columnar epithelium surrounded by ovarian type stroma. Regardless of the epithelial differentiation, mucinous cystic neoplasia are classified as precancerous lesion. MCNs do not generally communicate with the pancreatic ducts, although duct connections of the lesion are observed. According to the current World Health Organization classification [31] low-grade MCNs are generally regarded to be at risk for progression to higher grade adenoma and to invasive carcinoma. Invasive carcinoma deriving from mucinous cyst adenoma are usually from a tubular type, however, colloid carcinoma are reported to derive sometimes from MCNs. According to international guidelines, MCNs should be operated if the patient is fit for surgery. In operative

specimens low-grade dysplasia has been found in 31–72% and high-grade dysplasia in 3.9–14.4%, frequently in association with an invasive carcinoma. The prognosis of patients after complete resection of a non-invasive MCN is excellent. However, the 5-year survival rate for invasive carcinoma after R0 resection is still only 33–56% [32–35].

## 3. Serous Cyst Adenomas

Serous cyst adenomas constitute 10–15% of all cystic masses of the pancreas and 1–2% of pancreatic neoplasms. The cysts are well loculated, filled with mucine-free serous fluid and are surrounded by cuboidal or flattened epithelium. SCNs are usually multi-lobular cystic tumors consisting of small cysts, some millimeters in diameter (microcystic type) and show a thin capsule, well demarcated from pancreatic tissue. Some of the cysts are large, (macro cystic type). The cysts are located in about 1/3 in the pancreatic head and 2/3 in body and tail. The neoplasm shows a predilection of the middle-aged women. Symptoms are frequently nonspecific, abdominal pain is the most common clinical compliance. However, many of the lesions are asymptomatic, detected by chance. The risk of malignancy is with 3–5% very low [10, 12, 13]. Large serous cyst adenomas are more likely to be symptomatic. Long-term observation of serous cyst adenomas have revealed a median growth rate of only 0.6 cm per year [15].

## Solid Pseudopapillary Neoplasia

Solid pseudopapillary adenomas (SPN) of the pancreas are rare tumors, representing 1–3% of all pancreatic tumors and 10–15% of cystic tumors of the pancreas. Franz published the first description of SPN in 1959 [36]. The neoplasm is characterized by uniform cells with ovoid nuclei and eosinophilic granules arranged in sheets with pseudopapillary architecture. SPNs predominantly affect female patients during their reproductive phase. About 30–40% of SPN develop in the head and 60–70% in the left pancreas. The tumor appears demarcated from the pancreatic tissue, surrounded by a fibrous pseudocapsule. It exhibits a relatively indolent biological behavior with a favorable long-term prognosis. At the time of surgical treatment, about 20% are in the stage of an advanced pancreatic cancer, frequently with metastases in lymph nodes and liver. The overall mortality of solid pseudopapillary tumors is about 2%; the recurrence rate after surgery 10–15%. Patients, who are surgically treated in status of a benign lesion, are cured; > 90% survive after 5 years [37, 38].

## Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PanNETs)

PanNETs are 10% of all benign tumorous lesions of the pancreas. They develop hormonal active or inactive – from cellular compartments of islet cell

parenchyma which constitutes 2–10% of the pancreatic tissue. In contrast to hormonal active PanNETs, functional inactive tumors produce late in the course clinical signs, which are mostly unspecific. Apart from well-established radiological investigations and EUS, measurement of specific hormones in the peripheral blood, somatostatin receptors scintigraphy and PET are diagnostic measures, which establish in most patients a diagnosis of type and location of the tumor respectively. Multifocality of PanNETs is well known, particularly in cases of hereditary syndromes like MEN1. The use of highly sensitive imaging techniques for diagnosis enables an identification of endocrine tumors below 1 cm in an asymptomatic stage. Up to 70% of all PanNETs are insulinoma, which most frequently show functional activity. 90% of insulinoma are benign, independently of the degree of clinical symptoms. Usually 30–50% of all PanNETs are functional inactive. All gastropancreatic neuroendocrine tumors are considered potentially malignant [5, 6, 39]. The risk of malignancy of tumors less than 2 cm in size, which show low degree of proliferation and have a tumor marker Ki67/MIB 1 positivity index of < 3 %, have a benign clinical course. PanNETs, which are histologically well differentiated, but associated with a Ki67/MIB 1 positivity index between 2 and 20 % are considered to have a distinctly higher risk for malignancy [7, 39]. The vast majority of gastrinoma, glucagonoma, vipoma and ACTH PanNETs are malignant. 6–7% of all PanNETs are low differentiated neuroendocrine cancers [6, 40–42].

### **Indication to surgical extirpation of cystic neoplasms**

Patients suffering symptomatic or asymptomatic main duct IPMN should have operative treatment in any case, when they are surgically fit according to consensus guidelines of international experts, published in 2006 and 2012 [15, 29]. For branch duct IPMN with tumor size above 4–5 cm or showing growth of the neoplasm and developing signs of malignancy, a change from surveillance to surgery is recommended. The development or presence of mural nodules, a pancreatic main duct dilation above 5 to 9 mm and wall thickening are signs of a malignant transformation and indicators to surgical extirpation. Tumor size is discussed as being a misleading criteria for surveillance, as it was recently documented in a large series of BD-IPMN, which showed in 17 % cancerous lesions in tumors below 2 cm [44] (Table 4). Multifocality, respectively the incidence of synchronous and metachronous multifocal IPMN are observed in up to 28% of IPMN [30, 45]. Surveillance of asymptomatic BD-IPMN is recommended for tumors up to a size of 3 cm [43]. In terms of decision-making to operate for MCNs the borderline tumor size is considered to be 5 cm. Observation of asymptomatic SCA is recom-

**Table 4.** IPMT – Clinical Signs for Malignant Tumor of Cystic Neoplasm

- Jaundice
- Malignant cells in juice
- New onset of diabetes mellitus [15]
- PMD: Duct dilatation > 1 cm (>6 mm) [15]
- TM size > 2 cm (>3 cm) [15]
- Mural nodule size > 0.5 cm [15]
- CEA > 110 mg/ml in fluid of cyst.

mended for tumor size of up to 4 cm by yearly investigations. For SCN, surgical treatment has been established for all patients, after diagnosis because of the risk of overlooking an invasive cancer, which is undocumented in up to 25% of all resected patients.

### **Indication to surgical treatments of PanNETs**

Candidates for surgical treatment are patients with sporadic endocrine tumors, which are clinically active lesions. A surveillance program is recommended for patients with asymptomatic PanNETs below size of 1 cm [39]. Pathomorphologically, PanNETs demonstrate occasionally cystic changes, calcifications and intralesional bleeding. The most important criteria for decision-making are clinical symptoms, tumor size above 2 cm and an increased level of cell proliferation [5, 40]. Tumorous lesions below 2 cm in diameter, which have a low proliferation index, are mostly of benign nature; but endocrine neoplasms exhibiting a cell grading G2 and a proliferation index Ki67/MIB1 > 3–20% are considered to be a malignant process, as it is for PanNETs of tumor size > 2 cm, G1 cell grading and no signs of angioinvasion. PanNETs < 2 cm, which have histological grading G2 and Ki67/MIB1 index > 20%, have a high probability to develop a neuroendocrine cancer [39]. Irrespective of tumor size, sporadic gastrinoma, glucagonoma and vipoma of the pancreas are considered a malignant lesion in about 50–80%. Surgery is recommended in any tumor size of these rare endocrine neoplasms [46, 47].

### **Options for surgical treatment**

Standard surgical treatment for benign cystic neoplasm and endocrine tumors of the pancreas are worldwide oncologic multiorgan resections for tumors (Table 5). For lesions in the pancreatic head, a Kausch–Whipple type resection and for tumors in body and tail of the pancreas, a spleen preserving pancreatic left resection is established in most surgical institutions worldwide. However, major surgical procedures are burdened with additional sacrifice of normal functional pancreatic and extrapancreatic tissues and a considerable high level of severe postoperative complications with a substantial risk of mortality. Even in high volume centers, hospital mortality has been reported between 4 and 7% in large series after a Kausch–Whipple resection. In the

**Table 5.** Options for Surgical Treatment of Benign Cystic and Neuro-Endocrine Neoplasm of the Pancreas**Limited surgical tumour extirpation**

- Enucleation
- Pancreatic middle segment resection (central pancreatectomy)
- Duodenum-preserving total/partial pancreatic head resection

**Presently standard procedures for benign TM's**

- Pancreatic left resection ± splenpreservation
- Kausch-Whipple resection / Pylorus-preserving (Total duodeno-pancreatectomy ± spleenpreservation)

late outcome after a Whipple-type resection, procedure-related late morbidity show an increase in exocrine insufficiency, a dysfunction of the glucose metabolism, respective new onset of insulin dependent diabetes mellitus in about 20% [48, 49]. Episodes of cholangitis in the long-term course after duodenopancreatectomy are more frequent than thought. Pancreatic left resection for benign tumors of the body and tail of the pancreas is performed in about 50% with additional splenectomy and a higher percentage of patients suffer permanent dysfunctions of glucose metabolism.

The recent evolution of limited surgical procedures established local resective techniques. However, local tumor extirpation is not yet used as standard surgical treatment for benign pancreatic neoplasms. Tumor enucleation, pancreatic middle segment resection and local extirpation of tumors in the pancreatic head applying duodenum-preserving total or partial pancreatic head resection, have the potential of a local tumor extirpation, associated with a low procedure-related postoperative morbidity and preservation of the exo- and endocrine pancreatic functions, compared to preoperative status, respectively to results after Kausch-Whipple resection for head tumor and compared to pancreatic left resection (Table 6).

**Limitations of local surgical procedures for extirpation of benign tumors**

**Tumor enucleation** is applied more frequently for endocrine tumors. 21% of 838 patients, who had

enucleation between 1993 and 2013, suffered cystic neoplasms and 73% pancreatic neuroendocrine tumors; 60% of adenomas were located in the head and neck and 40% in the body and tail of the pancreas. The overall postoperative morbidity was 41%; however, about 10% suffered severe complications. Minimal invasive enucleation technique has been applied in 22% of patients. The in-hospital mortality was 0.95%. The institutions of most of the reported series applied intraoperative ultrasonography detection of the tumor and during enucleation, controlling the proximity to the pancreatic main duct. 37% of the patients developed postoperative pancreatic fistula. Apart from the minimal tissue trauma of the pancreas, an additional benefit of enucleation is the use of laparoscopic techniques. The major risk of tumor enucleation of benign tumors is the frequent development of pancreatic fistula. Severe type of pancreatic fistula type B and C has been observed in 16%. The limitation of the use of enucleation is the size of the lesion and tumor proximity to the pancreatic main duct. In case of tumor wall adherence to the pancreatic main duct, injuring of the duct by the enucleation technique increases the risk for pancreatic fistula [50, 51]. To avoid pancreatic fistula caused by enucleation technique, tumor size above 3 cm in diameter is a limiting criteria [52, 53] (Table 7).

**Pancreatic middle segment resection** is applied in 63% for cystic neoplasms and in 31% for pancreatic neuroendocrine tumors. Pancreatic middle segment resection effects two resection surfaces of the pancreatic body. Resecting a cystic neoplasm of size 5–6 cm requires in most cases additional tumor dissection close to walls of the splenic vessels. IPMN and MCN tumors are surrounded by a wall of inflammatory tissue, which frequently extends to the wall of the splenic vein or artery. Tumor encasement of vessels is associated with a higher risk of blood loss during surgery and in the early or late postoperative course. The frequency of severe postoperative complications of 18% and a total fistula rate of 35%, of them 23% fistula grade B and C, are sequelae of the management of the pancreatic stumps (Table 7). The crucial point of CP is the surgical handling of the

**Table 6.** Patient Populations, Tumor Size and Pathology, Indications to Enucleation, Central Pancreatectomy and Duodenum-Preserving Total/PartialPancreatic Head Resection [49]

	Analysed Reports	Patients N	Patients (N) TM-size, cm (mean $\pm$ SD)	Cystic Neoplasm Patients n/N	Neuroendocrine TM's Patients n/N	Others Patients n/N
Enucleation 1991–2013	25	838	702 $2.4 \pm 0.83$ cm	162/788 20.6%	575/788 73%	51/788 6.4%
Central Pancreatectomy 1992–2013	38	912	550 $2.9 \pm 0.98$ cm	566/899 63.0%	240/773 31.0%	57/774 7.4%
Duodenum- preserving Total Head Resection 1997–2014	23	431	156 $3.1 \pm 0.75$ cm	300/431 69.6%	44/431 10.2%	87/431 20.2%

**Table 7.** Pancreatic fistula after limited surgical procedures for benign pancreatic cystic neoplasm and neuro-endocrine tumors [49]

	POPF	Patients n/N	Fistula rate	Significance Total fistula rate	
Enucleation (EN)	Total*	298/811*	Total 36.7	EN v. CP	$p = 0.504$
	Fistula			EN v. DPPHR	$p < 0.001$
	A	166/811	20.5		
	B + C	132/811	16.3		
Central Pancreatectomy (CP)	Total	321/912 *	Total 35.2	CP v.DPPHR	$p < 0.001$
	Fistula				
	A	102/480	21.3		
	B + C	116/499	23.2		
ДСРГПЖ	Total	83/412*	Total 20.1%	DPPHR v. EN	$p < 0.001$
	Fistula				
	A	45/412	10.9		
	B + C	38/412	9.2		

\* POPF graduation reported for 811, 499 and 412 patients after EN, CP and DPPHRt/p respectively

**Table 8.** Cystic and Endocrine Neoplasms – Procedure Related Indications for Local Extirpation (Data: World J. Surgery. 2015 [49])

	Indications	Postoperative Morbidity	Clinical Evidence
Enucleation	Benign cystic tumor < 2–4 cm, remote from PMD any location in the pancreas, neuroendocrine tumor < 3 cm	fistula rate B+C ~16% early postop. morbidity >40% reoperation rate 5% rehospitalisation >7% hospital mortality <1%	3 prospective trials 12 retrospective institutional studies <b>Evidence Grade C</b>
Duodenum-preserving total/partial head resection	Benign cystic neoplasm > 3–4 cm, location pancreatic head, monofocal lesions: IPMN, MCN, SCA, SPNs carcinoma in situ neuroendocrine tumor > 4 cm Insulinoma	hospital mortality 0.6% early postop. morbidity > 30% reoperation rate < 7% fistula rate B+C 9% preservation of exocrine and endocrine functions	8 prospective controlled trials 3 case controlled trials 3 retrospective studies <b>Evidence Grade B</b>
Pancreatic Middle Segment Resection	Benign cystic tumor > 4–5 cm in body and/or tail, neuroendocrine tumor body/tail > 2–4 cm	fistula rate B+C early postop. morbidity > 40% severe postop. complications >12% reoperation rate ~<7% hospital mortality 0.8%	> 30% 1 prospective controlled trial 23 retrospective institutional studies <b>Evidence Grade C</b>

proximal pancreatic stump. Whereas the pancreatic tail is anastomosed by pancreaticojejunostomosis or more elegantly by pancreaticogastrostomosis, the proximal pancreatic stump is mostly handled by simple closure using mechanical devices or by U-suturing of the tissue with isolated closure of the pancreatic main duct [55–56]. However, simple closure causes rather than prevents local complications like fistula or peripancreatic fluid collections and abscesses as well. However, the hospital mortality was with 0.8% very low. After extended middle segment resection of a large pancreatic segment, endocrine insufficiency in the long-term outcome was observed in up to 12% [57, 58] (Table 8).

### Duodenum-preserving total and partial pancreatic head resection

For benign tumors of the pancreatic head, a total or partial pancreatic head resection has been introduced in clinical practice between 1986 and 1994 [59–62]. The location of the tumor within the pancreatic head and the size of the lesion determine the application of a partial or total head resection. Up

to present times, the overall surgical experience using duodenum-preserving total pancreatic head resection is limited. A total pancreatic head resection are performed in 75% of the patients either with additional resection of the peripapillary segment of the duodenum and resection of the intrapancreatic segment of the common bile duct or preservation of duodenum and common bile duct. In 70%, a DPPHRt/p applied for cystic neoplasms and in 10% for neuroendocrine tumors. In the postoperative course, severe morbidity occurred in 12%. The frequency of reoperation was 2.4%, of pancreatic fistula 20%, of them grade B and C 9%, and of hospital mortality 0.46%. Surgical techniques of total pancreatic head resection with dissection of the pancreatic head from peripapillary duodenum and preservation of the posterior pancreaticoduodenal arcades, deriving from the gastroduodenal artery, respectively inferior pancreaticoduodenal artery, are well established. A major advantage of DPPHRt/p is preservation of exo- and endocrine functions compared to the preoperative level [63–69]. In prospective controlled trials, comparing duodenum-

preserving total head resection with the Kausch-Whipple pancreaticoduodenectomy, the metabolic functions after DPPHRT were significantly better preserved. An additional advantage of this technique is tailoring the partial head resection maintaining neck of the pancreas or uncinate process or parts of the dorsal pancreatic head segment and preservation of the stomach.

## ● Summary

Benign cystic neoplasms and neuroendocrine tumors of the pancreas are frequently found. The risk

of malignant transformation is a substantial indicator for surgical treatment of IPMN. Patients suffering MCN, SPN and neuroendocrine tumors of the pancreas > 2 cm are candidates for surgery. Tumor enucleation, pancreatic middle segment resection and duodenum-preserving total or partial resection of the pancreatic head are local extirpation techniques of tumors, which provide major advantages in terms of maintenance of the exo- und endocrine pancreatic functions, preservation of GI-tract tissue and low level of surgery related postoperative complications and a very low hospital mortality.

## ● Список литературы / References

1. Compagno J., Oertel J.E. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy. *Am. J. Clin. Pathology*. 1978; 69 (6): 573–580.
2. Ohshik Murakami Y., Takekashi T. et al. For cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog. Dig. Endosc.* 1982; 20: 348–351.
3. Brambs H.J., Juchems M. Radiologische Diagnostik zysstischer Pankreastumores. *Viszeralmedizin*. 2011; 27: 205–213.
4. Megibow A.J., Lombardo F.P., Guarise A., Carbognin G., Scholes J., Rofsky N.M., Macari M., Balthazar E.J., Procacci C. Cystic masses: Cross-sectional imaging observations and serial follow up. *Abdom. Imaging*. 2001; 26 (6): 640–642.
5. Dralle H., Krohn S.L., Karges W., Boehm B.O., Brauckhoff M., Gimm O. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J. Surgery*. 2004; 28 (12): 1248–1260.
6. Kunz P.L., Reidy-Lagunes D., Anthony L.B., Bertino E.M., Brendtro K., Chan J.A., Chen H., Jensen R.T., Kim M.K., Klimstra D.S., Kulke M.H., Liu E.H., Metz D.C., Phan A.T., Sippel R.S., Strosberg J.R., Yao J.C. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumours. *Pancreas*. 2013; 42 (4): 557–577.  
doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.
7. Ban S., Naitoh J., Mino-Knudson M., Sakurai T., Kuroda M., Koyama I., Lauwers G.Y., Shimizu M. Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas: its histologic differences between two major types. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (12): 1561–1569.
8. Adsay N.V., Marati K., Audea A., Sarkar F., Hruban R.H., Wilentz R.E., Goggins M., Iacobuzio-Donahue C., Longnecker D.S., Klimstra D.S. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Modern Pathol.* 2002; 15 (10): 1087–1095.
9. Marchegiani G., Mino-Knudson M., Sahora K., Morales-Oyarvide V., Thayer S., Ferrone C., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Fernández-del Castillo C. IPMN involving the main pancreatic duct: Biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Ann. Surg.* 2014; 261 (5): 976–983.  
doi: 10.1097/SLA.0000000000000813.
10. Formentini A., Birk D., Siech M., Beger H.G. et al. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas and serous cystadenoma associated with ductal pancreatic adenocarcinoma. *HPB Surg.* 2000; 2: 41–45.
11. Kimura W., Moriya T., Hanada K., Abe H., Yanagisawa A., Fukushima N., Ohike N., Shimizu M., Hatori T., Fujita N., Maguchi H., Shimizu Y., Yamao K., Sasaki T., Naito Y., Tanno S., Tobita K., Tanaka M. Multicenter study of serous cystic neoplasms of the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2012; 41 (3): 380–387. doi: 10.1097/MPA.0b013e31822a27db.
12. Khasab M.A., Shin E.J., Amateau S., Canto M.I., Hruban R.H., Fishman E.K., Cameron J.L., Edil B.H., Wolfgang C.L., Schulick R.D., Giday S. Tumor size and location correlate with behaviour of pancreatic serous cystic neoplasm. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (8): 1521–1526.  
doi: 10.1038/ajg.2011.117.
13. Tseng J.F., Warshaw A.L., Sahani V., Lauwers G.Y., Rattner D.W., Fernandez-del Castillo C. Serous cystadenoma of the pancreas: Tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ass. Surg.* 2005; 242 (3): 413–419.
14. Morikawa I., Onogawa T., Maeda S., Takadate T., Shirasaki K., Yoshida H., Ishida K., Motoi F., Naitoh T., Rikiyama T., Katayose Y., Egawa S., Unno M. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: an 18-year experience at a single Japanese Institution. *Surg. Today*. 2012; 43 (1): 26–32.  
doi: 10.1007/s\_00595\_012-0345-z.
15. Tanaka M., Fernandez-del Castillo C., Adsay V., Chari S., Falconi M., Jang J.Y., Kimura W., Levy P., Pitman M.B., Schmidt C.M., Shimizu M., Wolfgang C.L., Yamaguchi K., Yamao K. International consensus guidelines 2012 for management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012; 12 (3): 183–197. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
16. Levy P., Jouannad V., O'Toole D., Couvelard A., Vullierme M.P., Palazzo L., Aubert A., Ponsot P., Sauvanet A., Maire F., Hentic O., Hammel P., Ruszniewski P. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (4): 460–468.
17. Sohn T.A., Yeo C.H., Cameron J.L., Hruban R.H., Fukushima N., Campbell K.A., Lillemoe K.D. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann. Surg.* 2004; 239 (6): 718–797.
18. Salvia R., Crippa S., Falconi M., Bassi C., Guarise A., Scarpa A., Pederzoli P. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut*. 2007; 56 (8): 1086–1090.
19. Rohan-Rodriguez R., Salvia R., Crippa S., Warshaw A.L., Bassi C., Falconi M., Thayer S.P., Lauwers G.Y., Capelli P., Mino-Kenudson M., Razo O., McGrath D., Pederzoli P., Fernández-del Castillo C. Branch-duct intraductal papillary

- mucinous neoplasms: Observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007; 133 (1): 72–79.
20. Kargozaran H., Vuvu B.S., Ray P., Bagaria S., Steen S., Ye X., Gagandeep S. Invasive IPMN and MCN: Same organ, different outcome? *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 18 (2): 345–351. doi: 10.1245/s10434-010-1309-4
  21. Crippa S., Salvia R., Warshaw A.L., Domínguez I., Bassi C., Falconi M., Thayer S.P., Zamboni G., Lauwers G.Y., Minou-Kenudson M., Capelli P., Pederzoli P., Castillo C.F. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann. Surg.* 2008; 247 (4): 571–579. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f4449.
  22. Yamao K., Yanagisawa A., Takahashi K., Kimura W., Doi R., Fukushima N., Ohike N., Shimizu M., Hatori T., Nobukawa B., Hifumi M., Kobayashi Y., Tobita K., Tanno S., Sugiyama M., Miyasaka Y., Nakagohri T., Yamaguchi T., Hanada K., Abe H., Tada M., Fujita N., Tanaka M. Clinicopathological features and prognostics of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma. *Pancreas*. 2011; 40 (1): 67–71. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f749d3.
  23. Tipton S.G., Smyrk T.C., Sarr M.G., Thompson G.B. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (6): 733–737.
  24. Adsay N.V., Merati K., Nassar H., Shia J., Sarkar F., Pierson C.R., Cheng J.D., Visscher D.W., Hruban R.H., Klimstra D.S. Pathogenesis of colloid (pure mucinous) carcinoma of exocrine organs: Coupling of gel-forming mucin (MUC2) production with altered cell polarity and abnormal cell-stroma interaction may be the key factor in the morphogenesis and indolent behavior of colloid carcinoma in the breast and pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27 (5): 571–578.
  25. Matthaei H., Norris A.L., Tsiantis A.L., Olino K., Hong S.M., dal Molin M., Goggins M.G., Canto M., Horton K.M., Jackson K.D., Capelli P., Zamboni G., Bortesi L., Furukawa T., Egawa S., Ishida M., Ottomo S., Unno M., Motoi F., Wolfgang C.L., Edil B.H., Cameron J.L., Eshleman J.R., Schulick R.D., Maitra A., Hruban R.H. Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann. Surg.* 2012; 255 (2): 326–333. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182378a18.
  26. Chari S.T., Yadov D., Smyrk T.C., DiMagno E.P., Miller L.J., Raimondo M., Clain J.E., Norton I.A., Pearson R.K., Petersen B.T., Wiersema M.J., Farnell M.B., Sarr M.G. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology*. 2002; 123 (5): 1500–1507.
  27. Salvia P., Fernandez-del Castillo C., Bassi C., Thayer S.P., Falconi M., Mantovani W., Pederzoli P., Warshaw A.L. Main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Clinical predictors of malignancy and long-term survival after resection. *Ann. Surg.* 2004; 239 (5): 678–685.
  28. Maher A.V., Carrara S., Jamieson N.B., Pelaez-Luna M., Lennon A.M., Dal Molin M., Scarpa A., Frulloni L., Brugge W.R. Cystic fluid promotors of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (2): 247–253. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.001.
  29. Tanaka M., Chari S., Adsay V., Fernandez-del Castillo C., Falconi M., Shimizu M., Yamaguchi K., Yamao K., Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006; 6 (1–2): 17–32.
  30. Kurahara H., Maemura K., Mataki Y., Sakoda M., Iino S., Kijima Y., Ishigami S., Ueno S., Shinchi H., Natsugoe S. Predictors of early stages of histological progression of branch duct IPMN. *Langenbecks Arch. Surg.* 2015; 400 (1): 49–56. doi: 10.1007/s00423-014-1259-6.
  31. Zamboni G., Scarpa A., Begina G., Iacono C., Bassi C., Talamini G., Sessa F., Capella C., Solcia E., Rickaert F., Mariuzzi G.M., Klöppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas; clinicopathologic features, prognosis and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23 (4): 410–422.
  32. Lewis G.H., Wang H.M., Bellizi A.M., Klein A.P., Askin F.B., Schwartz L.E., Schulick R.D., Wolfgang C.L., Cameron J.L., O'Reilly E.M., Yu K.H., Hruban R.H. Prognosis of minimal invasive carcinoma arising in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 37 (4): 601–605. doi: 10.1097/PAS.0b013e318273f3b0.
  33. Sarr M.G., Carpenter H.A., Prabhakar L.P., Orchard T.F., Hughes S., van Heerden J.A., DiMagno E.P. Clinical and pathologic conclusion of 89 mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Ann. Surg.* 2000; 231 (2): 205–212.
  34. Yamao K., Yanagisawa A., Takahashi K., Kimura W., Doi R., Fukushima N., Ohike N., Shimizu M., Hatori T., Nobukawa B., Hifumi M., Kobayashi Y., Tobita K., Tanno S., Sugiyama M., Miyasaka Y., Nakagohri T., Yamaguchi T., Hanada K., Abe H., Tada M., Fujita N., Tanaka M. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasms with ovarian type stroma. *Pancreas*. 2010; 40 (1): 67–71. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f749d3.
  35. Reddy R.P., Smyrk T.C., Zapiach M., Levy M.J., Pearson R.K., Clain J.E., Farnell M.B., Sarr M.G., Chari S.T. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: Demographics, clinical features and prevalence of cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2 (11): 1026–1031.
  36. Franz V. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington D.C. US Armed Forces Institute of Pathology 1959. p. 32–33.
  37. Morikawa T., Onogawa T., Maeda S., Takadate T., Shirasaki K., Yoshida H., Ishida K., Motoi F., Naitoh T., Rikiyama T., Katayose Y., Egawa S., Unno M. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: an 18-year experience at a single Japanese institution. *Surg. Today*. 2012; 43 (1): 26–32. doi: 10.1007/S00595-021-0345-G.
  38. Papavramidis T., Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Review of 718 patients reported in English literature. *J. Am. Cell. Surg.* 2005; 200 (6): 965–972.
  39. Ramage J.K., Davies A.H.G., Ardill J., Bax N., Caplin M., Grossman A., Hawkins R., McNicol A.M., Reed N., Sutton R., Thakker R., Aylwin S., Breen D., Britton K., Buchanan K., Corrie P., Gilliams A., Lewington V., McCance D., Meeran K., Watkinson A. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut*. 2005; 54 (Suppl. IV): iv1–iv16.
  40. Hangviki S.P., Lahori H.J., Edwin B. et al. Surgical treatment of sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: State of the art Review. *The Scientific World J.* 2012; ID357475, p.1–9.
  41. Lo C.Y., van Heerden J.A., Tompson G.B., Grant C.S., Söreide J.A., Harmsen W.S. Islet cell carcinoma of the pancreas. *World J. Surg.* 1996; 20 (7): 878–884.
  42. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K., Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The current inci-

- dence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17 (4): 909–918. doi: 10.1677/ERC-10-0152.
43. Brugge W.R., Lanwers G.U., Sohani D., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A.L. Cystic neoplasms of the pancreas. *N. Surg. J. Mod.* 2004; 351 (12): 1218–1225.
  44. Fritz S., Klauss M., Bergmann F., Hackert T., Hartwig W., Strobel O., Bundy B.D., Büchler M.W., Werner J. Small (Sendai negative) branch-duct IPMN's not harmless. *Ann. Surg.* 2012; 256 (2): 313–320. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825d355f.
  45. Ohtsuka T., Kono H., Tanabe R., Nagayoshi Y., Mori Y., Sadakari Y., Takahata S., Oda Y., Aishima S., Igarashi H., Ito T., Ishigami K., Nakamura M., Mizumoto K., Tanaka M. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am. J. Surg.* 2012; 204 (1): 44–48. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.04.007.
  46. Barahat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer.* 2004; 11 (1): 1–18.
  47. Broughan T.A., Leslie J.D., Soto J.M., Hermann R.E. Pancreatic islet cell tumor. *Surgery.* 1998; 99 (6): 671–678.
  48. Beger H.G., Nakao A., Mayer B., Poch B. Duodenum preserving total and partial pancreatic head resection for benign tumours – Systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2015 – in press
  49. Beger H.G., Siech M., Schoenberg M., Mayer B., Vasilescu C. Limited surgery for benign tumours of the pancreas – A systemic review and meta-analysis. *World J. Surgery.* 2015 – in press
  50. Casadei R., Ricci C., Rega D., D'Ambra M., Pezzilli R., Tomasetti P., Campana D., Nori F., Minni F. Pancreatic endocrine tumors less than 4 cm in diameter: resect or enucleate? a single-center experience. *Pancreas.* 2010; 39 (6): 825–828. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181cf155c.
  51. Pitt S.C., Pitt H.A., Baker M.S., Christians K., Touzios J.G., Kiely J.M., Weber S.M., Wilson S.D., Howard T.J., Talamonti M.S., Rikkers L.F. Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: resect or enucleate? *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13 (9): 1692–1628. doi: 10.1007/s11605-009-0946-z.
  52. Hackert T., Werner J., Büchler M.W. Postoperative pancreatic fistula. *Surgery.* 2011; 9 (4): 211–217. doi: 10.1016/j.surge.2010.10.011.
  53. Inchauste S.M., Lanier B.J., Libutti S.K., Phan G.Q., Nilubol N., Steinberg S.M., Kebebew E., Hughes M.S. Rate of clinically significant postoperative pancreatic fistula in pancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Surg.* 2012; 36 (7): 1517–1526. doi: 10.1007/s00268-012-1598-9.
  54. Adham M., Giunippero A., Hervieu V., Courbiere M., Partensky C. Central pancreatectomy: single-center experience of 50 cases. *Arch. Surg.* 2008; 143 (2): 175–180; discussion 180–171. doi: 10.1001/archsurg.2007.52.
  55. Wayne M., Neragi-Miandoab S., Kasmin F., Brown W., Pahuja A., Cooperman A.M. Central pancreatectomy without anastomosis. *World J. Surg. Oncol.* 2009; 7: 67. doi: 10.1186/1477-7819-7-67.
  56. Shimada K., Sakamoto Y., Esaki M., Kosuge T., Hiraoka N. Role of medial pancreatectomy in the management of intraductal papillary mucinous neoplasms and islet cell tumors of the pancreatic neck and body. *Dig. Surg.* 2008; 25 (1): 46–51. doi: 10.1159/000117823.
  57. Ocuin L.M., Sarmiento J.M., Staley C.A., Galloway J.R., Johnson C.D., Wood W.C., Kooby D.A. Comparison of central and extended left pancreatectomy for lesions of the pancreatic neck. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (8): 2096–2103. doi: 10.1245/s10434-008-9987-x.
  58. Cataldegirmen G., Schneider C.G., Bogoevski D., Koenig A., Kaifi J.T., Bockhorn M., Deutsch L.S., Vashist Y., Izicki J.R., Yekebas E.F. Extended central pancreatic resection as an alternative for extended left or extended right resection for appropriate pancreatic neoplasms. *Surgery.* 2009; 147 (3): 331–338. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.027.
  59. Beger H.G., Krautzberger W., Bittner R., Buechler M., Limmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery.* 1985; 97 (4): 467–473.
  60. Nakao A., Inona S., Kajikawa M. et al. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy (in Japanese). *Shujutsu.* 1994; 48: 635–638.
  61. Schlosser W., Beger H.G. Modifikation der duodenalhaltenden Pankreaskopfresektion mit Segmentresektion des Duodenums. Mittelrheinische Chirurgen, Jahrestagung. 1999; 5.
  62. Imaizumi T., Hanyu F., Suzuki M. et al. Clinical experience with duodenum preserving total resection of the head of the pancreas with pancreaticocholedochoduodenostomy. *J. Hep. Bil. Pancr. Surg.* 1995; 2: 38–44.
  63. Isaji S., Kawarada Y. Pancreatic head resection with secondportion duodenectomy for benign lesions, low-grade malignancies, and early stage carcinomas involving the pancreatic head region. *Am. J. Surg.* 2001; 181 (2): 172–176.
  64. Ito K. Duodenum preservation in pancreatic head resection to maintain pancreatic exocrine function (determined by pancreatic function diagnostic test and cholecystokinin secretion). *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2005; 12 (2): 123–128.
  65. Takada T., Yasuda H., Amano H., Yoshida M. A duodenum-preserving and bile duct-preserving total pancreatic head resection with associated pancreatic duct-to-duct anastomosis. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8 (2): 220–224.
  66. Fuji T., Kanda M., Kodera Y., Nagai S., Sahin T.T., Kanzaki A., Yamada S., Sugimoto H., Nomoto S., Morita S., Takeda S., Nakao A. Comparison of pancreatic head resection with segmental duodenectomy and pylorus-preserving pancreateoduodenectomy for benign and low-grade malignant neoplasms of the pancreatic head. *Pancreas.* 2011; 40 (8): 1258–1263. doi: 10.1097/MPA.0b013e318220b1c0.
  67. Gong D.J., Zhang J.M., Mao G.J., Xu L.T., Wu R.J., Yu S.A., Wu X.K., Li X.M., Shen W., Zheng Z.D. Duodenum-preserving pancreatic head resection vs. pancreateoduodenectomy for benign lesions and low-grade malignancies of the pancreatic head. *Hepatogastroenterology.* 2012; 60 (121): 19–22. doi: 10.5754/hge12407.
  68. Horiguchi A., Miyakawa S., Ishihara S., Ito M., Asano Y., Furusawa K., Shimizu T., Yamamoto T. Surgical design and outcome of duodenum preserving pancreatic head resection for benign or low-grade malignant tumors. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17 (6): 792–797. doi: 10.1007/s00534-009-0221-4.
  69. Yamaguchi K., Yokohata K., Nakano K., Ohtani K., Ogawa Y., Chijiwa K., Tanaka M. Which is a less invasive pancreatic head resection: PD, PPPD, or DPPHR? *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46 (2): 282–288.

Статья поступила в редакцию журнала 17.02.2015.

Received 17 February 2015.