



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PANKREASIN İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ
NEOPLAZİLERİNİN YÖNETİMİ VE TAKİP SONUÇLARI**

Dr. Görkem YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mart, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PANKREASIN İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ
NEOPLAZİLERİNİN YÖNETİMİ VE TAKİP SONUÇLARI**

Dr. Görkem YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

İSTANBUL

Mart, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Görkem YILDIZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PANKREASIN INTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİLERİNİN YÖNETİMİ VE TAKİP SONUÇLARI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

Üyeler:

Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

Prof. Dr. Gürhan BAŞ

Doç. Dr. Fatih BAŞAK

Tez Savunma Tarihi: 02/03/2020

İMZA

T.C. S.B. İST. MEDENİYET ÜNİV. GÖZTEPE E.A.H.
Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanı
.....Dip. No: 20373 / 23841
Uzm. No: 42894 - 53554

T.C. S.B. İST. MEDENİYET ÜNİV. GÖZTEPE E.A.H.
Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanı
.....Dip. No: 20373 / 23841
Uzm. No: 42894 - 53554

T.C. S.B.
İSTANBUL MEDENİYET
ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE E.A.H.
Prof. Dr. Gürhan BAŞ
Hastane Başhekimi

Doç. Dr. Fatih BAŞAK
T.C. Sağlık Bakanlığı Üniversitesi
Ümraniye Tıp ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Uzmanı/Başasistan
Dip. Teslim No: 113209

Yazar Bildirimi

“PANKREASIN İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİLERİNİN YÖNETİMİ VE TAKİP SONUÇLARI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Görkem YILDIZ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2020

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Görkem YILDIZ



Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca sahip oldukları hem akademik hem de sosyal anlamda engin bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU ve Prof. Dr. Gürhan BAŞ'a,

Asistanlık sürecinde beraber çalışma imkanı bulduğum, mesleki gelişimime farklı açılardan katkı sağlayan değerli abilerim Doç. Dr. Turgut Tunç EREN, Doç. Dr. İbrahim Ali ÖZEMİR, Dr. Öğr. Üyesi İhsan Metin LEBLEBİCİ, Op. Dr. Özgür EKİNCİ ve asistanlık dönemim boyunca bana hem insani hem de mesleki anlamda katkı sağlayan diğer tüm uzmanlarıma;

Varlıklarına her zaman şükrettiğim ve hayatımın her aşamasında desteklerini, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Leyla YILDIZ, babam Fatih YILDIZ ve kardeşim Gizem YILDIZ'a,

Desteğini ve sevgisini her daim hissettiğim eşim Sevim Ecem YILDIZ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca mesleğimizi beraber icra ettiğimiz beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız hemşire, personel dahil tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmaktan onur duyuyorum.

Dr. Görkem YILDIZ

gorkemyildiz@live.com

Özet

PANKREASIN İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİLERİNİN YÖNETİMİ VE TAKİP SONUÇLARI

AMAÇ. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ile doğru orantılı olarak pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazileri (İPMN) günümüzde daha sık tanı almaktadır. İPMN'lerin farklı özelliklerine göre takip ve tedavileri değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda non-operatif olarak takip edilen İPMN tanılı hastaların özellikleri ile takip sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM. Gözlemsel, tanımlayıcı nitelikteki klinik çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kliniği'nde Ocak 2013 – Aralık 2019 tarihleri arasında MR görüntüleme bulgularıyla İPMN tanısı konularak takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve görüntüleme sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların varsa ikincil primer maligniteleri, diyabet ve hipertansiyon varlığı ve diğer komorbid hastalıkları kayıt altına alındı. Takip süreçleri, takip süreleri, en son ölçülen güncel serum CA19-9 ve CEA değerleri ayrıca kayıt edildi. Tanı anındaki MR görüntüleme bulguları ve takip süresince yapılan son MR görüntülemesi tek radyolog tarafından yeniden değerlendirilerek kayıt edildi. Hastaların ilk başvuru ve son takip bulguları karşılaştırılarak istatistiksel analiz yapıldı.

BULGULAR. Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın %49.0'u (n=25) kadın, %51.0'i (n=26) erkek olup ortalama yaş 65.41 ± 12.02 (aralık: 40-87) hesaplandı. Olguların ortalama takip süresi 39.49 ± 18.16 (aralık: 8-82) ay idi. İPMN'lerin %88.2'si (n=45) yan dal, %11.8'i (n=6) miks tip olarak saptandı. Tek lezyon oranı %31.4 (n=16) iken birden çok lezyon oranı %68.6 (n=35) olarak bulundu. Olguların ilk görüntülemedeki lezyon çapları ortalama 14.98 ± 9.53 mm; son görüntülemedeki lezyon çapları ortalama 16.27 ± 11.39 mm hesaplanmış olup ilk ve son görüntülemedeki lezyon

çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Takip süreleri boyunca hiçbir hastada progresyon izlenmedi. Ancak hastalar CA19-9 değerine göre yüksek ($n=7$, %13.7) ve normal ($n=44$, %86.3) olarak gruplandırıldığında, CA19-9 değeri normal aralıkta olan grupta ilk görüntülemeye göre son görüntülemeye lezyon çapları açısından anlamlı bir değişim saptanmazken ($p>0.05$); CA19-9 değeri yüksek olan grupta lezyon çaplarında ortalama 2.86 mm'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde progresyon veya malignite gelişimi izlenmedi. Çalışmamızdaki olguların %76.5'inde ($n=39$) komorbid hastalıklar bulundu, %25.5'inde ($n=13$) ise ikincil primer malignite varlığı gözlemlendi.

SONUÇ. Güncel kılavuzlara uygun olarak kliniğimizde takip edilen ve malign özellikler göstermeyen İPMN olgularının hiçbirinde progresyon izlenmedi ve malignite düşündürülen bulgular gelişmedi. Ancak serum CA19-9 değeri yüksek olan hastalarda, normal düzeyde olan hastalara göre çap artışı anlamlı derecede yüksek bulundu. CA19-9 değeri yüksek olan hastalarda malign transformasyon riski daha yüksek olduğu için takip aralığının daha kısa tutulması, gereğinde cerrahi müdahalenin gözden geçirilmesi gerektiği; diğer yandan CA19-9 değeri normal olan ve malignite özellikleri göstermeyen hastaların güvenle takip programlarına alınabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *intraduktal papiller müsinöz neoplazi; yönetim; takip; pankreas; pankreasın kistik neoplazileri.*

Abstract

MANAGEMENT AND SURVEILLANCE RESULTS OF INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASMS OF PANCREAS

OBJECTIVE. As a result of improvements in imaging techniques, intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas are more frequently diagnosed nowadays. Follow-up and management can vary according to the different characteristics of IPMNs. In our study, we aimed to examine the characteristics and follow-up results of patients diagnosed with IPMN, who followed non-operatively.

MATERIAL AND METHOD. Patients who were followed up with the diagnosis of IPMN, who have been diagnosed with MRI findings, between January 2013 - December 2019 at Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Clinic of General Surgery were included in our observational, descriptive clinical study. The demographic data, clinical findings and imaging results of the patients were analyzed retrospectively. Second primary malignancies, diabetes, hypertension and other comorbid diseases of patients were recorded. The follow-up processes, follow-up period and the latest measured serum CA19-9 and CEA values were also recorded. MR imaging findings at the time of diagnosis and the last MR imaging findings during follow-up were reevaluated by a single radiologist and recorded. The statistical analysis was performed by comparing the first and the last follow-up findings of the patients.

RESULTS: Of the 51 patients included in the study, 49.0% (n=25) were female and 51.0% (n=26) were male and the mean age was 65.41 ± 12.02 (range:40-87). The mean follow-up period was 39.49 ± 18.16 (range:8-82) months. 88.2% (n=45) of the IPMNs were branch duct type, and 11.8% (n=6) were mixed type. Single lesion rate was 31.4% (n=16), while multiple lesion rate was 68.6% (n=35). The mean lesion diameter in the first imaging was calculated as 14.98 ± 9.53 mm while the mean lesion diameter in the last imaging was calculated as 16.27 ± 11.39 mm, and there was no statistically significant difference between the lesion diameters in the initial

and final imaging ($p>0.05$). No progression was observed in any patient during the follow-up period. However, when patients were grouped as high ($n=7$, 13.7%) and normal ($n=44$, 86.3%) according to CA19-9 values, while there was no significant change in lesion diameters in the group with CA19-9 value within the normal range ($p>0.05$) in the group with high CA19-9 value, an average increase of 2.86 mm in lesion diameters between the last imaging compared to the first imaging was found statistically significant ($p<0.05$). None of the patients in the study group developed progression or malignancy. Comorbid diseases were found in 76.5% ($n=39$) of the patients in our study, and second primary malignancy was observed in 25.5% ($n=13$) of the cases.

CONCLUSION. No progression was observed in any of the IPMN patients who were followed up in accordance with the current guidelines in our clinic and none of them show malignant features, or any findings suggesting malignancy. However, in patients with high serum CA19-9 value, the diameter increase during follow up was found significantly higher than in patients with normal levels. In our opinion, since the risk of malignant transformation is higher in patients with a high CA19-9 value, the follow-up interval should be kept shorter and surgical intervention should be revised if necessary; On the other hand, patients with normal CA19-9 value and who do not show malignant features can be safely included in follow-up programs.

Keywords: *intraductal papillary mucinous neoplasms; management; surveillance; pancreas; cystic neoplasias of pancreas.*

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇE	3
2.2 HİSTOLOJİ	4
2.3 EMBRİYOLOJİ	6
2.4 ANATOMİ	9
2.4.1 Pankreasın Bölümleri	10
2.4.2 Pankreas Kanalları	12
2.4.3 Pankreasın Arterleri	13
2.4.4 Pankreasın Venöz Drenajı	14
2.4.5 Pankreasın Lenfatik Drenajı	15
2.4.6 Pankreasın İnnervasyonu	16
2.5 FİZYOLOJİ	17
2.6 PANKREASIN KİSTİK NEOPLAZİLERİ	20
2.6.1 Prevelans	21
2.6.2 Sınıflama	22
2.6.3 Seröz Kistik Neoplaziler	23
2.6.4 Müsinöz Kistik Neoplaziler	25
2.6.5 Kistik Nöroendokrin Neoplaziler	28
2.6.6 Solid Psödopapiller Neoplazi	28
2.7 İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİLER	29
2.7.1 Klinik Sunum	29
2.7.2 Patofizyoloji	30
2.7.3 Patoloji	30
2.7.4 Sınıflandırma	31
2.7.5 Yan Dal İPMN, Tanı ve Tedavisi	31
2.7.6 Ana Dal İPMN, Tanı ve Tedavisi	32
2.7.7 Miks İPMN, Tanı ve Tedavisi	34

3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	35
3.2 ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	35
3.3 ÇALIŞMA PLANI.....	36
3.4 İSTATİSTİK ANALİZLER.....	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
5.1 TARTIŞMA	55
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	61
5.3 SONUÇ	61
Kaynaklar	63
Etik Kurul Onay Formu	74

Şekil Listesi

2.1:	Pankreas Histolojisi	5
2.2:	Pankreas Embriyogenezi.....	7
2.3:	Pankreas Anatomisi.....	10
2.4:	Pankreasın Arteriyel Beslenmesi.....	14
2.5:	Pankreasın Venöz Drenajı.....	15
2.6:	Pankreasın Lenfatik Drenajı	16
2.7:	Pankreasın İnnervasyonu	17
2.8:	Pankreas Fizyolojisi	18
4.1:	Lezyonların pankreastaki yerlerine göre dağılımları	40
4.2:	Lezyon tipi ve sayısına ilişkin dağılımlar	41
4.3:	Hastaların ikincil primer malignite durumuna ilişkin dağılımları....	43
4.4:	Lezyon tipine göre son görüntülemelerde Wirsung kanalı dilatasyonu dağılımları	48
4.5:	Lezyon yerine göre CEA değerlerinin dağılımları.....	53
4.6:	Lezyon sayısına göre CEA değerlerinin dağılımları	54

Tablo Listesi

4.1:	Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları.....	38
4.2:	Lezyon özellikleri, CA19-9 ile CEA ölçümleri ve takip sürelerine ilişkin dağılımlar.....	39
4.3:	İkincil primer malignite özelliklerinin dağılımları.	42
4.4:	İlk ve son MR görüntüleme sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler. ...	44
4.5:	Yaşa göre lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	45
4.6:	Cinsiyete göre lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.....	46
4.7:	Lezyon tipine göre değerlendirmeler.....	47
4.8:	CA19-9 değerlerine ilişkin değerlendirmeler.....	49
4.9:	CA19-9 yüksekliğine göre lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi. ...	50
4.10:	CEA değerlerine ilişkin değerlendirmeler.....	52

AD-İPMN.....	Ana Dal İPMN
AGA	Amerikan Gastroenteroloji Derneği
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CA19-9	Karbonhidrat Antijeni 19-9
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
cNET.....	Kistik Neroendokrin Tümör
DM	Diyabetes mellitus
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	Endoskopik Ultrason
GİS	Gastrointestinal Sistem
IAP.....	Uluslararası Pankreatoloji Derneği
İPMN.....	İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
İPMT	İntraduktal Papiller Müsinöz Tümör
M-İPMN	Miks Tip İPMN
M.Ö.	Milattan önce
M.S.....	Milattan sonra
MKN	Müsinöz Kistik Neoplazi
MR.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP.....	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
PDAK.....	Pankreatik Duktal Adenokarsinom
PDX1	Pankreas Duodenal Homeobox 1 Proteini
PKN	Pankreasın Kistik Neoplazileri
PTF1	Pankreas-spesifik Transkripsiyon Faktörü 1
SEER.....	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i>
SKN	Seröz Kistik Neoplazi
SPN.....	Solid Psödopapiller Neoplazi
VHL	Von Hippel Lindau Sendromu
YD- İPMN.....	Yan Dal İPMN

GİRİŞ ve AMAÇ

İlk olarak 1982'de Ohashi ve arkadaşları tarafından tanımlanmasının ardından geçen üç dekadı aşkın sürede, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MR) gelişmesi ve yaygın kullanımıyla, intraduktal papiller müsinöz neoplaziler (İPMN) çok sık tanı alan ve yönetiminde karışıklıklar olan bir olgu haline geldi [1, 2]. Benign kistik adenomlardan invaziv karsinomlara kadar değişen geniş bir yelpazede prezente olabilen İPMN'ler, günümüzde pankreasın en sık karşılaşılan neoplastik kistleri olarak bilinmektedir [3-5]. Görüntüleme yöntemleri ve endoskopik girişimlerle yapılan preoperatif malignite öngörüsünün kesin tanıda yeterli olmaması nedeniyle, bu neoplazmin artan tespiti, malign progresyonu tespit ettikten sonra yapılan erken tedavi şansı ile aşırı tedavi arasında denge kurmayı zorlaştırmaktadır [6, 7].

İPMN'ler köken aldıkları pankreatik kanalın konumuna ve kistik dilatasyonun varlığına göre, ana dal (AD-İPMN), yan dal (YD-İPMN) ve ikisinden de komponent içeren miks tip (M-İPMN) olmak üzere 3 tipe ayrılmıştır [2, 8]. Tanı anında malign odak bulundurma riski veya lezyonun malign transformasyon riski, İPMN'in tipine, lezyon büyüklüğüne ve kompleksitesine bağlı olarak değişmektedir [9].

İPMN'in ilk kez literatürde tanımlandığı zamandan itibaren, birçok çalışma ve kılavuzda tedavi ve yönetimine dair çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Ancak halen fikir birliğine varılamamıştır. İlk başlarda bu olgularda malign potansiyel göz önünde bulundurularak, tedavisinde cerrahi rezeksiyon ön plana çıkmıştır. Ancak 2006 yılında Uluslararası Pankreatoloji Derneği'nin yayınladığı Sendai kılavuzu, sonrasında 2012'de yayınlanan ve 2017'de

revize edilen Fukuoka yönergeleri ile özellikle YD-İPMN için konservatif yaklaşım, cerrahi tedavinin önünde yer almaya başlamıştır [2, 10, 11].

AD-İPMN'in yüksek malign potansiyeli değerlendirildiğinde, oluşturulan kılavuzlarda tanı esnasında cerrahi rezeksiyon önerilmektedir [8, 12].

2015 yılında, Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), rezeksiyon endikasyonlarını daha da konservatif kriterlerle sınırlayan, 5 yıllık takip sonucunda kistte önemli bir değişiklik olmadığı durumlarda veya takip sırasında kistin rezeke edilip benign sonuçlandığı durumlarda takibin sonlandırılmasının önerildiği başka bir klavuz yayınladı. Bu yayınlanan klavuz ile birlikte pankreatoloji alanında yeni tartışmalar başlamış oldu [8].

İPMN'lerin malign progresyonunun gerçek risk oranı konusunda belirsizlikler mevcuttur [6]. AGA klavuzunun baz alındığı, ana ve yan dal İPMN hastalarının dahil edildiği, karsinoma in situ veya yüksek dereceli displazi bulunduran hastaların dışlandığı bir teknik incelemede, hastalarda invaziv malignite gelişme riskinin %0.72 olduğu görülmektedir (%95 güven aralığı, %0.48 - %1.08) [13]. Bununla birlikte, literatürde YD-İPMN'in uzun dönem takibi ile doğal seyrini ortaya koyabilecek, büyük popülasyonlarda yapılan çalışmaların eksikliği mevcuttur [14]. Yapılan çalışmalarda, rezeke edilen AD-İPMN'lerin %60-90'ında malignite izlenirken, bu oranın YD-İPMN'de %6-29 arasında olduğu görülmektedir [15, 16]. Pankreas kanserinin oluşturduğu yüksek mortalite düşünüldüğünde, malign dönüşüm riski olan bu lezyonlar için uzun süreli takip programlarının oluşturulması gerektiği düşünülmektedir [14, 17].

Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde takip edilen İPMN hastalarının demografik özelliklerinin yanı sıra İPMN kistlerinin dağılımının, tiplerinin ve MR görüntülemelerindeki özelliklerinin ve takip sonuçlarının ortaya konulmasıdır. Çalışmamızın ikincil amacı ise İPMN hastalarında görülen ikincil primer malignitelerin ve komorbid hastalıkların dağılımının incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Herophilus milattan önce (M.Ö.) 300' lerde tarihte ilk kez pankreas organını tanımladı. Bundan yaklaşık 400 yıl sonra milattan sonra (M.S.) 100' lerde ise organ, Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirildi [3].

Pankreasın kistik neoplazileri ilk kez 1830 yılında Becourt tarafından yapılan bir yayın ile tanımlandı [18]. Ancak Compagno ve Oertel' in 1978 yılında lezyonları iki ayrı gruba ayırmasıyla pankreasın kistik lezyonları netlik kazandı. Bu gruplar; glikojenden zengin hücre içeren benign tümörler ve aşikar ya da gizli malignite gösteren müsinöz kistik neoplaziler olarak tanımlandı. Müsinöz kistik neoplazmin klinikopatolojik özellikleri klinik, makroskopik ve mikroskopik özellikleri bu makalelerde tanımlandı. Ayrıca over tipi stroma yapısının varlığı da ilk defa bu çalışmalarda tarif edildi [19, 20].

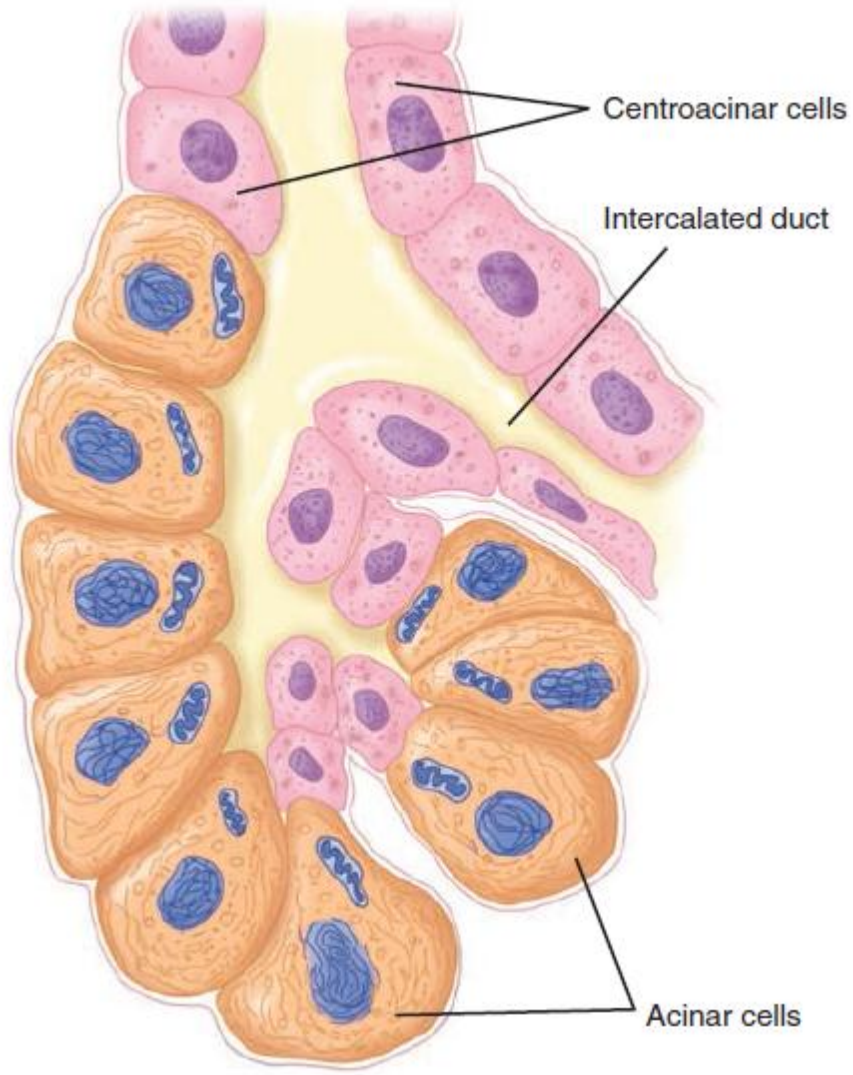
Müsinöz kistik neoplazmların enine kesit görüntüleri ile seröz kistadenomlardan ayrılması, 1982'de Itai ve arkadaşları tarafından ve 1983'te Friedman ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırıldı [21, 22]. Aynı dönemde 1982'de , Ohashi ve arkadaşları Japonya Kanseri Enstitüsü Hastanesi'nde, ana pankreas kanalının belirgin dilatasyonu, içinde aşırı miktarda müsin varlığı ve geniş açık papilla vateriden müsin sekresyonu ile karakterize edilen dört vaka yayınladı. Bu yayınlarla birlikte günümüzde İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm olarak bilinen neoplazmlar ilk defa literatürde tanımlanmış oldu [1].

Bu dönemde Takagi ve Ohashi'nin yaptığı bir çalışmada, İntraduktal Papiller Tümör ve müsin varlığı, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve/veya cerrahi numune ile doğrulandı. Duktal adenokarsinoma karşı, bu müsin üreten tümörün, radikal olarak rezeke edilebilir ve iyi prognozlu olduğu gösterildi [23]. 1986'da Itai ve Ohhashi, bu tümörleri klasik pankreatik duktal adenokarsinomdan farklı olarak bol miktarda müsin üreten ve duktal ektazi gösteren tümörler olarak belirttiler ve malign potansiyellerine değindiler [24].

Bu tarihlerden itibaren bu olgu literatürde birçok yayında müsinöz duktal ektazi, müsin üreten tümör, intraduktal müsin üreten tümör, müsinöz villöz adenomatozis gibi birçok isimle tanımlandı. "İntraduktal papiller müsinöz tümör-IPMT" adı ilk defa 1994 yılında Sessa ve ark. tarafından literatüre sokuldu [25]. Son zamanlarda intraduktal papiller musinöz neoplazm terimi, özellikle bu terim WHO sınıflandırmasında müsinöz kistik tümörler ile yaşanan karışıklığı engellemek için kullanıldıktan sonra yaygın olarak kullanılmaktadır [26, 27].

2.2 HİSTOLOJİ

Pankreas bezi 60-160 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir ekzokrin ve endokrin salgı organıdır. Enzimler asinüsler halinde düzenlenmiş ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir. Pankreas bezi en dıştan çok ince bir bağ dokusu ile çevrilidir. Bu doku, karaciğerde olduğu gibi fibröz yapıda bir kapsül değildir. Bu ince bağ dokusundan bezin içine doğru uzanan kısımları ile pankreas bezi belirgin lob ve lobüllere bölünür [28, 29]. Mikroskopik olarak pankreas 1-10 mm'lik lobüller şeklinde dizilmiştir. Lobüller arasındaki parankimin tamamına yakını asinus, duktus ve Langerhans adacıklarını da içeren pankreasın epitel elemanlarından meydana gelir [30]. Ekzokrin pankreas, pankreasın total kitlesinin yaklaşık %85'ini oluşturur; bezin %10'u ekstraselüler matriks, %4'ü kan damarları ve ana kanallardan kaynaklanır ve sadece %2'si endokrin dokusundan oluşur [31].



Şekil 2. 1: Pankreas Histolojisi [31, 32].

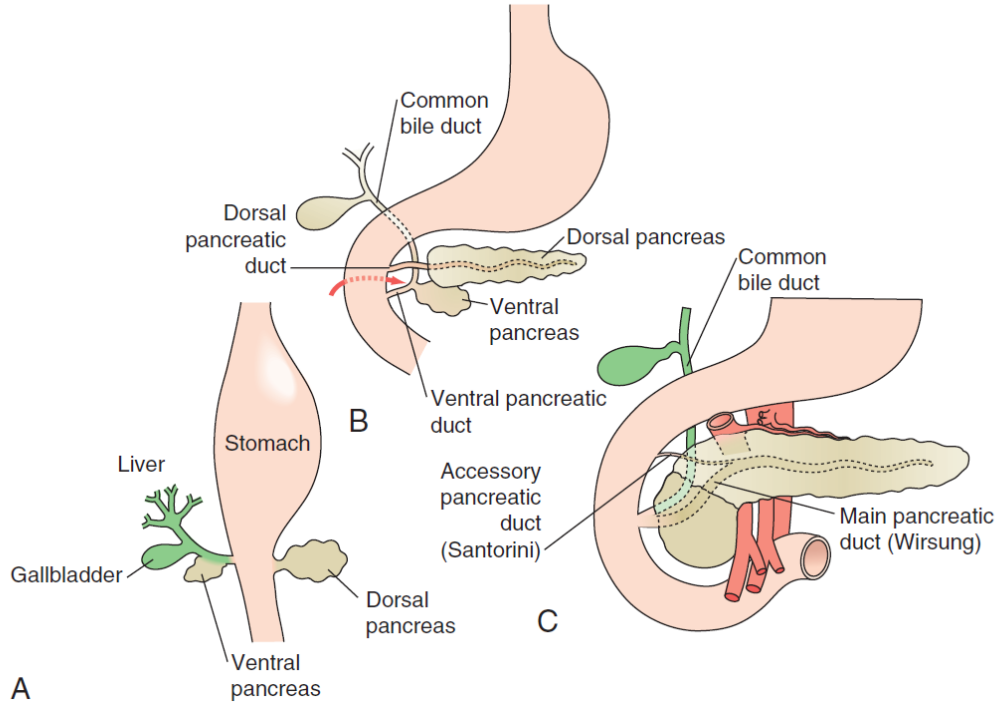
Pankreasın ekzokrin salgı ünitesi birleşik tübüloalveoler yapıya sahiptir. Saf seröz yapıda salgı yapar. Asiner hücreler, geniş bazofilik sitoplazmalı, nükleusu bazalde yerleşmiş, polaritesi yüksek hücrelerdir. Asinilerin çoğu küresel olarak düzenlenmiş, tek asiner hücrelerden oluşur. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur [28-30].

Asinusların lümeninde, lümene doğru uzanan ya da onu sınırlayan sentroasiner hücreler bulunur. Bu küboidal hücreler interkalat kanalın başlangıç kısmını oluştururlar. Bu hücreler sitoplazmalarının yoğun olmaması ve dar olmasıyla diğerlerinden ayrılırlar. Elektron mikroskopisinde organellerden yoksun oldukları görülür. İnterkalat ve onun devamı olan intralobüler kanallar lob içinde yer alırlar ve kısadırlar. İnteralobüler kanallar birleşerek interlobüler kanalları oluştururlar. İnterlobüler kanallar loblar arasında yer alırlar. Bu kanallar, aralarında Goblet hücrelerinin de bulunduğu prizmatik epitel ile döşelidirler. İnterlobüler kanallar, otonomik sinir lifleri, mast hücreleri ve düz kas içeren gevşek bağ dokusu ile çevrilidirler. İndifferansiye prizmatik duktal hücreler arasında enteroendokrin hücreler de bulunur. İnterlobüler kanallar birleşerek Wirsung kanalı'nı (ana pankreatik kanal) oluştururlar. Bu da koledokla birlikte ampulla vateriye açılır. Santorini adı verilen (aksesuar pankreatik kanal) başka bir kanal da doğrudan duodenuma açılır [28-31, 33]. Pankreasın endokrin kısmı, yetişkinlerde bezin hacimsel olarak sadece %1-2'sini oluşturur. Bu oran yenidoğanda yaklaşık %10 iken zamanla azalır. İki tip adacık bulunur. Kompakt adacıklar; %90'ını oluşturur. Genellikle 75-225 µm boyutlarındaki sınırları keskin adacıklardır. Kompakt adacıklar baskın olarak bezin gövde ve kuyruk kısmında bulunurlar baş ve boyun kısmında daha az miktarda bulunmaktadırlar. Diffüz adacık ise embriyonik ventral lobdan türer ve bezin baş kısmının posteroinferior kısmı dışında başka yerde bulunmaz. Bu adacıklar kompakt adacıklardan sayıca çok daha azdır ve 450 µm kadar büyüklükte olabilirler [30, 33].

2.3 EMBRİYOLOJİ

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında gelişmeye başlar. Pluripotent pankreas epitel kök hücreleri, ekzokrin ve endokrin hücre çizgilerinin yanı sıra karmaşık pankreas duktal ağını oluşturur. İlk başta, dorsal ve ventral tomurcukları ilkel duodenal endodermden oluşmaya başlar (Şekil 2.2.A). Dorsal tomurcuk tipik olarak önce görünür ve sonra pankreasın baş, boyun, vücut ve kuyruğuna köken verir. Ventral tomurcuk hepatik divertikulumun bir parçası olarak gelişir ve gelişim süreci boyunca safra

yollarıyla bağlantı oluşturur. Ventral tomurcuk ayrıca pankreas başının inferior bölümünü ve unsinat prosesi oluşturur. Dördüncü ve sekizinci haftalar arasında ventral tomurcuk ile dorsal tomurcuk saat yönünde arkaya doğru dönerek birleşirler (Şekil 2.2.B). Gebeliğin yaklaşık 8. haftasında dorsal ve ventral tomurcuklar birleşmiştir (Şekil 2.2.C) [3].



Şekil 2. 2: Pankreas Embriyogenezi [3].

Bu dönemde dorsal pankreas kanalının distali ile ventral pankreas kanalı birleşir ve ana pankreas kanalını (Wirsung) oluşturur. Ancak dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı birleşmez ve aksesuar kanal (Santorini) olarak kalır. Ana pankreas kanalı, koledokla birlikte duodenuma major papilla, aksesuar kanal ise minor papilla yoluyla açılır. İnsanların %5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreasın çoğu Santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır [34].

Pankreas tomurcuğu oluşumunun başlaması ve ventral tomurcuğun hepatobiliyer sistem morfolojisinden farklılaşması pankreas duodenal homeobox 1 (PDX1) proteini ve pankreas-spesifik transkripsiyon faktörü 1 (PTF1) ekspresyonuna bağlıdır. Farelerde PDX1 ekspresyonunun yokluğunda, pankreatik agenezisi gelişir, bu organogenezisin erken evrelerinde PDX1 ekspresyonunun önemini gösterir. Asiner hücrelerin %95'i PTF1'i eksprese eder. PTF1 ekspresyonu olmayan farelerde, asini oluşumu görülmez, pankreas gelişimi için büyük önem taşımaktadır [3].

Anüler Pankreas; ventral pankreas tomurcuğunun anormal göçünden kaynaklanır, bu da duodenumun ikinci kısmını çevreleyen pankreas dokusuna yol açar. Bu anormallik, Down sendromu, malrotasyon, bağırsak atrezisi ve kardiyak malformasyonlar dahil olmak üzere diğer konjenital kusurlarla ilişkili olabilir. Tıkanma semptomları ortaya çıkarsa, duodenojejunostomi yoluyla cerrahi bypass yapılması gerekebilir [3].

Ektopik pankreas; ilkel ön bağırsak boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilir, ancak en sık mide, duodenum ve Meckel divertikülünde görülür. Klinik olarak, ektopik nodüller invajinasyonun neden olduğu bağırsak tıkanması, kanama veya ülserasyona neden olabilir. Bazen tesadüfen submukozadan kaynaklanan sert sarı nodüller olarak da bulunabilirler. Her ne kadar ektopik pankreas dokusundan ortaya çıkan adenokarsinom vakaları çok nadir olarak bildirilmişse de semptomlar ortaya çıkmadıkça rezeksiyon gerekli değildir [3].

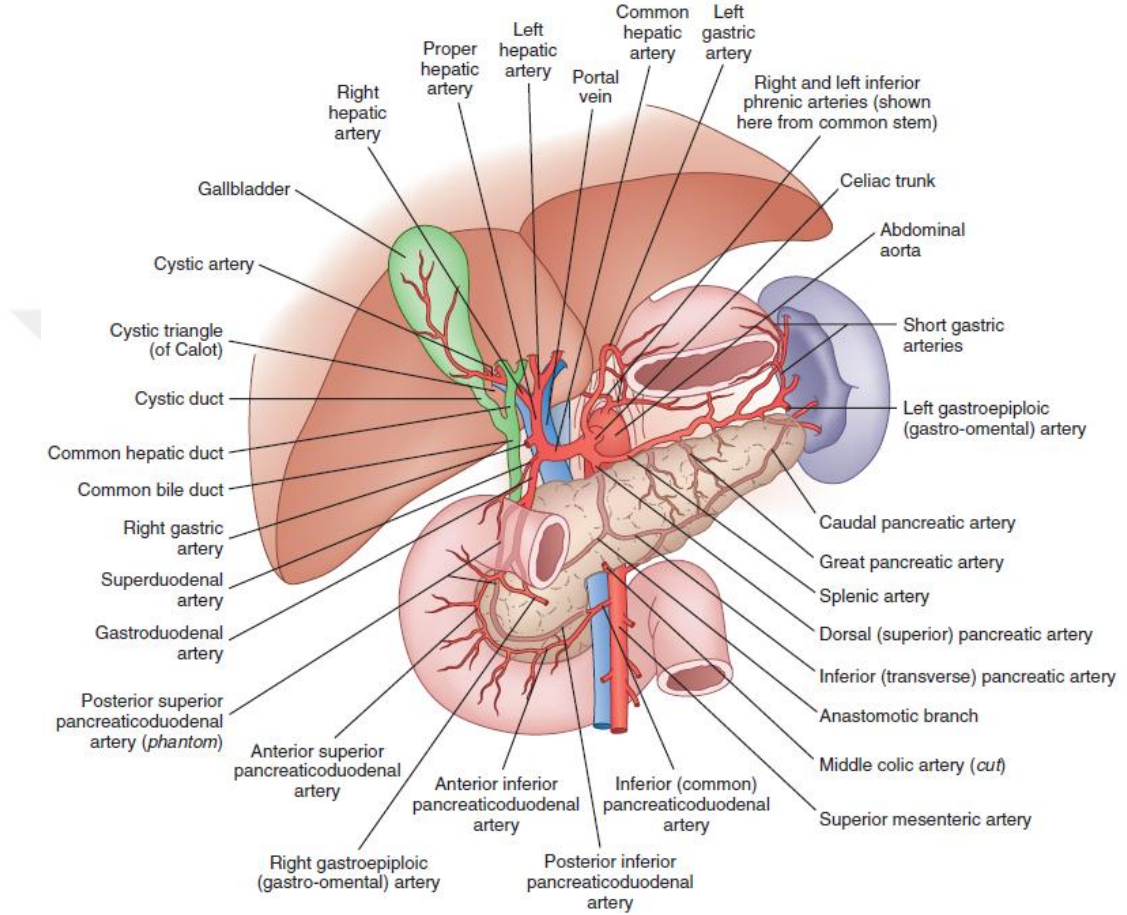
2.4 ANATOMİ

Pankreas, sindirim enzimlerini üreten ve salgılayan gastrointestinal sistemin bir parçasıdır ve ayrıca vücuttaki enerji metabolizmasını ve depolanmasını kontrol etmek için hormonları kana salgılayan bir endokrin organdır. Ekzokrin pankreas, pankreasın sindirim enzimlerini üreten ve duodenuma salgılayan kısmıdır. Asiner ve kanal hücreleriyle, konnektif bağ dokusu, damarları ve sinirleri içerir. Ekzokrin pankreas, pankreas kitlesinin %95'inden fazlasını oluşturur. Endokrin pankreas, insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid üreten ve kana salgılayan kısmıdır (adacıklar). Adacıklar pankreas kitlesinin %1-2'sini oluşturur. Bir yetişkinde, pankreas 75-100 g ağırlığında ve yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Pankreas, duodenumun oluşturduğu kavsin içinden splenik hiluma kadar yukarı doğru eğimli, eğik bir pozisyonda yatan retroperitoneal bir organdır [31, 33].

Mide dorsalinde, epigastrik ve sol hipokondrik bölgeye uzanım gösteren, lomber vertebraların ventralinde yer almaktadır. Retroperitoneal alandaki konumu L1-L3 seviyesinde anterior pararenal kompartman olup, abdominal aorta ve inferior vena kavanın önünde bulunmaktadır. Kuyruktan başa doğru 11. torakal vertebradan 2. lomber vertebraya oblik doğrultuda horizontal bir seyir göstermektedir [35].

Pankreas arka yüzünde koledok kanalı, portal venin başlangıç bölümü, süperior mezenterik arter ve sağ renal arter ile komşuluk yapar. Boyun kısmı süperior mezenterik ven ve portal venle komşuluk gösterir. Ön yüz midenin arka yüzüyle, alt yüz ince bağırsak kıvrımlarıyla, arka yüz ise sağdan sola doğru sırasıyla aorta, süperior mezenterik arterin başlangıcı, sol renal arter, diyaframın sol kurasu, sol böbrek üstü bezi ve böbrekle komşudur. Dalağın damarları da bu bölgeden geçer. Solda dalak hilusu, aşağıda splenik kolon fleksurası ve arkada sol böbrek hilusu ile komşudur. Kuyruk bazen dalağa kadar ilerleyemez ve periton yapraklarından oluşan pankreatikolienal ligament ile dalak hilusuna tutunur. Pankreasın ön yüzünün büyük bir kısmı periton ile örtülüdür. Duodenumun 2. ve 3. kıtası pankreası çevrelediği için bu alan direk temas halindedir ve peritonla örtülü

değildir. Bu alana pankreatik “çıplak alan” denir. İntraembriyonel yaşamda her tarafı peritonla örtülü olup, erişkinde arka yüzünde peritonu olmadığı için sekonder retroperitoneal bir organ olarak tanımlanır [36].



Şekil 2. 3: Pankreas Anatomisi [31, 32].

2.4.1 Pankreasın Bölümleri

Pankreas anatomik olarak baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölüme ayrılır [36].

Baş

Pankreasın başı duodenumun C halkasına yerleşmiştir ve transvers mezokolonun arka kısmındadır. Pankreas başının hemen arkasında vena kava, sağ renal arter ve her iki renal ven bulunur [31]. Süperior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Anterior pankreatikoduodenal vasküler arkad pankreas başının ventral yüzeyinde görülür. Posterior pankreatikoduodenal vasküler arkad arka yüzeyinde görülür. Bu yüzey sağ böbreğin hilusuna ve medial kenarına, sağ renal arter ve vene, inferior vena kavaya, diaframın sağ krusuna ve gonadal venlere yakın komşuluk gösterir. Pankreas başı ana safra kanalının 3. kısmı ile komşudur [36-38].

Unsinat Proses

Pankreas başının bir uzantısı olup, şekli ve boyutu değişkenlik gösterebilir. Süperior mezenterik damarların posteriorunda, aorta ve inferior vena kavanın anteriorunda yer alır. Unsinat proses olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir [36-38].

Boyun

Süperior mezenterik damarların geçit yeri ve portal venin başlangıç yerinde bulunmakta olan 1,5–2 cm uzunluğunda pankreas bölümüdür. Pankreasın boynu doğrudan portal venin önünde durur. Pankreasın boynunun alt sınırında, süperior mezenterik ven splenik vene katılır ve daha sonra portal ven olarak porta hepatis'e doğru devam eder. İnfierior mezenterik ven sıklıkla, splenik ven ve portal venin birleşim noktasına yakın bir yerde splenik vene katılır. Bu bölgede inferior pankreatik ven ve sağ gastroepiploik ven süperior mezenterik vene veya splenik vene ya da doğrudan portal vene drene olarak sonlanırlar. Gastroduodenal arter boynun sağından geçer ve anterior superior pankreatikoduodenal arter dalını verir [31, 36-38].

Gövde

Pankreas gövdesinin ön yüzü omental bursanın peritonunun çift katlı tabakası ile kaplıdır. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı anterior yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Midkolik arter pankreasın inferiorundan çıkarak mezokolonun iki yaprağı arasında seyreder. Pankreas gövdesi süperior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4.kıtası, Treitz ligamanı, transvers kolonun proksimali ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çölyak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Pankreas gövdesi posteriorsa aorta, süperior mezenterik arter kökü, diaframın sol krusu, sol böbrek ve damarları ve splenik ven ile komşudur. Pankreastan bu bölgede çıkan küçük venler splenik vene drene olur [36-38].

Kuyruk

Pankreas kuyruk bölümü kısmen mobildir ve ucu olguların %50'sinde dalak hilusuna doğru uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir. Sol gastroepiploik ven veya inferior splenik polar daldan çıkan bir kaudat dal pankreas kuyruğunun tepesine doğru ilerleyebilir [36-38].

2.4.2 Pankreas Kanalları

Pankreas ekzokrin salgısını duodenuma ana pankreatik kanal (Wirsung) ve aksesuar pankreatik kanal (Santorini) denilen iki kanal vasıtası ile boşaltır [39]. Drenajı sağlayan kanal, Wirsung kanalı olarak bilinmektedir. Ancak olguların %10'unda embriyolojik olarak dorsal pankreastan oluşan pankreasın baş bölüm drenajı aksesuar Santorini kanalı ile minor papillaya olabilir [35].

Ana Pankreatik Kanal (Wirsung)

Ana pankreas kanalı genellikle 2-3 mm çapında ve pankreasın süperior ve inferior sınırları arasında, genellikle posterior yüzeye daha yakın geçer. Pankreas kanalının içindeki basınç, safra kanalındakinin yaklaşık iki

katıdır, bu basınç farkının pankreas kanalı içerisine safra kaçışını engellediği düşünülmektedir. Pankreas lobüllerine ait küçük kanalların birleşmesi ile oluşur. Pankreas baş kesiminin sağ yanında uzanan koledok kanalına yaklaşır. İki kanal birlikte eğik olarak duodenuma ikinci kıtasından girerler. Burada kısa bir genişleme yaparak iki kanal birleşir. Bu genişlemeye “hepatopankreatik ampulla” adı verilir. Ana pankreas kanalı ortak safra kanalı ile birleştikten sonra duodenumun ikinci kısmının medialinde bulunan ampulla vateri veya majör papillada olarak da bilinen papilladan boşalır [31, 35].

Aksesuar Pankreas Kanalı (Santorini)

Pankreasın ikinci kanalı olup %4-10 oranında görülür. Pankreas boynu hizasında ana pankreatik kanaldan başlar. 5-6 cm uzunluğunda olup, papilla duodeni major’ün 2 cm yukarısında bulunan minör papillaya açılır [39].

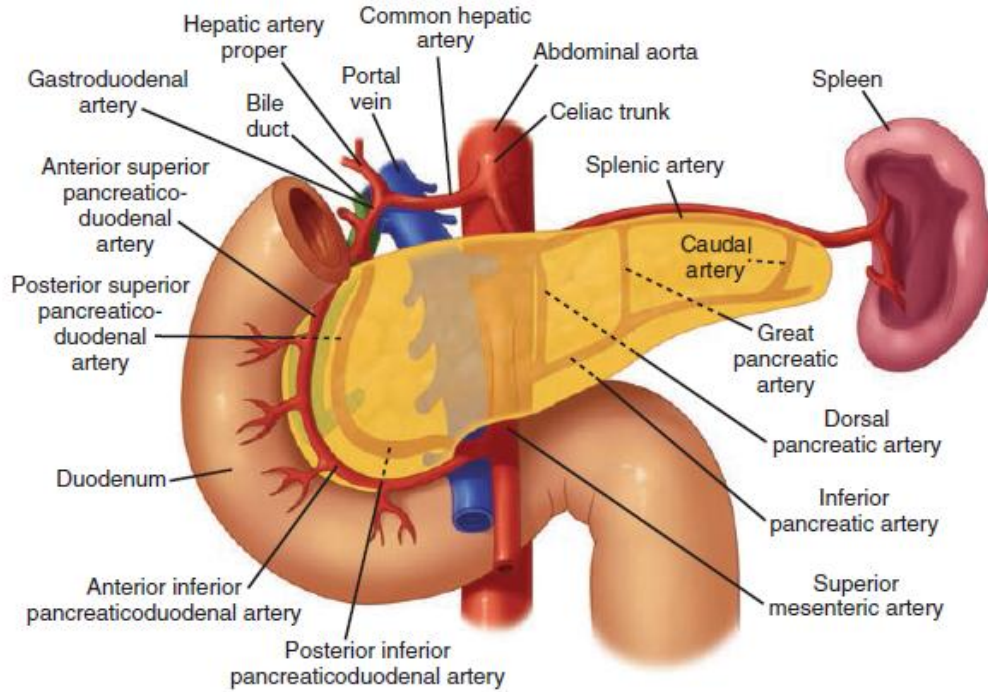
Duodenal Papilla (Ampulla Vater)

Duodenal papilla ana safra kanalı ile pankreatik kanalın intramural parçasının ucunda yer alır. Çoğunlukla 2-3. vertebralar hizasında, duodenumun ikinci kıtasının posteromedial duvarında bulunur. Ampullanın etrafını çeviren kas lifleri, pankreatik ve biliyer salgıların duodenum içine akışını kontrol eden Oddi sfinkterini oluşturur. Sfinkterin gevşemesi ve kasılması, karmaşık sinirsel ve hormonal faktörler tarafından düzenlenir [31, 36].

2.4.3 Pankreasın Arterleri

Pankreasın kan akımı, çölyak trunkus ve süperior mezenterik arterin birçok dalından gelir. Ortak hepatik arter, hepatik arter proper olarak portal vene doğru devam etmeden önce gastroduodenal artere dal verir. Sağ gastrik arter, duodenumun süperiorunda gastroduodenal arter dalını verir. Gastroduodenal arter, daha sonra anterior ve superior pankreatikoduodenal arterlere ayrılan pankreatikoduodenal arter dalını verir. Daha sonra pankreatikoduodenal arter pankreatikoduodenal oluk içinde inferiora doğru ilerleyerek duodenuma ve pankreasın başına küçük dallar verir. Süperior pankreatikoduodenal arterler, inferior pankreatikoduodenal arterlerle

birleşerek arkad oluştururlar. İnferior pankreatikoduodenal arter, süperior mezenterik arterin bir dalıdır. Pankreas başı ve boynu bu arkaddan beslenir. Pankreas gövdesi ve kuyruğu splenik venin dalları olan, dorsal pankreatik arter, inferior pankreatik arter ve kaudal pankreatik arter tarafından beslenir. Bu arterler birleşerek dorsal pankreatik arkadı oluşturur [31, 35, 36].

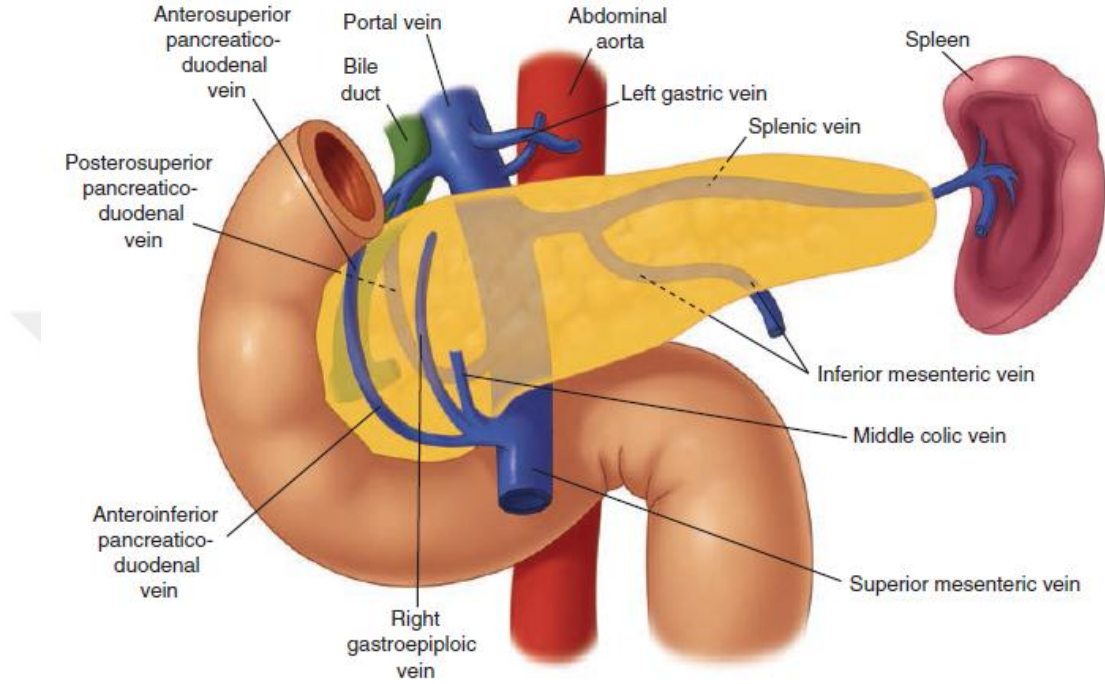


Şekil 2. 4: Pankreasın Arteriyel Beslenmesi [31, 32].

2.4.4 Pankreasın Venöz Drenajı

Pankreasın venöz drenajı arteriyel beslenmeye benzer bir patern izler. Genelde pankreas venleri arterlere paralel ve süperfisiyal seyrederek. Pankreas başı bölgesinde anterior ve posterior venöz arkad oluşur. Tipik olarak, süperior ven pankreas boyununun hemen üzerinde direkt portal vene boşalır. Posterior inferior arkad doğrudan pankreas boyununun inferior sınırındaki inferior mezenterik vene boşalır. Anterior inferior pankreatikoduodenal ven, üst mezenterik vene katılan ortak venöz trunk

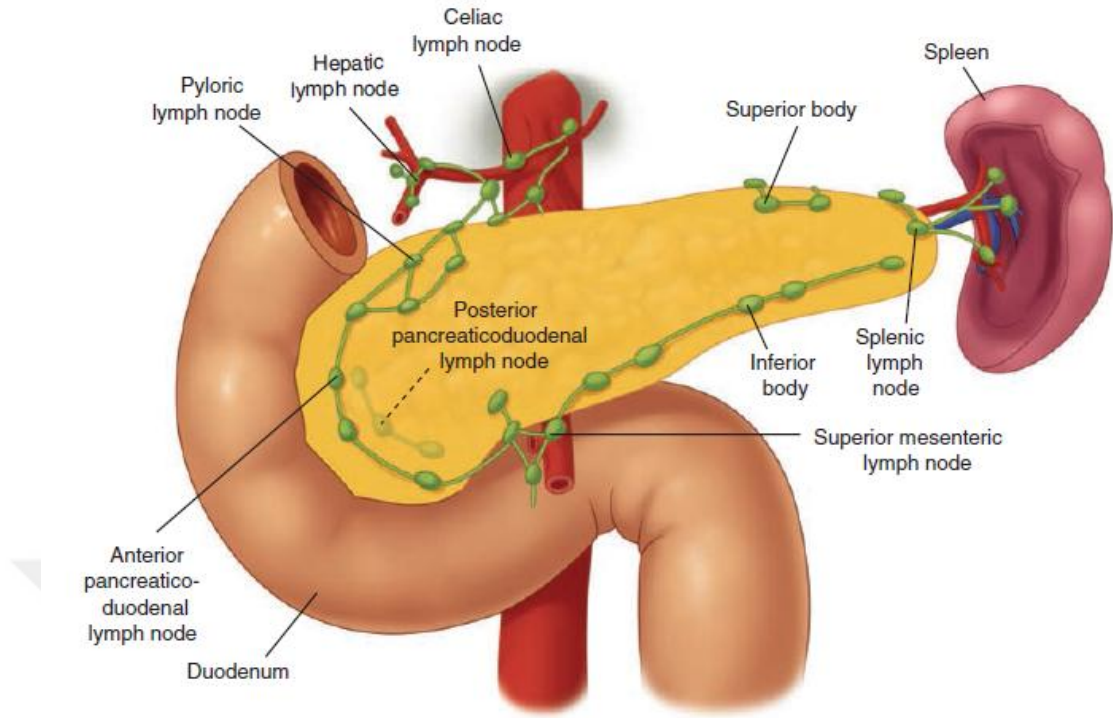
oluşturmak üzere sağ gastroepiploik vene ve mid-kolik vene katılır. Ayrıca pankreas parankiminden doğrudan portal vene giren çok sayıda küçük venöz dal bulunmaktadır. Pankreas gövdesinden ve kuyruğundan venöz dönüş splenik vene boşalır [31, 36].



Şekil 2. 5: Pankreasın Venöz Drenajı [31, 32].

2.4.5 Pankreasın Lenfatik Drenajı

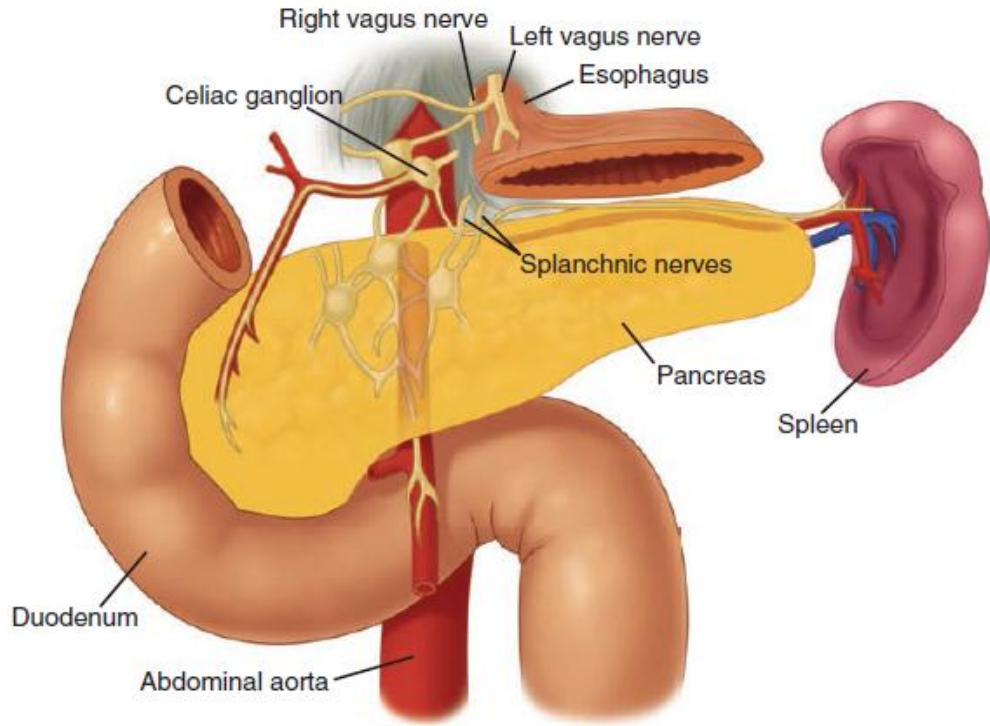
Lenfatik sistem kapilleri parankim içinde interlobüler alandan ve asinüslerin çevresinden başlayıp küçük kanalcıklar oluşturarak kan kapillerleriyle birlikte hareket ederler. Önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşırlar. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatikoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, transvers mezokolon ve proksimal jejunumun mezosundaki lenfatiklere ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir [31, 36, 40].



Şekil 2. 6: Pankreasın Lenfatik Drenajı [31, 32].

2.4.6 Pankreasın İnnervasyonu

Pankreas sempatik ve parasempatik sinir sistemleri tarafından innerve edilir. Sempatik bölümü splankik sinirlerden, parasempatik bölümü vagus sinirinin dallarından gelir. Parasempatik sistem endokrin ve ekzokrin sekresyonunu uyarır ve sempatik sistem sekresyonu inhibe eder [31, 36, 41].

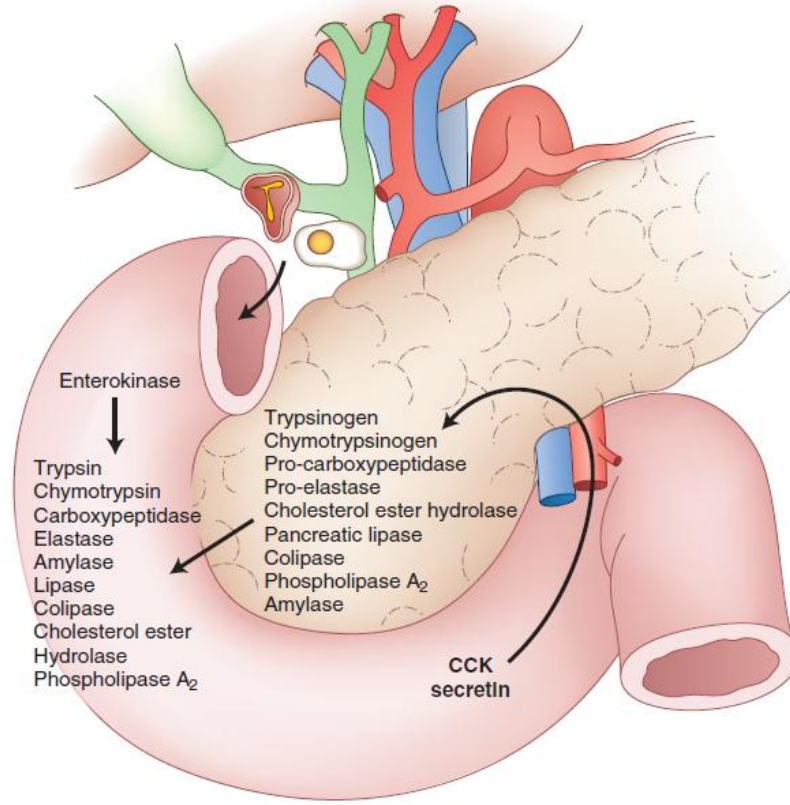


Şekil 2. 7: Pankreasın İnnervasyonu [31, 32].

2.5 FİZYOLOJİ

Pankreasın sindirime yardımcı (ekzokrin) ve hormonal (endokrin) fonksiyonları vardır. Pankreasın temel ekzokrin fonksiyonu, safra ile birlikte duodenuma girerek besinlerin sindiriminde rol alan pankreatik sıvının üretilmesidir. Normal intestinal sindirim ve emilim için, karaciğerin ve pankreasın ekzokrin sekresyonları gereklidir. Pankreatik sekresyon vagal sinir ile sekretin ve pankreozimin adlı iki hormonal ajan tarafından kontrol edilir. Sekretin ve pankreozimin yiyeceklerin duodenuma ulaşması ile salınır. Pankreasın temel endokrin fonksiyonu ise insülin hormonu üretimidir. Pankreasın yeterli insülin salgılayamaması Diyabetes Mellitus'a (DM) yol açar. Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH:8.0-8.3) ekzokrin salgısı vardır. Pankreatik sıvı içerisinde sindirime yardımcı enzimler; yağları sindiren lipaz, karbonhidratları sindiren amilaz, proteinleri sindiren karboksipeptidaz, tripsin ve kimotripsin, nükleik asitleri sindiren nükleaz

bulunur. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar Na ve K olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise Cl ve Mg'dur. Ekzokrin salgının akım hızı arttıkça HCO₃ konsantrasyonu artarken, Cl azalır.



Şekil 2. 8: Pankreas Fizyolojisi [31].

Pankreatik sıvı sindirim salgıları arasında en aktif ve çok yönlü olanıdır. Diğer tüm sindirim sekresyonları yokluğunda, pankreatik sekresyon enzimleri, yiyeceklerin sindiriminin hemen hemen tamamını tek başına yapabilir. İnce bağırsak lümenine salgılanan sindirim enzimlerinin ideal aktivite gösterebilmeleri için ortam pH'sının nötrale yakın olması gerekmektedir. Yani duodenuma geçen içeriğin asiditesi azaltılmalıdır. Bu nedenle, pankreatik sıvı yüksek oranda sodyum bikarbonat içerir ve bu alkaline tuz, büyük oranda gastrik asidin nötralizasyonundan sorumludur. Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0.3mg/ml protein içerir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturur.

Pankreasın ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir: protein, karbonhidrat ve yağlar. Proteolitik enzim olan tripsin, protein moleküllerini polipeptidlere hidrolize edebilir. Kimotripsin, tripsin tarafından aktive edilir. Amilaz, nişasta hidrolizinden maltoz elde edilmesinde görevlidir. Maltoz daha sonra glukoza hidrolize edilir. Lipaz yağların bir kısmını monogliseridlere, bir kısmını da gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edebilir. Lipaz aynı zamanda ince bağırsaklar tarafından da salgılanmaktadır. Pankreas kaynaklı lipaz tüm yağ sindiriminin %80'inde rol oynar. Bu nedenle, yağ sindiriminin bozulması pankreas fonksiyonunun bozukluğunun önemli bir göstergesidir.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentezlendiklerinde inaktif formdadırlar. İntestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçerler. Pankreas salgılarındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve diğer enzimler pankreasta otolizise sebep olabilirler. Pankreas asinuslarına proteolitik enzimleri sekrete eden hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen maddeyi de salgırlar. Diğer proteolitik enzimlerin de aktivasyonu tripsinle olduğu için , tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engellemiş olur. Eğer pankreas ağır şekilde hasara uğrar veya kanalı tıkanırsa, pankreasın doku hasarına uğrayan kısmında çok miktarda enzim birikir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup, birkaç saat içinde tüm pankreası sindirebilir, sonuçta akut pankreatit gelişir. Pankreasın ekzokrin salgısı, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Sinirsel uyarılardan Vagus siniri sorumludur. Direkt vagal uyarı enzimden zengin düşük miktarda pankreatik salgıya neden olur. Vagal uyarı aynı zamanda mideden asit salınımı yoluyla indirekt olarak ekzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal kontrolde, sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Bu iki hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer hormonlar da az miktarda etkiye sahiptirler.

Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup Langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

- BETA hücreleri: Adacıkların %60-80'ini oluşturur ve insülin salgırlarlar.
- ALFA hücreleri: Adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgırlarlar.
- DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur ve somatostatin salgırlarlar.

İnsülin, karaciğerde glukozdan glikojen üretilmesini sağlar. Aynı zamanda insülin reseptörleri aracılığıyla hücrelerin glukoz alımını sağlayarak kan şekerini düşürür. Glukagon, kan şeker seviyesini artırmak için karaciğerde glikojen glukoz dönüşümünü uyarır. Somatostatin ise glukagon ve insülin üretimini inhibe eder [42, 43].

2.6 PANKREASIN KİSTİK NEOPLAZİLERİ

Pankreasın kistik neoplazileri nadir görülen lezyonlar olarak değerlendirilse de görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile artan oranlarda tanı almaktadırlar. Son 20 yıl içerisinde üçüncü basamak sağlık merkezlerinin pankreatik cerrahideki deneyimlerinin artması ile, kistik neoplaziler için uygulanan pankreas rezeksiyon oranları iki kat artış göstermiştir [44].

Bir hasta pankreas bezinde sıvı içeren lezyon ile başvurduğunda kistik bir neoplazm düşünülmelidir. Kistik tümörler, pankreasın adenokarsinomlarını takip eden ikinci en yaygın ekzokrin pankreas neoplazmıdır [3, 31]. Pankreas kistik lezyonları, benignenden prealign ve invaziv malignitelere kadar değişen bir spektrum içerir [45].

Pankreasın Kistik Neoplazileri (PKN), İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi, Müsinöz Kistik Neoplazi (MKN), Seröz Kistik Neoplazi (SKN) ve Solid Psödopapiller Neoplazi (SPN) ve Kistik Nöroendokrin Tümörler (cNET) gibi diğer nadir kistik neoplazileri içeren heterojen bir pankreas kisti grubudur. Bunların hepsi çeşitli klinik, radyolojik ve patolojik özelliklere sahiptir.

Birlikte, bu kist tipleri PKN'nin %90'ını temsil eder, İPMN ise en yaygın olanıdır [11, 12, 46].

PKN'nin malign potansiyeli çeşitli tipler arasında değişiklik göstermektedir. Bu yüzden farklı PKN tipleri arasında ayırıcı tanı ile tanının kesinleştirilmesi önemlidir. SKN çoğunlukla takibe ihtiyaç duymaksızın iyi huylu kabul edilir, İPMN, MKN, SPEN ve cNET ise premalign olarak kabul edilir ve yakın takip veya cerrahi rezeksiyon gerektirir [11, 12]. Bununla birlikte, asemptomatik pankreas kistlerinin yönetimi hastalar ve cerrahları için kaygıları tetikleyebilir. Hayat şartlarını etkileyen çok takip yapılması ve agresif cerrahi müdahale zarar verebilir, yaşam kalitesini azaltabilir ve maliyetleri artırabilir. İnsidental olarak tespit edilen pankreas kistinin kötü huylu olma riski çok düşük olsa da (yaklaşık 10.000'de 1), cerrahi sonrası mortalite riski %2-5 ve morbidite riski %30-40 ile azınsanamayacak derecede önemlidir. Bununla birlikte, bu neoplazilerin bazıları yavaş malign transformasyon gösterir ve bu nedenle nadir görülen invaziv pankreas adenokanserine dönüşmeden önce cerrahi tedavi için bir fırsat sunar [31].

Halen, üç kılavuz PKN takip programı ve cerrahi rezeksiyon hakkında, semptomlar ve malignite riski temelinde öneriler sunmaktadır: 2015 Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) [8]; Uluslararası Pankreatoloji Derneği (IAP) [11]; ve Pankreasın Kistik Tümörleri Hakkında Avrupa Çalışma Grubu (European) [12]. IAP ve European kuralları sırasıyla 2017 ve 2018'de revize edilmiştir [47].

Bu noktada cerrahın ikilemi, önemli malignite riski teşkil eden kistlerin belirlenmesi ve bireysel olarak hastalara özgü risk-fayda oranının doğru değerlendirilmesi ile takip veya cerrahi arasında yönlendirme yapmaktır [31].

2.6.1 Prevelans

Pankreasın kistik neoplazileri, tüm pankreas kistik lezyonlarının %10-15'ini ve tüm pankreas neoplazilerinin yaklaşık %1'ini oluştururlar [48]. Asemptomatik hastalarda, %3'e varan oranlarda, 70 yaşın üzerindeki hastalarda %10'a varan oranlarda pankreas kistleri bulunur [49, 50]. Otopsi serilerinde inceleme yapılan bir Japon çalışmasında, daha önceden bilinen pankreas hastalığı olmayan 300 erişkinde pankreas kistlerinin

görülme sıklığı, %24.3 (73 vakada 186 lezyon) olarak bulundu. Aynı çalışmada prevalansın yaşla birlikte arttığı ve kistlerin patolojik incelemesi ile kist epitelinin, invaziv kansere doğru giden bir displastik değişiklik spektrumu gösterdiğini ortaya konuldu [51]. Kesitsel görüntüleme çalışmalarında pankreas kistlerinin prevalansı %2 ile %19 arasında değişmekte olup, 70 yaşından büyük hastalarda kümülatif prevalansın %40'a kadar yükseldiği gösterilmektedir [52]. 24039 bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme taramalarının incelendiği bir çalışmada, 290 (%1.2) hastanın, pankreatit belirtisi olmadan pankreas kistleri olduğu ve özellikle 70 yaş ve üzeri hastalarda görülen kistlerin PKN olması olasılığının yüksek (%60) olduğu ortaya koyuldu [53].

2.6.2 Sınıflama

Pankreatik kistler enflamatuar ve neoplastik olmak üzere iki alt tipe sınıflandırılabilir. Geçmiş dönemlerde, pankreas kistlerinin çoğunun, akut pankreatitin bir komplikasyonu olarak gelişen neoplastik olmayan enflamatuar psödokistler olduğu düşünülmekteydi. Pankreas psödokistlerini diğer neoplastik kistlerden ayıran primer histolojik özellik epitelyal hücre diziliminin olmamasıdır. Literatürde yapılan çalışmalar, psödokistlerin pankreas kistleri arasındaki insidansı bakımından farklılık gösterse de, pankreas kistlerinin %50'sinden fazlasının psödokistler tarafından oluşturulduğu kabul edilebilir. Literatürde çeşitli çalışmalarda 15 çeşit histolojik tip tanımlansa da en yaygın şekilde karşılaşılan kistik neoplaziler arasında Seröz Kistik Neoplazi, İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi ve Müsinöz Kistik Neoplaziler bulunur. Genel olarak kistler, ürettikleri sıvı tipine bağlı olarak müsinöz veya non-müsinöz olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma, kist içeriği tanıyı ve prognozu öngörebildiği için klinik öneme sahiptir. Müsinöz lezyonlar malign progresyon gösterebilir veya tanı anında malignite barındırabilirler. Müsinöz olmayan lezyonlar (pankreas nöroendokrin tümörü ve solid psödopapiller tümör gibi diğer solid lezyonların kistik dejenerasyonu değilse) öncelikle malign potansiyele sahip değildir [54, 55]. DSÖ pankreasın kistik neoplazilerini kist duvarının özelliklerine göre 1996 da [26] sınıflandırmış ve 2010 da [56] revize etmiştir.

2.6.3 Seröz Kistik Neoplaziler

İlk olarak 1978'de Compagno ve Oertel tarafından tanımlandı [57]. Seröz kistadenomlar pankreasın iyi huylu kistik tümörleridir ve rezeke edilmiş pankreas kistik neoplazilerinin yaklaşık %16'sını temsil etmektedirler [5]. Bu tümörler kadınlarda daha sık görülür (%75) ve 50 ila 60 yaşları arasında görülme oranı artmaktadır [58, 59]. SKN atipik olmayan küboidal, glikojenden zengin ve seröz sıvı üreten epitelyal hücrelerle çevrili kistik yapılardan oluşur. Çoğunlukla benign lezyonlardır ancak az sayıda malign varyantları (seröz kistadenokarsinom) literatürde tanımlanmıştır [44]. Pankreasın her bölgesinde görülebilmekle beraber en sık baş bölgesinde bulunurlar [60]. Seröz kistik neoplazilerin mikrokistik, makrokistik ya da oligokistik, mikro-makro kistik, ve solid tip olmak üzere dört tipi tanımlanmıştır [44, 61]. SKN'ler yavaş büyür ve çoğu görüntüleme sırasında tesadüfen bulunur. Cerrahi girişim sadece semptomatik hastalar için düşünülebilir [62].

Klinik Sunum

Seröz kistik neoplaziler çoğunlukla asemptomatiktir ve tipik olarak belirsiz şikayetlerle başvuran hastalarda yapılan görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak tanı alırlar. Semptomatik olan hastalarda en sık şikayetler karında şişkinlik hissi ya da hafif-orta şiddetli ağrıdır. Kilo kaybı, bulantı-kusma, ele gelen kitle, sarılık beklenmez ancak kitle oluşumu ile komşu organ basısı meydana gelirse beklenebilir. Semptomlar tanıda belirleyici olmasa da benign-malign ayırımında etkili olabilirler [3, 31, 44]. Seröz kistadenom tanısında olguların %15-30'unda kistik neoplazi ile birliktelik gösteren genetik geçişli, Von Hippel Lindau (VHL) sendromu da göz önünde bulundurulmalıdır [63].

Patofizyoloji

Bazı sporadik SKN'lerin VHL ile ilişkili genlerde modifikasyonları olduğu bilinmesine rağmen, SKN'lerin patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir [61, 64]. Von Hippel-Lindau sendromu, SKN için bilinen bir risk faktörüdür [60, 61]. VHL sendromlu hastaların %90'ında SKN geliştiği bildirilmektedir [65].

Patoloji ve Sınıflama

SKN'ler, benign, yavaş büyüyen kistik lezyonlardır. Sıklıkla iyi sınırlı, yuvarlak şekilli, çapı 25 cm'e kadar ulaşabilen genellikle lezyon büyüklüğüne göre semptomlara bağlı olarak ya da rastlantısal tanı alan kistik kitlelerdir. Seröz kistadenomlar pankreatik kanallarla ilişki göstermezler. Klasik olarak glikojen bakımından zengin multiple mikrokistik yapı, bal peteği yapısı oluşturan kübik epitelyal hücre dizilimi ve santral skar oluşumuyla karakterizedirler [44, 61, 62]. Son sınıflamalarda mikrokistik, makrokistik ya da oligokistik, mikro-makro kistik (Mikst), ve solid tip olmak üzere dört tipi tanımlanmıştır [58, 61]. Mikrosistik ve makrosistik ayrımındaki sınır baskın kistin 2 cm'nin altında veya üstünde olmasıdır [66]. Mikrosistik en yaygın tipidir (%45), ardından makrokistik (%32), mikst (%18) ve solid (%5) tipleri gelir [61, 67].

Tanı

SKN tanısı genellikle radyolojik olarak konulur. Mikrosistik bir SKN'nin klasik görünümü multilobule kistik görünüm ile birlikte merkezi kalsifikasyon veya %16-26 oranında santral skar bulunan bal peteği görünümüdür. Makrokistik veya solid varyantlarda tanı daha zordur, çünkü bunlar MKN veya YD-İPMN'e benzerlik gösterirler. Endoskopik ultrason (EUS) ile aspirat sıvısı analizi yapılabilir ancak mikrosistik hastalıkta zor olabilir. Bu müsinöz olmayan kistler tipik olarak kist sıvısında düşük karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyelerine sahiptir [3, 31, 44, 62].

Tedavi

Literatürde seröz kistik neoplazilerin malign dönüşümü bildirilen yaklaşık 30 vaka vardır ve bu oldukça nadirdir [68]. Rezeksiyon, bası bulgusu oluşturabilecek geniş çaplı seröz kisik neoplazmi olan semptomatik hastalarda veya tümörün pankreasın premalign ya da malign diğer kistik neoplazilerinden ayırt edilemediği durumlarda uygulanır [44]. Tümörü 4 cm'den büyük olan hastaların semptomatik olmaları daha olasıdır ve 4 cm'den küçük tümörleri olan hastalardan daha hızlı bir büyüme hızı göstermeleri beklenmektedir. Bu nedenle, 4 cm'den büyük veya hızla

büyüyen lezyonları olan operasyon için uygun olarak seçilmiş hastalarda, rezeksiyon değerlendirilebilir [3]. Asemptomatik, rezeksiyon düşünülmeyen hastalar için takip görüntülemesi genellikle 3-6 ay içerisinde önerilmektedir [46, 68]. Bu noktanın ötesinde takip programlarıyla ilgili tartışmalar vardır [68]. Konsensüs kılavuzları bu hastalar için yarı yıllık veya yıllık bazda takip önerisinde bulunmuş olsa da, bazı çalışmalar 2 yılda bir takibi desteklemektedir [66]. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda, histoloji seröz kistadenokarsinomu göstermediği sürece postoperatif takip gerekli değildir [68, 69].

Seröz Kistadenokarsinom

SKN'lerin hemen hemen tüm olgularda benign olarak değerlendirilmesine rağmen, malign formu olan seröz kistadenokarsinom tanımlanmıştır [44]. Literatürde malign dönüşümü bildirilen yaklaşık 30 vaka vardır ve bu oldukça nadirdir [68]. Tüm seröz kistik neoplazilerin %1'inden azını oluşturmaktadırlar [70]. Kistadenokarsinom tanılı hastalar 52-81 yaş arasında, üçte ikisi kadın ve çoğu asemptomatiktir. Tanı konulabilirse rezeksiyon önerilir [3, 31, 44].

2.6.4 Müsinöz Kistik Neoplaziler

Müsinöz ve seröz kistik tümörlerin klinikopatolojik spektrumları ilk kez 1970'lerde tarif edildi. Müsinöz kistik neoplaziler pankreasın çok sık görülen kistik neoplazileridir [3]. MKN'ler rezekte edilen pankreasın kistik tümörlerinin yaklaşık %23'ünü oluştururlar [5]. Müsin üreten epitelyal hücreler tarafından oluşturulan, pankreatik duktal sistem ile ilişkisiz oluşuyla İPMN'lerden ayrılan, ve ovaryan tip stroma bulundurmasıyla karakterize lezyonlardır. Epitelyal displazinin tipine göre; düşük derece displazi, orta derece displazi ya da karsinoma in situ (yüksek derece displazi) olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca invaziv komponent içeren lezyonlar müsinöz kistik neoplazi ilişkili invaziv karsinom olarak isimlendirilebilir [44, 71]. MKN'ler perimenopozal kadınlarda yaygın olarak görülür ve yaklaşık üçte ikisi pankreasın gövdesinde veya kuyruğunda bulunur. Çoğu görüntüleme yapılan hastalarda insidental olarak tespit edilir [31]. İnvaziv hastalık riski göz önüne alındığında, mevcut kılavuzlar, rezeksiyon

açısından uygun olan MKN'li tüm hastalar için rezeksiyon yapılmasını önermektedir [11, 12].

Klinik Sunum

Müsinöz kistik neoplazilerin semptomları belirsizdir ve genellikle pankreasın kistik lezyonlarının ayırıcı tanısında yeterli değildir. En sık gözlenen semptomlar karında rahatsızlık hissi ve ağrıdır. Daha az sıklıkla semptomlar arasında üst kadranda ve kuşak tarzı arkaya yayılan karın ağrısı görülebilir. Lezyon büyüklüğüne bağlı olarak bası bulgularına sekonder semptomlar görülebilir. Diğer daha az görülen semptomlar arasında yorgunluk, kilo kaybı, karında ele gelen kitle ve çok nadir görülse de pankreatit atakları ve sarılık vardır [44, 61].

Patofizyoloji

MKN'lerin gelişim mekanizması halen araştırılmaktadır. Yapılan son çalışmalarda KRAS yolunun ve kanonik Wnt yolunun etkilendiği gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada kanonik Wnt yolunun aktivasyonunun, fare modelinde MKN'lere patognomonik olan over benzeri stroma gelişimini teşvik ettiği gösterilmiştir [72-74].

Patoloji ve Sınıflama

MKN'ler çoğunlukla yuvarlak şekilli, düzgün yüzeyli, değişen kalınlıklardaki fibroz psödokapsülü ile sıklıkla kalsifikasyonlar içeren, pankreasın daha çok gövde ve kuyruk kesiminde yerleşen kistik kitleler oluşturur. Kistik kitlelerin boyutu ortalama 6-10 cm arasındadır. Kesit yüzeyi birkaç milimetreden santimetrelere kadar değişen boyutta kistik boşluklar içeren multiloküler ya da uniloküler tümörel lezyonlar olarak gözlenir ve içeriğinde yoğun müsin veya müsin ile hemorajik nekrotik içerik karışımı bulunur [44]. MKN'nin histolojik ayırt edici özelliği, müsin salgılayan küboidal epitel iç tabakası ve over benzeri stromadan oluşan dış tabakasıdır. Kistlerin pankreatik duktal sistem ile bağlantısı yoktur [11, 56]. MKN'lerin benign hastalıktan (müsinöz kistadenom) malign hastalığa (müsinöz kistadenokarsinom) kadar değişen bir hastalık spektrumu vardır. Olguların %5-16'sında invaziv karsinom mevcuttur [75, 76]. İnvaziv karsinom olasılığı

yüksek olan faktörler arasında 1 cm'den fazla intrakistik papiller nodül varlığı, artmış boyut (> 3 cm) ve artmış serum karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) seviyesi bulunur. Ek çalışmalar, yaş faktörünün malign dönüşüm için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [75, 77].

Tanı

MKN tanısı, yukarıda belirtilen histolojik özelliklerin doğrulanmasıyla konur. Diagnostik radyolojik özellikler arasında kalın duvarlı kistik lezyonlar, septasyonlar, kalsifikasyonlar ve mural nodüller bulunur. Bu bulguların orta yaştaki bir kadında varlığı MKN'yi oldukça düşündürmektedir [11, 62]. MKN'ler çoğunlukla pankreasın gövde veya kuyruk bölümünde bulunurlar [75, 76]. Endoskopik ultrason taraması yapılabilir ve kist sıvısı aspiratında yüksek CEA seviyesi müsinöz kistik yapıları destekler niteliktedir [62].

Tedavi

Yaşlı hastalarda, özellikle lezyonu 3 cm den küçük olan ve intramural nodülü olmayan hastalarda gözlem yapılabilir. Ancak, MKN'nin doğası hala bilinmediği ve çoğu hasta nispeten genç olduğu (ve dolayısıyla invaziv MKN'ye ilerleme riski bulunduğu), cerrahi olarak uygun olan ve kontrendikasyonları olmayan tüm hastalar için cerrahi rezeksiyon önerilir. Çoğu MKN pankreasın gövdesinde veya kuyruğunda yer aldığından, distal pankreatektomi genellikle tercih edilen prosedürdür ve yüksek hacimli merkezlerde güvenli bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Literatürde, invaziv olmayan MKN'li hastalarda %94.7-100 ve invaziv MKN'li hastalarda %57-62.5'lik 5 yıllık sağkalım bildirmiştir. İnvaziv karsinomlu hastalarda hastalık nüksü 5 yılda %37 ila %83 arasında değişmektedir [11, 78-80]. Cerrahi rezeksiyon sonrasında, invazyonu olmayan hastaların takip görüntülemesine ihtiyacı olmayacaktır. Ancak, invazyonu olanların lokal rekürrens ve uzak metastazları değerlendirmek için her 6 ayda bir BT veya MR görüntülemesi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir [11, 81].

2.6.5 Kistik Nöroendokrin Neoplaziler

Nöroendokrin tümörlerinin kistik formasyonu olarak tümör dejenerasyonuna sekonder olduğuna inanılmaktadır. cNET'ler çoğunlukla beşinci on yılda ve kadın-erkek arasında eşit sıklıkta görülür. Kistik dejenerasyon pankreasın nöroendokrin tümörlerinin sık olmayan özelliklerindedir. cNET'lere radyolojik olarak tanı koymak zordur. Olguların yaklaşık %95'inde arteriyel fazda rim tarzında, iyi kanlanan doku izlenir ve vasküler yumuşak doku komponentinin izlenmesi önemli bir özellik olarak görülmektedir. Sitolojik olarak kistin periferinde dizilen neoplastik nöroendokrin hücrelerin izlenmesi ile tanı doğrulanır. cNET'ler solid NET'ler gibi sıklıkla iyi sınırlıdırlar. Ayırıcı tanı için radyolojik bulgularının klinik ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Bu lezyonlar diğer nöroendokrin lezyonlar gibi davranır, ancak nonfonksiyonel oldukları zaman tanıda zorluklara neden olabilirler. Kistik yapıları psödokist veya diğer kistik neoplazmlar ile karışabilir. Seçilmiş hastalarda segmental rezeksiyon veya enükleasyon tercih edilebilir. Cerrahi tedavi endikasyonu olan olgularda geniş rezeksiyon yapılmalıdır. Temiz cerrahi sınırla rezeksiyon yapılan olgularda prognoz iyidir [82-84].

2.6.6 Solid Psödopapiller Neoplazi

SPN'ler, perinöral ve vasküler invazyon veya parankimal infiltrasyon, metastaz gibi malignite için histolojik kriterler göstermeyen düşük dereceli malign neoplazmlardır. Solid ve psödopapiller yapılar oluşturan zayıf bir şekilde bağlanmış monomorfik epitel hücrelerinden oluşurlar. Mikroskopik olarak solid (solid psödopapiller) ve kistik (hemorajik-nekrotik, psödokistik) bileşenlerin kombinasyonundan oluşurlar. SPN'ler sıklıkla hemorajik-kistik dejenerasyona uğrarlar. Müsin ve glikojen barındırmazlar. SPN'ler tek, yuvarlak, büyük ve geniş kitleler oluştururlar [85]. Yüksek semptom sıklığı ve %10-20 oranında görülen agresif biyoloji riski göz önüne alındığında, tedavi esas olarak cerrahidir. Sadece ameliyat ya da sistemik kemoterapi veya her ikisi ile tedavi edilen hastalarda çok nadir nüks izlenmiştir. Malignite ve bölgesel yayılma riskine rağmen, çoğu hastanın prognozu iyidir. Uzun süreli sağkalım oranı yüksektir, %80-90'ı aşmaktadır [62, 86, 87].

2.7 İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİLER

İntraduktal papiller müsinöz neoplazilerin pankreasın nadir görülen neoplazilerinden olduğunun kabul gördüğü dönemin ardından, bilindiği üzere günlük pratikte sıkça karşılaşılan bir olgu haline gelmiştir. Şimdilerde İPMN'ler pankreasın en sık rastlanan kistik neoplazileridir [44, 88]. İlk olarak Ohashi tarafından 1982'de tarif edilen pankreasın İPMN'leri tipik olarak yaşamın altıncı ila yedinci dekadında ortaya çıkar. İPMN'ler iyi huylu adenomdan invaziv adenokarsinomlara kadar geniş bir epitelyal değişiklik yelpazesi içerir [1, 3, 44]. İPMN'ler, günümüzde en yaygın neoplastik pankreatik kist türüdür ve modern serilerde cerrahi olarak rezeke edilen pankreas kistlerinin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadırlar [4, 5]. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirler, ancak 60'lı yılların sonlarında veya 70'lerin başlarında olan hastalarda daha çok tanı alırlar. Sıklığı erkekler ve kadınlar arasında eşit dağılım gösterir [4]. İPMN'ler, pankreatik kanal tutulumuna göre karakterize edilir [3]. Ana kanal İPMN olarak adlandırılan tek başına ana pankreatik kanalın genişlemesiyle (≥ 5 mm) ortaya çıkabilir. İPMN'ler ayrıca dal kanalı veya yan dal İPMN'leri olarak adlandırılan pankreas kistleri ile de ortaya çıkabilir. Son olarak, bir kısmı hem dilate ana pankreatik kanal hem de pankreas kistleri ile prezente olan hem ana dal hem yan dal tutulumu ile ortaya çıkar ve miks İPMN olarak adlandırılır [4, 11].

2.7.1 Klinik Sunum

AD-İPMN'li hastaların çoğu tanı anında semptomatiktir ve hastaların yarısından fazlasında karın ağrısı görülür. Diğer semptomlar arasında sıklıkla kilo kaybı, ve daha az sıklıkla sarılık, akut pankreatit ve diabetes mellitus bulunur. YD-İPMN ise AD-İPMN'nin semptomatik doğasının aksine, asemptomatiktir ve daha çok rastlantısal bir bulgu olarak ortaya çıkar. Hastaların çoğunda başvuru sırasında karın ağrısı yoktur ve kilo kaybı daha az görülür [61, 89]. Pankreas adenokanserinin aksine, sarılık İPMN için nadir görülen bir bulgudur. Hastaların sadece %15-20'sinde meydana gelir [44].

2.7.2 Patofizyoloji

İPMN'lerin, Pankreatik Duktal Adenokarsinom'daki (PDAK) pankreatik intraepitelyal neoplaziye benzer şekilde adenomdan karsinoma geçişi boyunca bir adımı temsil ettiği düşünülmektedir [62]. İPMN'in moleküler patogenezinde KRAS aktive edici mutasyonlar neoplazinin patolojik şiddetine göre oluşumu artan erken bir olay olarak tanımlanmıştır. KRAS, p16 ve p53 genlerinin mutasyonlarının İPMN patogenezinde rol oynadığını öne süren çalışmalar mevcuttur [44, 90]. Rezeke edilen 23 İPMN olgusunun bulunduğu bir çalışmada olguların %65'inde KRAS mutasyonu olduğu gösterilmiştir [90]. MKN ve İPMN'de KRAS, RNF43 ve p53'teki mutasyonlar ortak olarak görülebilirken, İPMN'ler GNAS mutasyonu adında İPMN'lerin %58'inde bulunan ve İPMN'leri diğer kist tiplerinden ayırmak için kullanılabilen benzersiz bir mutasyona sahiptir [72].

2.7.3 Patoloji

İPMN'ler pankreatik duktal epitelden kaynaklanır, müsin salgılar ve duktal yüzeyden pankreatik lümene papiller çıkıntılar ile karakterizedir. İlgili pankreatik duktal sisteme bağlı olarak ana kanal tipi İPMN, yan kanal tipi İPMN veya miks tip İPMN olarak sınıflandırılırlar [85, 91]. Displazi derecesine göre, 2010 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması İPMN'leri düşük dereceli veya orta dereceli displazili İPMN, yüksek dereceli displazili İPMN (karsinoma in situ) ve ilişkili invaziv karsinomlu İPMN olarak ayırmaktadır [85]. Staz oluşturan müsin üretimi ve papiller neoplazmin intraluminal büyümesi, pankreatik kanalının genişlemesine neden olur [56]. Duktal ektazinin derecesi, müsin üretiminin derecesine göre değişir, ancak görüntüleme çalışmalarında veya patolojik incelemede görülen duktal dilatasyon tanısal bir özelliktir. İPMN'ler premalign lezyonlardır ve tek bir tümör içinde epitel hücre diziliminde düşük dereceli displazi ile karsinom arasında değişen alanlar gösterebilir. Duvar nodüllerinin varlığı, erken malignite odaklarını ön görebilir [85, 92]. İPMN'lerden kaynaklanan solid malignitelerin, ana pankreatik kanaldan kaynaklanan tipik pankreatik adenokarsinom ile karşılaştırıldığında papiller özelliklere sahip olma olasılığı daha yüksektir [93]. İPMN'lerin gastrik faveolar tip, intestinal tip, pankreatobiliyer tip ve onkositik tip olmak üzere dört histolojik alt tipi

tanımlanmıştır. YD-İPMN'lerin çoğu gastrik faveolar tipi epitelden oluşurken intestinal tip AD-İPMN'de daha yaygındır [31]. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada, İPMN'lerin dört alt tipinde sağkalımda önemli farklılıklar bulunmuştur. Gastrik faveolar tip İPMN'li hastalar en iyi prognoza sahipken, intestinal ve pankreatobiliyer tipi olanlar kötü prognoza sahip olarak bulunmuştur [94].

2.7.4 Sınıflandırma

İPMN'ler, görüntüleme çalışmalarına ve/veya histolojiye dayalı olarak üç tipte sınıflandırılırlar; AD-İPMN, YD-İPMN ve M-İPMN [2].

2.7.5 Yan Dal İPMN, Tanı ve Tedavisi

Adından da anlaşılacağı gibi, YD-İPMN, ana pankreatik kanalın yan dallarından gelişen ancak ana pankreatik kanalın dahil olmadığı neoplazi tipidir. YD-İPMN'ler, tek bir yandaldan gelişen tek lezyon veya pankreas boyunca birçok yandallardan gelişen çoklu kistik lezyonlar halinde görülebilirler. Malign transformasyon riski YD-İPMN'lerde tanımlanmıştır ve kılavuzlarda endişe verici ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmış birçok faktörle ilişkilidir. Bu faktörler uluslararası konsensüs ile tanımlanmıştır ve pankreasın İPMN ve MKN'sinin yönetimi için uluslararası konsensüs kılavuzlarında bildirilmiştir [2, 11, 31].

Konsensus kılavuzlarında bildirilen bu bulgular görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. YD-İPMN'nin endişe verici özellikleri arasında 3 cm'den büyük kist boyutu, kalınlaşmış kist duvarı, 5 ila 9 mm ana pankreatik kanal boyutu, büyümeyen duvar nodülü, distal pankreatik atrofi ile ana pankreatik kanalın kalibresindeki ani değişiklik ve lenfadenopati bulunmaktadır. Ek olarak, kistik lezyon nedeniyle klinik pankreatit bulguları olan hastalarda da endişe verici özellikler olduğu düşünülmelidir [2, 11, 31].

YD-İPMN'nin yüksek riskli görüntüleme özellikleri arasında kist içinde büyümekte olan solid mural nodül bulunması ve ana pankreatik kanal genişlemesinin 1 cm'den fazla olması bulunmaktadır. Klinik olarak sarılık belirtilerinin bulunması da yüksek risk özelliği olarak düşünülmelidir [2, 11, 31].

BT veya MR'da endişe verici özelliklere sahip tüm kistler ve endişe verici özelliklere sahip olan veya olmayan 3 cm'den büyük herhangi bir kistin EUS endikasyonu mevcuttur; EUS bulgularına göre yüksek riskli özelliklere sahip tüm kistlerde rezeksiyon düşünülmemlidir. 3 cm'den küçük asemptomatik lezyonlar için invaziv malign hastalık gelişme riski düşüktür ve bu nedenle seri takip programına alınması önerilmiştir. Endişe verici özelliği olmayan tesadüfi olarak bulunan küçük (<1 cm) YD-İPMN'leri olan hastalar için 2 veya 3 yıl içinde BT veya MRI ile takip uygundur. Asemptomatik kistleri 1 ila 2 cm arasında olanlar için, yılda 1 kere görüntüleme uygun olur, ardından ilk 2 yıllık takip sırasında boyutta değişiklik olmazsa daha az sıklıkta değerlendirme yapılabilir. 2 ila 3 cm arasındaki kistler takibinin ilk yılında 3 ila 6 aylık aralıklarla daha sık incelenmelidir. Takip aralığının uzatılmasından önce kistlerin stabil olduğundan emin olunmalıdır. Uzun süreli takip ihtiyacı göz önüne alındığında, genç, sağlıklı ve cerrahiye uygun olan bireylerde 2 ila 3 cm arasındaki kistlerin rezeksiyonu düşünülebilir. 3 cm'den büyük kistler, artan malignite riski nedeniyle daha yakın takip gerektirir. Cerrahi müdahalenin yüksek riskli olabileceği durumlarda MR ile dönüşümlü EUS her 3 ila 6 ayda bir yapılmalıdır. Uzun yaşam beklentisi olan genç hastalarda ve cerrahi riski düşük olanlarda cerrahi kuvvetle düşünülmemlidir. Semptomatik hastalarda malignite riski arttığı için, YD-İPMN'lerle ilgili semptomları veya yüksek riskli özellikleri olan hastalara (örn. Sarılık, duvar nodülü, dilate ana pankreatik kanal) cerrahi rezeksiyon önerilmelidir. Genel olarak, YD-İPMN zemininde invaziv malign hastalık gelişme riski yaklaşık %10-15 olarak bilinmektedir [2, 11, 31].

2.7.6 Ana Dal İPMN, Tanı ve Tedavisi

AD-İPMN'de ana pankreatik kanalın kolomnar metaplazi ile anormal kistik genişlemesi ve endoskopik değerlendirmede papilladan sızdığı görülebilen yoğun müsinoz sekresyon mevcuttur. Ana pankreatik kanalın tutulumu fokal veya diffüz olabilir. Bu bulgu malign dejenerasyon riskinin önemli ölçüde artması nedeniyle en önemli bulgudur. AD-İPMN'li hastalarda, başvuru anında invaziv pankreas kanseri bulunma riski %30 ila %50 arasındadır. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon tedavinin temelini oluşturmaktadır [2, 11, 31].

Pankreas duktal adenokarsinomları olan hastaların aksine, AD-İPMN'i olan hastaların %50'sinde karın ağrısı başvuru bulunabilir. Birçok seride gösterildiği üzere, karın ağrısı ile gelen hastaların yaklaşık %25'inin şaşırtıcı olmayacak şekilde, kronik pankreatit tanısını aldığı görülmektedir [31].

Bazı araştırmacılar, malignitenin prediktörleri olarak klinik ve patolojik belirteçleri incelemişlerdir ve sarılık, yüksek serum alkalik fosfataz düzeyi, duvar nodülleri, diyabet ve 7 mm veya daha büyük ana pankreatik kanal çapının invaziv AD-İPMN'lerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır [95].

Moleküler düzeyde, pankreatik kistik neoplazmların genomik dizi analizi kullanılarak yapılan araştırmalarda, AD-İPMN'in pankreasın duktal adenokarsinomundan ayıran birkaç farklı sitogenetik değişikliğe sahip olduğunu göstermiştir [31].

AD-İPMN'lerin BT taramalarındaki radyografik özellikleri arasında genişlemiş ana pankreas kanalı, değişen boyutlarda kistler ve muhtemelen duvar nodülleri bulunur. Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRKP) ve EUS, İPMN şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi için önemli ikincil tanısal çalışmalardır. MRKP, duvar nodüllerinin lokalizasyonunun belirlenmesinde ve tedavi öncesinde yan dal veya ana dal İPMN ayırıcı tanısında önemli rol oynar. EUS pankreatik kanal değerlendirilmesinde önemli rol oynar ve neoplazmın kistik ve solid bileşenlerini değerlendirebilir. EUS ile aspire edilen kist içeriği sıvı tipik olarak viskoz, berraktır ve müsin içerir. Aspire edilen sıvıda yapılan sitoloji çalışmaları, değişken hücresellığe sahip müsin açısından zengin sıvıyı göstermektedir; değişken atipi içeren kolomnar müsinöz hücreler de görülebilir. MKN ve YD-İPMN'lerde olduğu gibi, sıvı aspiratın biyokimyasal incelemesinde karakteristik olarak yüksek bir CEA seviyesi (> 192 ng / mL; log ölçeği) beklenebilir. CEA seviyesinin yükselmesi, invaziv malign hastalığın göstergesi değildir, müsinöz metaplazi varlığını gösterir [31].

Mevcut kılavuzlar, 5 mm'den fazla ana kanal genişlemesinin AD-İPMN tanısı ile tutarlı olduğunu, 5 ila 9 mm arasının endişe verici özellik olarak kabul edildiğini ve 1 cm'den fazla olduğunda ise yüksek riskli özellik olarak kabul edildiğini göstermektedir [2, 11, 31].

AD-İPMN'de ortalama invaziv karsinom ve yüksek dereceli displazi sıklığı %61.6 (%36-100) ve ortalama invaziv hastalık sıklığı %43.1'dir (%11-81) [2, 96, 97]. Genel olarak yüksek malign transformasyon riski göz önüne alındığında, AD-İPMN taşıyan konulan cerrahiye uygun olan bütün hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir [2, 31].

2.7.7 Miks İPMN, Tanı ve Tedavisi

Miks tip İPMN, ana pankreatik kanalın ve yan dal kanallarının etkilendiği İPMN tipidir. Pankreatik kanalın dilatasyonu ile birlikte yan dal kistleri olan bireylerde M-İPMN'lere yönelik endişe gündeme getirilmelidir. Miks tip İPMN'lerin biyolojik davranışı AD-İPMN'lerinki ile benzerlik gösterir. AD-İPMN gibi tanı esnasında önemli ölçüde invaziv malign hastalık riski mevcuttur(%30-50). Bu yüzden tedavisi de AD-İPMN' benzer niteliktedir, tedavide cerrahi rezeksiyon ön plandadır [2, 11, 31].

GEREÇ ve YÖNTEM

Gözlemsel, tanımlayıcı, klinik çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kliniğinde Ocak 2013 – Aralık 2019 tarihleri arasında İPMN tanısıyla takip edilen 51 hasta dahil edildi. Çalışmamız hastaların hastane sistemine kayıtlı olan bilgileri, demografik verileri, klinik bilgileri ve görüntüleme verileri retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu (tarih: 18 Aralık 2019, karar no: 2019/0508) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

3.1 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı kliniğince pankreasta İPMN tanısı ile takip edilmiş olmak.
2. Çalışma tarihleri arasında ulaşılabilir en az iki MR görüntülemesi bulunan hastalar.
3. En az altı ay süreyle takip edilmiş olmak.

3.2 ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. Hasta yaşının 18'den küçük olması.
2. Ana dal İPMN olguları.
3. Hastalara pankreas cerrahisi uygulanmış olması.
4. Yayınlanan yönergelerce önerilen takip planına uyumsuzluk gösteren hastalar.

3.3 ÇALIŞMA PLANI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı kliniğinde Ocak 2013 – Aralık 2019 tarihleri arasında, MR görüntüleme bulgularıyla tanı konularak, İPMN tanısıyla takip edilen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 51 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların isim, soyisim, yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kayıt edildi. Hastaların varsa ikincil primer maligniteleri, diyabet, hipertansiyon ve diğer komorbid hastalıkları kayıt altına alındı. Takip süreçleri ve takip süreleri de ayrıca kayıt edildi.

Hastaların en son ölçülen serum CA19-9 ve serum CEA değerleri hastane sisteminden kayıt altına alındı.

İlk tanı anındaki MR görüntüleme bulguları ve takip süresince yapılan son MR görüntüleme bulguları baz alınarak İPMN lezyonları değerlendirildi. İPMN tipi (ana dal, yan dal veya miks), tek veya multiple olması, pankreatik lokalizasyonu (baş, boyun, unsinat proses, gövde, kuyruk ve multifokal), en büyük lezyon çapı, ana pankreatik kanalın çapı ve ana pankreatik kanal dilatasyonunun varlığı gibi lezyona ait bilgiler hastaların ilk ve son MR görüntülemeleri incelenerek ayrı ayrı kayıt altına alındı. Bu görüntülemelerdeki veriler, kişi veya zaman faktörünü ortadan kaldırmak amacıyla alanında deneyimli tek radyolog tarafından yeniden değerlendirilerek kayıt edildi.

3.4 İSTATİSTİK ANALİZLER

İstatistiksel analizler için NCSS (*Number Cruncher Statistical System*) 2007 (*Kaysville, Utah, USA*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları *Shapiro-Wilk* testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ilk görüntüleme ve son görüntüleme karşılaştırmalarında *Wilcoxon Signed Ranks* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında *Mann-Whitney U* testi; üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise *Kruskal Wallis* testi ve ikili karşılaştırmalarında *Bonferroni-Dunn* testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise *Pearson ki-kare*, *Fisher-Freeman-Halton* ve *Fisher's Exact* testleri kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde *Spearman* korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız, Ocak 2013-Aralık 2019 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde; İPMN tanısı konularak takip edilen, %49.0'u (n=25) kadın, %51.0'i (n=26) erkek olmak üzere toplam 51 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Olguların yaşları 40 ile 87 arasında değişmekte olup, ortalama 65.41 ± 12.02 yıldır.

Tablo 4. 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	40-87 (66)
	<i>Ort±Ss</i>	65.41±12.02
Cinsiyet	Kadın	25 (49.0)
	Erkek	26 (51.0)
Komorbid hastalık durumu	Yok	12 (23.5)
	Var	39 (76.5)
Komorbid hastalıklar (n=39)	DM	18 (46.2)
		<i>Tip I</i> 1 (2.6)
		<i>Tip II</i> 17 (43.6)
	Hipertansiyon	32 (82.1)
	Diğer	20 (51.3)

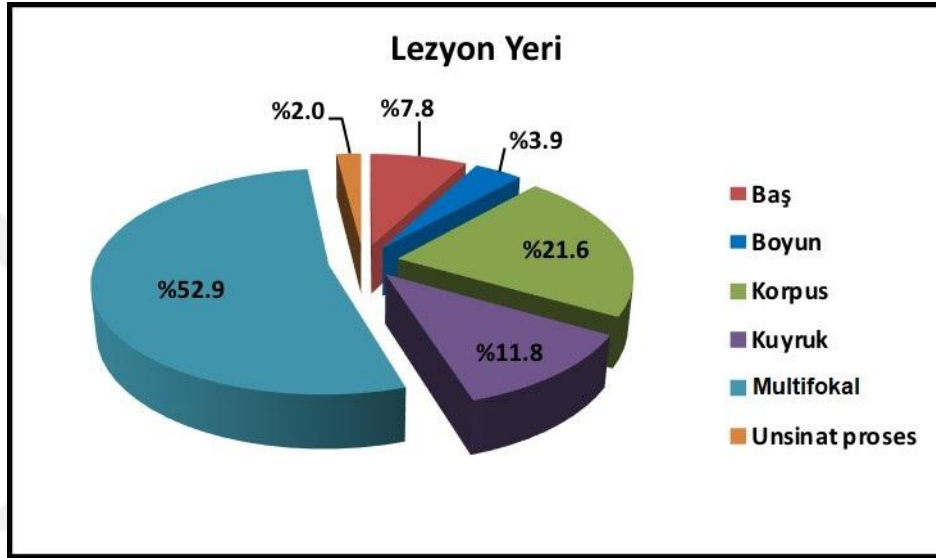
Bulgular

Olguların %76.5'inde (n=39) komorbid hastalıklar bulunmaktadır. Görülen hastalıklar incelendiğinde; %46.2 (n=18) DM, %82.1 (n=32) hipertansiyon ve %51.3 (n=20) diğer hastalıklar (benign prostat hiperplazisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı vb.) saptanmıştır.

Tablo 4. 2: Lezyon özellikleri, CA19-9 ile CEA ölçümleri ve takip sürelerine ilişkin dağılımlar

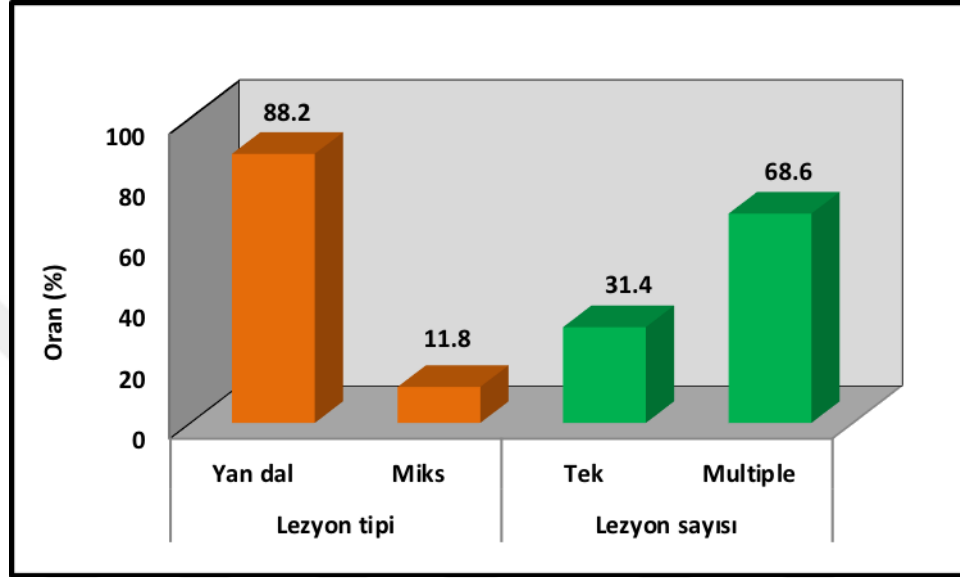
		n (%)
Lezyon lokalizasyonu	Baş	4 (7.8)
	Boyun	2 (3.9)
	Unsinat proses	1 (2.0)
	Korpus	11 (21.6)
	Kuyruk	6 (11.8)
	Multifokal	27 (52.9)
	Lezyon tipi	Yan dal
Miks		6 (11.8)
Lezyon sayısı	Tek	16 (31.4)
	Multipl	35 (68.6)
CA19-9 (U/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1.6-129.8 (13.5)
	<i>Ort±Ss</i>	21.16±24.71
	<i>Normal</i>	44 (86.3)
	<i>Yüksek</i>	7 (13.7)
CEA (ng/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0.8-11.7 (2.4)
	<i>Ort±Ss</i>	2.79±1.80
Takip süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8-82 (38)
	<i>Ort±Ss</i>	39.49±18.16

Çalışmaya alınan hastaların lezyon özellikleri, CA19-9 ile CEA ölçümleri ve takip sürelerine ilişkin dağılımları Tablo 4.2’de verilmiştir. Pankreas bezindeki bölgelerine göre lezyon yerleri incelendiğinde; %7.8 (n=4) baş, %3.9 (n=2) boyun, %2.0 (n=1) unsinat proses %21.6 (n=11) korpus, %11.8 (n=6) kuyruk ve %52.9 (n=27) multifokal olduğu gözlenmiştir. Lezyonların pankreas bezindeki bölgelere göre dağılımları Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1: Lezyonların pankreastaki yerlerine göre dağılımları

İPMN lezyonlarının %88.2'si (n=45) yan dal, %11.8'i (n=6) mikstir. Tek lezyon oranı %31.4 (n=16), multipl lezyon oranı %68.6 (n=35) olarak bulunmuştur. Hastaların lezyon tipi ve sayısına ilişkin dağılımları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 2: Lezyon tipi ve sayısına ilişkin dağılımlar

Hastaların CA19-9 ölçümleri 1.6-129.8 U/mL değerleri arasında değişmekte olup, ortalama 21.16 ± 24.71 U/mL olarak bulunmuştur. CA19-9 değeri 37 U/mL ve üzerinde ölçülen olgular laboratuvar referans değerlerinin üzerinde olup, serimizde yüksek CA19-9 seviyesine sahip olguların oranı %13.7 (n=7) bulunmuştur.

CEA ölçümleri 0.8-11.7 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama 2.79 ± 1.80 ng/mL saptanmıştır. CEA değeri 5 ng/mL ve üzerinde ölçülen olgular laboratuvar referans değerinin üzerinde olup, serimizde yüksek CEA seviyesine sahip olguların oranı %5.9 (n=3) bulunmuştur.

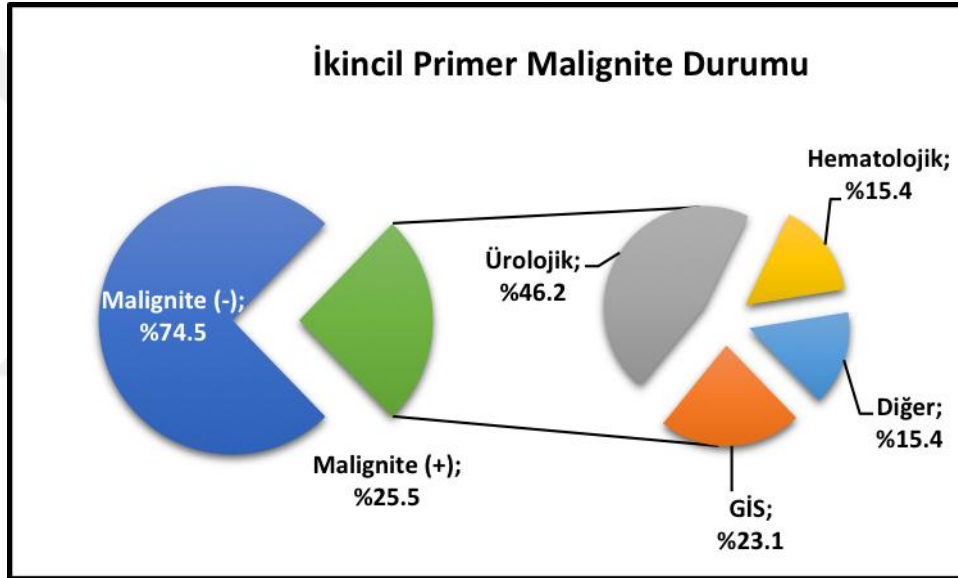
Olguların takip süreleri 8-82 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 39.49 ± 18.16 aydır.

Tablo 4. 3: İkincil primer malignite özelliklerinin dağılımları.

		n (%)
İkincil primer malignite durumu	Yok	38 (74.5)
	Var	13 (25.5)
İkincil primer malignite tipi (n=13)	GİS	3 (23.1)
	<i>Kolon</i>	2 (15.4)
	<i>Mide</i>	1 (7.7)
	Ürolojik	6 (46.2)
	<i>Prostat</i>	2 (15.4)
	<i>Böbrek</i>	3 (23.1)
	<i>Testis</i>	1 (7.7)
	Hematolojik	2 (15.4)
	<i>Multiple Myelom</i>	1 (7.7)
	<i>Lenfoma</i>	1 (7.7)
	Diğer	2 (15.4)
	<i>Meme</i>	1 (7.7)
	<i>Malign melanom</i>	1 (7.7)

GİS: Gastrointestinal

Olguların %25.5'inde (n=13) ikincil primer malignite saptanmıştır. Malignite tipleri incelendiğinde; %23.1'inin (n=3) gastrointestinal sistem (n=2 kolon, n=1 mide), %46.2'sinin (n=6) ürolojik (n=3 böbrek, n=2 prostat, n=1 testis), %15.4'ünün (n=2) hematolojik (n=1 multiple myelom, n=1 lenfoma) ve %15.4'ünün (n=2) diğer organlardan (meme, malign melanom) kaynaklı olduğu gözlenmiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle istatistik yapılamamaktadır ancak ürolojik malignitelerin daha sık izlendiği gözlenmektedir. Hastaların ikincil primer malignite durumlarına ilişkin dağılımlar Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 3: Hastaların ikincil primer malignite durumuna ilişkin dağılımları

Tablo 4. 4: İlk ve son MR görüntüleme sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler.

			İlk görüntüleme	Son görüntüleme	^ap
Lezyon çapı (mm)		<i>Medyan</i>	13	13.3	0.169
		<i>(Min-Mak)</i>	(4.5-54.4)	(4.4-64)	
		<i>Ort±Ss</i>	14.98±9.53	16.27±11.39	
Wirsung kanalı dilatasyonu	Yok	n (%)	49 (96.1)	48 (94.1)	0.317
	Var	n (%)	2 (3.9)	3 (5.9)	
Wirsung kanalı çapı (mm)		<i>Medyan</i>	2	2	0.249
		<i>(Min-Mak)</i>	(1.3-5.5)	(1.3-6.6)	
		<i>Ort±Ss</i>	2.22±0.74	2.30±0.86	

^aWilcoxon Signed Ranks Test

İlk görüntülemelerde lezyon çapları ortalama 14.98±9.53 mm; son görüntülemelerde lezyon çapları ortalama 16.27±11.39 mm'dir. İlk ve son görüntülemelerdeki lezyon çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.169).

İlk görüntülemelerde olguların %3.9'unda (n=2) Wirsung kanalı dilatasyonu gözlenirken; son görüntülemelerde %5.9'unda (n=3) Wirsung kanalı dilatasyonu gözlenmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.317).

İlk görüntülemelerde Wirsung kanalı çapları ortalama 2.22±0.74 mm; son görüntülemelerde Wirsung kanalı çapları ortalama 2.30±0.86 mm'dir. İlk ve son görüntülemelerdeki Wirsung kanalı çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.249).

Tablo 4. 5: Yaşa göre lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi

		n	Yaş (yıl)		P
			Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Lezyon yeri	Baş-Boyun	6	55-76 (69)	67.83±7.99	^b 0.021*
	Korpus	11	41-77 (55)	58.27±11.01	
	Kuyruk	6	40-69 (57)	56.33±11.88	
	Multifokal	27	40-87 (70)	69.44±11.37	
	†Unsinat proses	1	75-75 (75)	75.00±0	
Lezyon tipi	Yan dal	45	40-87 (66)	65.36±12.38	^c 0.930
	Miks	6	55-77 (66)	65.83±9.70	
Lezyon sayısı	Tek	16	40-77 (59)	58.19±11.15	^c 0.005**
	Multiple	35	40-87 (70)	68.71±11.03	
Son görüntüleme lezyon çapı (mm)	r	51		0.202	0.155

†Kişi sayısı yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmamıştır.

r:Spearman Korelasyon Katsayısı ^bKruskal Wallis Test ^cMann Whitney U Test **p<0.01

Lezyon yerine göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; multifokal lezyon görülen grubun ortalama yaşı, diğer bölgelerde lezyon görülen gruplardan yüksek bulunmuştur (p=0.021).

Lezyon tipine göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.930).

Lezyon sayısına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup multiple lezyon görülen grubun ortalama yaşı, tek lezyon görülen gruptan daha yüksek bulunmuştur (p=0.005).

Yaş ile son görüntüleme lezyon çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.155).

Tablo 4. 6: Cinsiyete göre lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi

		Cinsiyet		P
		Kadın (n=25)	Erkek (n=26)	
Lezyon yeri	Baş-Boyun	2 (8.0)	4 (15.4)	^d 0.415
	Korpus	8 (32.0)	3 (11.5)	
	Kuyruk	3 (12.0)	3 (11.5)	
	Multifokal	12 (48.0)	15 (57.7)	
	Unsinat proses	0 (0)	1 (3.8)	
Lezyon tipi	Yan dal	21 (84.0)	24 (92.3)	^e 0.419
	Miks	4 (16.0)	2 (7.7)	
Lezyon sayısı	Tek	11 (44.0)	5 (19.2)	^f 0.057
	Multiple	14 (56.0)	21 (80.8)	
Son görüntüleme lezyon çapı (mm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4.4-51.6 (12.9)	4.6-64 (14.1)	^c 0.685
	<i>Ort±Ss</i>	15.82±10.67	16.70±12.23	

^cMann Whitney U Test
^fPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

^eFisher's Exact Test

Cinsiyete göre lezyon yeri, lezyon tipi ve lezyon sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.415, p=0.419, p=0.057). Erkeklerde multipl lezyon oranının kadınlardan yüksek olması dikkat çekici düzeyde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır. (p=0.057).

Kadın ve erkek olguların son görüntüleme lezyon çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.685).

Tablo 4. 7: Lezyon tipine göre değerlendirmeler

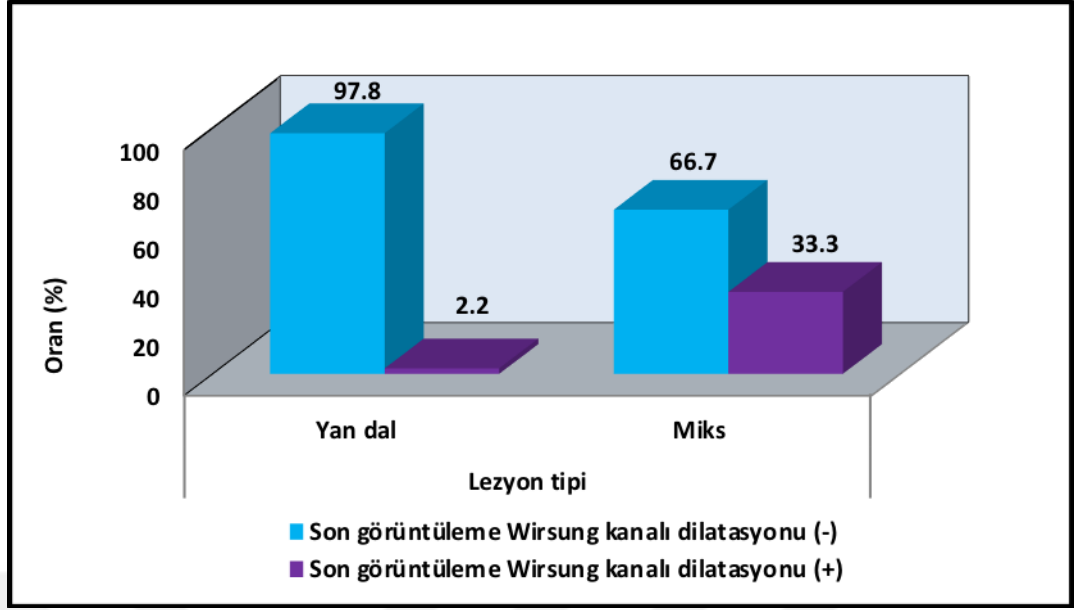
		<i>n</i> (%)	Lezyon tipi		<i>p</i>
			Yan dal (n=45)	Miks (n=6)	
Lezyon yeri	Baş-Boyun	<i>n</i> (%)	5 (11.1)	1 (16.7)	^d 1.000
	Korpus	<i>n</i> (%)	10 (22.2)	1 (16.7)	
	Kuyruk	<i>n</i> (%)	6 (13.3)	0 (0)	
	Multifokal	<i>n</i> (%)	23 (51.1)	4 (66.7)	
	Unsinat proses	<i>n</i> (%)	1 (2.2)	0 (0)	
Lezyon sayısı	Tek	<i>n</i> (%)	16 (35.6)	0 (0)	^e 0.159
	Multipl	<i>n</i> (%)	29 (64.4)	6 (100)	
Son görüntüleme lezyon çapı (mm)		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4.4-51.6 (13)	9.8-64 (15.8)	^e 0.193
		<i>Ort±Ss</i>	15.12±9.35	24.93±20.63	
Son görüntüleme Wirsung kanalı dilatasyonu	Yok	<i>n</i> (%)	44 (97.8)	4 (66.7)	^e 0.033*
	Var	<i>n</i> (%)	1 (2.2)	2 (33.3)	
Son görüntüleme Wirsung kanalı çapı (mm)		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1.3-3.6 (2)	1.4-6.6 (2.4)	^e 0.371
		<i>Ort±Ss</i>	2.19±0.53	3.17±1.98	

^cMann Whitney U Test^dFisher Freeman Halton Test^eFisher's Exact Test**p*<0.05

Lezyon tipi ile lezyon yeri ve lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*=1.000, *p*=0.159).

Lezyon tipine göre son görüntülemedeki lezyon çapları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*=0.193).

Lezyon tipine göre son görüntülemedeki Wirsung kanalı çapları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*=0.371).



Şekil 4. 4: Lezyon tipine göre son görüntülemelerde Wirsung kanalı dilatasyonu dağılımları

Lezyon tipine göre son görüntülemelerde Wirsung kanalı dilatasyonu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup, miks tip lezyon grubunda dilatasyon oranı yan dal tipi lezyon grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0.033$).

Tablo 4. 8: CA19-9 değerlerine ilişkin değerlendirmeler.

		n	CA19-9 (U/mL)		p
			Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Komorbid hastalık	Yok	12	1.6-94.1 (15.1)	20.57±25.06	^c 0.807
	Var	39	1.9-129.8 (13.5)	21.35±24.93	
Lezyon yeri	Baş-Boyun	6	2.3-43.5 (9.7)	16.97±17.41	^b 0.267
	Korpus	11	1.6-25.7 (7.9)	11.23±8.86	
	Kuyruk	6	7.6-31.7 (18.6)	18.45±7.95	
	Multifokal	27	1.9-129.8 (13.7)	27.13±31.38	
	†Unsinat proses	1	10.7-10.7 (10.7)	10.74±0	
Lezyon tipi	Yan dal	45	1.6-129.8 (13.5)	21.75±26.09	^c 0.796
	Miks	6	5.8-30.9 (16.3)	16.75±9.27	
Lezyon sayısı	Tek	16	1.6-25.7 (11.7)	12.25±8.27	^c 0.144
	Multipl	35	1.9-129.8 (13.5)	25.24±28.51	
İkincil primer malignite	Yok	38	2.5-129.8 (13.4)	20.73±24.62	^c 0.931
	Var	13	1.6-94.1 (14.1)	22.43±25.92	
Son görüntüleme lezyon çapı (mm)	r	51		0.028	0.843
Son görüntüleme Wirsung kanalı dilatasyonu	Yok	48	1.6-129.8 (13.9)	21.88±25.30	-
	†Var	3	5.8-13.5 (10.2)	9.80±3.84	
Son görüntüleme Wirsung kanalı çapı (mm)	r	51		-0.108	0.452

[†]Kişi sayısı yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmamıştır.

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

^bKruskal Wallis Test

^cMann Whitney U Test

Bulgular

Komorbid hastalık varlığı durumuna göre CA19-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.807).

Lezyon yeri, lezyon tipi ve lezyon sayısına göre CA19-9 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.267, p=0.796, p=0.144).

İkincil primer malignite varlığına göre CA19-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.931).

CA19-9 değerleri ile son görüntüleme lezyon çapı ve Wirsung kanal çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.843, p=0.452).

Tablo 4. 9: CA19-9 yüksekliğine göre lezyon özelliklerinin değerlendirilmesi.

		CA19-9		p
		Normal (<37 U/mL) n=44	Yüksek (≥37 U/mL) n=7	
İlk görüntüleme lezyon çapı (mm)	Min-Mak (Medyan)	4.5-54.4 (12.7)	8.5-24 (14.4)	°0.338
	Ort±Ss	14.90±10.89	15.43±5.22	
Son görüntüleme lezyon çapı (mm)	Min-Mak (Medyan)	4.4-64 (12.9)	8.5-30.7 (14.6)	°0.228
	Ort±Ss	15.95±11.87	18.2±7.99	
°p		0.583	0.028*	
Lezyon sayısı; n (%)	Tek	16 (36.4)	0 (0)	°0.083
	Multiple	28 (63.6)	7 (100)	
Son görüntüleme Wirsung kanalı dilatasyonu; n (%)	Yok	41 (93.2)	7 (100)	°1.000
	Var	3 (6.8)	0 (0)	
Son görüntüleme Wirsung kanalı çapı (mm)	Min-Mak (Medyan)	1.3-6.60 (2)	1.7-2.5 (2.2)	°0.841
	Ort±Ss	2.33±0.91	2.11±0.29	

^aWilcoxon Signed Ranks Test

^cMann-Whitney U Test

^eFisher's Exact Test

Bulgular

CA19-9 yüksekliğine göre; ayrı ayrı ilk görüntüleme ve son görüntüleme lezyon çapları normal ve yüksek CA19-9 düzeyine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.338$, $p=0.228$).

CA19-9 normal grupta ilk görüntülemeye göre son görüntüleme lezyon çapları açısından anlamlı bir değişim saptanmazken ($p=0.583$); CA19-9 yüksek olan grupta ilke göre son görüntüleme ölçülen lezyon çaplarında görülen ortalama 2.86 mm'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.028$).

CA19-9 yüksekliğine göre; lezyon sayıları, son görüntüleme Wirsung kanalı dilatasyonu varlığı ve son görüntüleme Wirsung kanalı çapı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.083$, $p=1.000$, $p=0.841$).

Tablo 4. 10: CEA değerlerine ilişkin değerlendirmeler.

		CEA (ng/mL)			P
		n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Komorbid hastalık	Yok	12	0.8-4.6 (2.2)	2.24±1.26	^c 0.194
	Var	39	0.9-11.7 (2.5)	2.96±1.91	
Lezyon yeri	Baş-Boyun	6	2.5-4.6 (3.5)	3.55±0.80	^b 0.010*
	Korpus	11	0.8-4.2 (1.8)	1.95±1.05	
	Kuyruk	6	0.9-3.8 (1.4)	1.78±1.08	
	Multifokal	27	0.9-11.7 (3)	3.24±2.12	
	†Unsinat proses	1	1.6-1.6 (1.6)	1.60±0	
Lezyon tipi	Yan dal	45	0.8-11.7 (2.4)	2.75±1.83	^c 0.456
	Miks	6	1.1-5.6 (2.9)	3.08±1.65	
Lezyon sayısı	Tek	16	0.8-4.2 (1.7)	2.05±1.16	^c 0.027*
	Multiple	35	0.9-11.7 (3)	3.13±1.94	
İkincil primer malignite	Yok	38	0.8-11.7 (2.4)	2.80±1.95	^c 0.931
	Var	13	0.9-6 (2.6)	2.77±1.32	
Son görüntüleme lezyon çapı (mm)	r	51		0.207	0.146
Son görüntüleme Wirsung kanalı dilatasyonu	Yok	48	0.8-11.7 (2.4)	2.79±1.84	-
	†Var	3	1.8-4.3 (2.4)	2.84±1.25	
Son görüntüleme Wirsung kanalı çapı (mm)	r			0.171	0.230

†Kişi sayısı yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmamıştır.

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

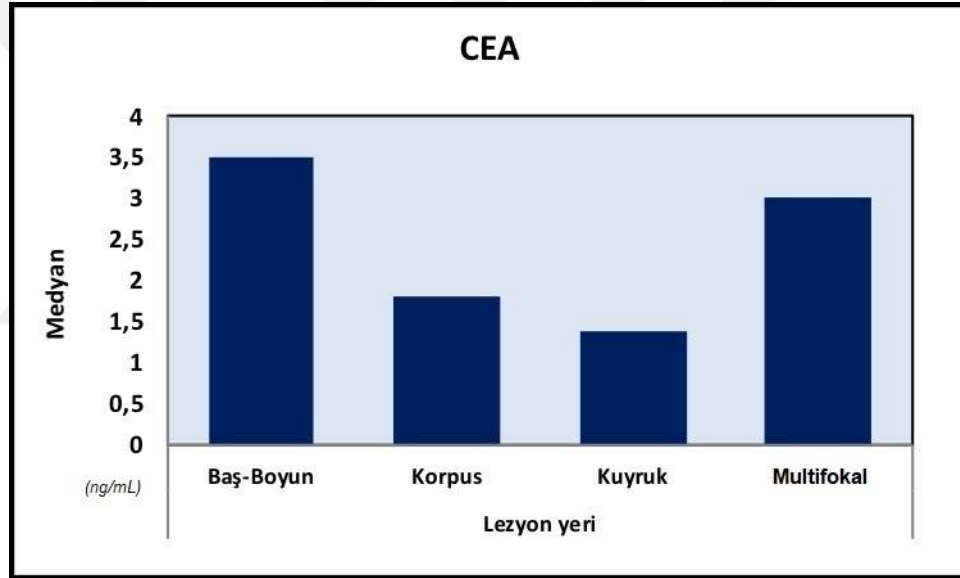
^bKruskal Wallis Test

^cMann Whitney U Test

*p<0.05

Komorbid hastalık durumuna göre CEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.194$).

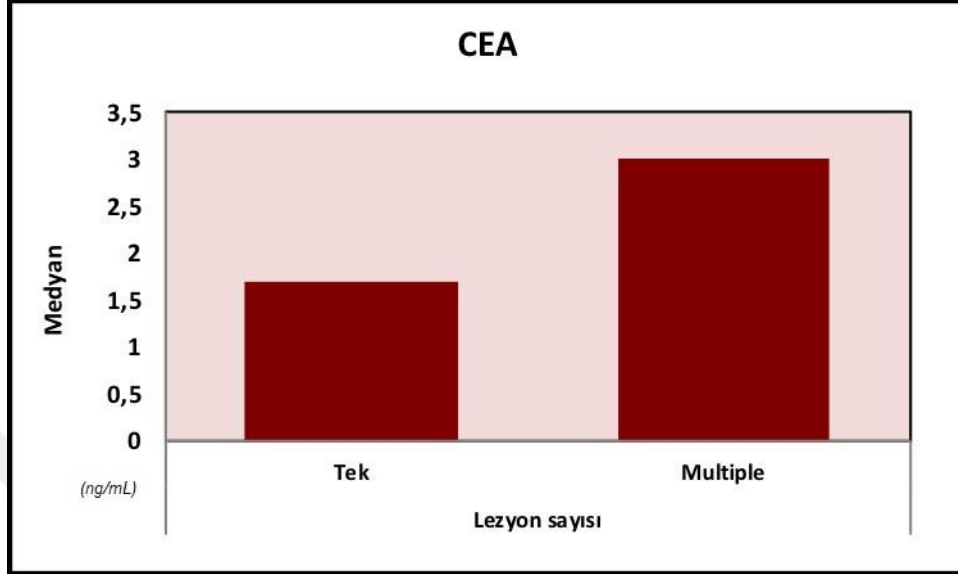
Lezyon yerine göre CEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.010$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; baş-boyun bölgesinde lezyon görülen grubun CEA değerleri, korpus ($p=0.009$) ve kuyruk ($p=0.009$) bölgelerinde lezyon görülen gruplardan yüksek bulunmuştur ($p=0.010$). Multifokal lezyon görülen grubun CEA değerleri, korpus ($p=0.031$) ve kuyruk ($p=0.035$) bölgelerinde lezyon görülen gruplardan yüksek bulunmuştur. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4. 5: Lezyon yerine göre CEA değerlerinin dağılımları.

Lezyon tipine göre CEA değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.456$).

Lezyon sayısına göre CEA değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup multiple lezyon grubunun değerleri tek lezyon grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0.027$).



Şekil 4. 6: Lezyon sayısına göre CEA değerlerinin dağılımları

İkincil primer malignite varlığına göre CEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.931$).

CEA değerleri ile son görüntüleme deki lezyon çapı ve Wirsung kanal çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.146$, $p=0.230$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

İntraduktal papiller müsinöz neoplaziler keşfinin ardından geçen üç dekada pankreasın nadir görülen neoplazileri arasında kabul görmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygın kullanımıyla günlük pratikte sıkça karşılaşılan bir antite haline geldi [44, 88]. İPMN'ler, günümüzde en yaygın neoplastik pankreatik kist türü olarak görülmektedir ve modern serilerde cerrahi olarak rezekte edilen pankreas kistlerinin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır [4, 5]. İPMN'lerin uzun dönem davranışları gizemini korumakla beraber, yönetimi ve takibi günümüzde yoğun bir araştırma merceği altındadır. Görüntüleme yöntemleri ve endoskopik girişimlerle yapılan preoperatif malignite öngörüsünün malignitenin kesin tanısında yeterli olmaması nedeniyle, bu neoplazmin artan tespiti, erken tedavi şansı ile aşırı tedavi arasında denge kurmayı zorlaştırmaktadır [6, 7]. Bazı çalışmalarda YD-İPMN'in maligniteye dönüşme riski göz önünde buldurularak profilaktik cerrahi rezeksiyon önerilmiştir [98, 99]. Diğer yandan, AD-İPMN ve M-İPMN için karsinoma ilerleyiş göstermeyen seçilmiş vakalarda cerrahi rezeksiyon yerine takip öneren çalışmalar da mevcuttur [100, 101]. Son dönemde yayınlanan Fukuoka yönergelerinde özellikle YD-İPMN için konservatif yaklaşım, cerrahi tedavinin önünde yer almaya başlamışken; AD-İPMN'in yüksek malign potansiyeli değerlendirildiğinde, tanı esnasında cerrahi rezeksiyon önerilmektedir [2, 11]. AGA kılavuzlarında ise daha konservatif yaklaşım ön plana çıkarken, 5 yıllık takip sonrasında progresyon izlenmeyen hastaların takibinin sonlandırılması önerilmektedir [8].

Bu bilgilerin ışığında görülmektedir ki güncel literatürde halen İPMN'lerin yönetimi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yürüttüğümüz bu tek merkezli retrospektif çalışmamız, yayınlanan yönergeler uyarınca takip etmiş olduğumuz, malignite özellikleri göstermeyen İPMN olgularının özelliklerini, yönetimini ve takip sonuçlarını literatüre kazandırmayı hedeflemiştir.

Çalışmamız Ocak 2013 – Aralık 2019 tarihleri arasında İPMN tanısıyla takip ettiğimiz 51 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Olguların İPMN lezyonlarının %88.2'si (n=45) yan dal, %11.8'i (n=6) miksa olarak bulundu. Tek lezyon oranı %31.4 (n=16), multiple lezyon oranı %68.6 (n=35) olarak bulundu. Olguların takip süreleri 8 ile 82 ay arasında değişmekte olup, ortalama 39.49 ± 18.16 aydır.

İPMN'lerde erkek cinsiyetin baskın olduğunu ileri süren çalışmalar [102] olmasına rağmen yaygın olarak kabul gören bilgi sıklığının kadın / erkek arasında eşit dağılım gösterdiğidir [4]. Bizim çalışmamızda da olguların %49.0'u (n=25) kadın, %51.0'i (n=26) erkek cinsiyette olup oranlar kadın ve erkek cinsiyet arasında benzer dağılım göstermekteydi.

Yapılan çalışmalarda İPMN'in daha çok yaşamın altıncı ve yedinci dekadlarında tanı aldığı bildirilmiştir [4]. Coğrafi bölgelere göre hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin incelendiği sistematik bir derlemede, değerlendirilen çalışmalarda ortalama yaş 62.3-67.3 arasında bulunmuştur ve yaş açısından coğrafi bölgeler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [102]. Bizim çalışmamızda da olguların yaşları 40-87 arasında değişmekte olup, ortalama 65.41 ± 12.02 yıl olarak hesaplanmıştır.

Negatif cerrahi sınırla yapılan rezeksiyon sonrası rekürrensini incelendiği bir çalışmada rekürrensini cerrahi sınırdan uzakta kalan dokuda oluştuğu vurgulanmıştır [103]. Rekürrens oluşturan lezyonların ilk tanı anında gözden kaçan lezyonlardan oluşabileceği gibi zamanla yeni oluşan lezyonlardan da gelişebileceğini desteklemektedir [103]. Çalışmamız ameliyat edilmemiş ve takip altına alınmış hasta grubundan oluşmakla beraber lezyon lokalizasyonunun yaş ile ilişkisini analiz eden karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan

ikili karşılaştırmalar sonucunda; multifokal lezyon görülen grubun ortalama yaşı, diğer bölgelerde lezyon görülen gruplardan yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca, lezyon sayısına göre hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup multiple lezyon görülen grubun ortalama yaşı tek lezyon görülen gruptan yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Genç yaştaki hastalarımızda tek lezyon daha çok görülürken, yaşlı hastalarda multiple lezyon daha çok bulunmuştur. Bulgularımız ileri yaşlarda İPMN lezyonlarının multipl ve multifokal olmasını destekler niteliktedir. Bu durum zamanla var olan lezyonlara yeni lezyonların eklendiğini ya da tanı anında tüm lezyonların saptanamadığını düşündürmektedir.

M-İPMN olgularında Wirsung kanalı dilatasyonunun daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur [104]. Çalışmamızda lezyonun YD-İPMN veya M-İPMN oluşuna göre, lezyon yeri, lezyon sayısı ve çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Wirsung kanalı dilatasyonu oranları arasında anlamlı farklılık saptanmış olup M-İPMN grubunda kanal dilatasyonu oranı YD-İPMN grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Güncel çalışmalardaki ortak görüş CA19-9 yüksekliğinin benign ve malign ayırımında önemli rol oynadığıdır [105, 106]. Bu nedenle CA19-9 düzeyleri yüksek ya da malignite şüphesi olan hastaların 3-6 ayda bir EUS ya da MR görüntüleme ile yakın takip edilmeleri gerektiği kılavuzlarda bildirilmiştir [2, 8, 11]. Çalışmamızda takip ettiğimiz olguların hiçbirinde malignite gelişmedi ya da maligniteyi düşündürecek yeni bulguların gelişimi saptanmadı. Olguların ilk görüntülemeledeki lezyon çapları ortalama 14.98 ± 9.53 mm; son görüntülemeledeki lezyon çapları ortalama 16.27 ± 11.39 mm olarak bulunmuş olup ilk ve son görüntülemeledeki lezyon çapları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Takip süreleri boyunca hiçbir hastada progresyon izlenmedi. Ancak hastalar, CA19-9 değerlerine göre yüksek ($n=7$, %13.7) ve normal ($n=44$, %86.3) olarak gruplandırıldığında, CA19-9 değerleri normal olan grupta ilk görüntülemeye göre son görüntülemeledeki lezyon çapları açısından anlamlı bir değişim saptanmazken ($p>0.05$); CA19-9 değerleri yüksek olan grupta lezyon çaplarında ölçülen ortalama 2.86

mm'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yine de bu artışın olgularda progresyon ve malignite açısından anlamlı bir risk oluşturmadığı gözlemlendi.

İPMN takiplerinde güncel kılavuzlarda Wirsung kanal çapı 10 mm'in üstü malignite açısından yüksek risk olarak kabul edilmekte ve bu hastalarda cerrahi tedavinin gözden geçirilmesi önerilmektedir [2, 8, 11]. Çalışmamızda ilk görüntüleme ortalama Wirsung kanalı çapı 2.22 ± 0.74 mm; son görüntüleme ortalama Wirsung kanalı çapı 2.30 ± 0.86 mm olarak bulunmuş olup anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Yalnızca bir hastada ilk ve son görüntüleme arasında Wirsung kanalı dilatasyonu gelişmiş fakat 10mm'nin altında kalmış ve istatistiksel olarak anlamlılığı değiştirmemiştir.

İPMN takibinde progresyonu araştıran birçok çalışma mevcuttur ve sonuçları oldukça değişkenlik göstermektedir. 2016 yılında yayımlanan Kayal ve arkadaşlarının 4 yıldan uzun süre boyunca takip ettikleri düşük riskli YD-İPMN'lerin progresyon riskini ve büyüme hızını değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, kistik pankreas lezyonları olan 2423 hastanın 228'inde 4 yıl veya daha uzun süre görüntüleme takibi yapılmış ve bu hastaların 131'i YD-İPMN için klinik kriterleri karşılamıştır [9]. Bu süreçte 131 İPMN olgusu arasından 73'ü (%55.7) progresyon göstermiş, bu progresyon gösteren olguların ise 61'inde (%46.6) İPMN çapında artış gözlenirken, 10'unda (%7.6) çap artışı yanı sıra endişe verici özellikler de gelişmiştir. İki hastada (%1.5) sadece endişe verici özelliklerin geliştiği gözlenmiştir. Hiçbir hastada malignite gelişimi izlenmemiştir. İlk 50 ayda kist büyüklüğüne göre büyüme hızında anlamlı bir fark saptanmaz iken 50 aydan sonra, 20 mm'den büyük kistler ile büyüme hızı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$) [9].

Crippa ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlan, İPMN Uluslararası Konsensus Rehberi tarafından belirlenen endişe verici özelliklere veya yüksek riskli bulgulara sahip İPMN hastalarında orta vadeli sonuçları ve sağkalımı değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, tanımlanan 281 hastanın 159'unda (%57) YD-İPMN, 122'sinde (%43) AD-İPMN; 50'si (%18) yüksek riskli bulgulara ve 231'i (%82) endişe verici özelliklere sahip olarak gözlenmiştir. Endişe verici özelliklere sahip olan İPMN'li yaşlı hastalarda, 5

yıllık hastalık spesifik sağkalım %96 olarak bulunmuş; bu sonuçla konservatif tedavinin uygun olduğu öne sürülmüştür. Buna karşılık, yüksek riskli bulguların varlığı, İPMN ile ilişkili ölüm riskinin %40'ı ile ilişkili bulunmuş ve bu hastalara cerrahi rezeksiyon önerilmesi gerektiği savunulmuştur [104].

Oyama ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımlanan, 20 yıl boyunca İPMN kaynaklı karsinom ve eşlik eden duktal adenokarsinom insidanslarını analiz ettikleri çalışmalarında, takip edilen 9231 hastanın 1404'ünde YD-İPMN saptanmış olup, toplam 68 hastada karsinom gelişimi (İPMN zemininde karsinomlu 38 hasta ve PDAK'lı 30 hasta) izlenmiştir [14]. Genel insidans 5, 10 ve 15 yıllarında sırasıyla %3.3, %6.6 ve %15 saptanmıştır. YD-İPMN'li hastaların uzun süreli takiplerinde, 5 yıllık pankreas kanseri insidansı %3.3 olarak izlenirken, 15 yıl sonra ise bu sıklığın %15'e ulaştığı ortaya konulmuştur. Sonuç olarak, YD-İPMN'leri olan hastaların genel popülasyona göre daha yüksek pankreas karsinomu riski altında olduğu ve ilk 5 yıllık takipten sonra daha yüksek risk olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar AGA kılavuzunda takip açısından 5 yıllık sürenin yeterli olabileceği öne sürülse Oyama ve ark'ın çalışmasında malignite gelişme ihtimalinin 5 yıldan sonra arttığı vurgulanmıştır [8,14]. Bu konuda yapılacak yeni prospektif çalışmalarla kılavuzların yeniden düzenlenmesi gerektiği savunulmaktadır [14].

İPMN ile serum CEA değeri ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Wang ve arkadaşlarının, 15 çalışmanın dahil edildiği meta analizlerinde, serum CEA seviyesi, malign ve invaziv İPMN için düşük duyarlılığa ve yüksek özgüllüğe sahip olarak değerlendirilmiştir [107]. Heckler ve arkadaşlarının, 60 çalışmanın dahil edildiği meta analizlerinde ise serum CEA değerinin mevcut konsensus kılavuzlarının önerilerine dahil edilmediği, ancak nispeten yüksek spesifitesi nedeniyle tanısız belirsizliklerin olduğu noktalarda değerli katkısının olacağı savunulmuştur [108]. Çalışmamızda yaptığımız analizlerde lezyon lokalizasyonuna göre CEA değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; baş-boyun bölgesinde yerleşimli ve multifokal lezyon görülen

olguların CEA değerleri, diğer bölgelerde lezyon görülen olgulardan yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca lezyon sayısına göre de CEA değerleri anlamlı farklılık göstermekte olup multipl lezyonlara sahip olgulardaki CEA değerleri, tek lezyon saptananlardan yüksek bulundu ($p<0.05$). Yaptığımız değerlendirmede serum CEA değeri arttıkça lezyonun baş-boyun bölgesinde yerleşmesi, multifokal olması ve multipl olmasının daha olası olduğu görüldü. Ancak unutulmamalıdır ki çalışmamıza katılan hastaların çoğunun CEA değeri, normal sınırlar içerisindeydi. Yalnızca üç hastanın CEA değeri yüksek bulundu. Yapılacak daha geniş popülasyonlu çalışmalarla bu verilerin desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Huang ve arkadaşlarının, 2019 yılında yayımlanan çalışmasında, Ocak 2000 ile Aralık 2015 tarihleri arasında İPMN tanısı alan toplam 2850 hasta SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) veri tabanından tespit edilmiş ve bu hastaların arasında 104'ünün takiplerinde ikincil primer malignite geliştiği gözlenmiştir. Sonuçta İPMN tanısı konan hastaların, ikincil bir primer malignite gelişimi için genel popülasyondan daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$) [109]. Çalışmamızdaki olguların %76.5'inde ($n=39$) komorbid hastalıkların varlığı gözlemlendi. Görülen hastalıklar incelendiğinde; %46.2 ($n=18$) DM, %82.1 ($n=32$) hipertansiyon ve %51.3 ($n=20$) diğer hastalıklar (benign prostat hiperplazisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı vb.) idi. Hastaların yaşı göz önünde bulundurulduğunda hastaların büyük çoğunluğunda komorbid hastalık bulunması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda olguların %25.5'inde ($n=13$) ikincil primer malignite saptandı. Malignite tipleri incelendiğinde; %23.1'inin ($n=3$) gastrointestinal sistem ($n=2$ kolon, $n=1$ mide), %46.2'sinin ($n=6$) ürolojik ($n=3$ böbrek, $n=2$ prostat, $n=1$ testis), %15.4'ünün ($n=2$) hematolojik ($n=1$ multiple myelom, $n=1$ lenfoma) ve %15.4'ünün ($n=2$) diğer organlardan (meme, malign melanom) kaynaklı olduğu gözlemlendi. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeniyle bu ek parametreler açısından anlamlı bir istatistik yapılamadı ancak ürolojik malignitelerin daha sık izlendiği gözlemlendi.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın:

- Tek merkezli olması
- Retrospektif olmasından dolayı hastaların bilgilerine ulaşmakta zorluk çekilmesi
- Takip süresinin orta dönem takibi yansıtacak düzeyde uzunluğa sahip olması
- Tanı veya takip sürecinde EUS kullanılamaması

5.3 SONUÇ

İPMN'ler günlük pratikte daha sık görmeye başladığımız, son dönemde pankreasın kistik neoplazileri arasında en yaygın olarak dikkat çeken ve uzun dönem davranışının halen gizemini koruduğu bir araştırma odağı haline gelmiştir. İPMN hastalarının yönetimi ve takip sonuçlarını araştıran çalışmalar literatürde çokça yerini alsa da tanı, tedavi ve takip açısından halen bir fikir birliği söz konusu değildir. Yayınlanan kılavuzlar yol gösterici olmaktadır. Biz çalışmamızda, takip ettiğimiz İPMN hastalarının demografik özelliklerini literatürle uyumlu bulduk. Yayınlanan güncel yönergeler uyarınca kliniğimizde orta dönem takip ettiğimiz malignite özellikleri göstermeyen İPMN olgularımızın hiçbirinde, progresyon izlemedik, malignite düşündüren bulgular saptamadık ve malignite gelişimi izlemedik. Ancak serum CA19-9 seviyesi normal seviyenin üzerinde olan İPMN hastalarında, serum CA19-9 seviyesi normal olanlara göre lezyon çapı artışını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Literatürle uyumlu olarak son yönergelere de eklendiği üzere, serum CA19-9 seviyesi yüksek olan hastalarda malign transformasyon riski daha yüksek olduğu için takip aralığının daha da kısaltılması ve tedavide cerrahi müdahalenin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir. Ancak normal olanlar ve kılavuzlara göre malignite özellikleri göstermeyen hastalar güvenle takip programlarına alınabilirler.

İPMN'lerin çoğu hastada ileri yaşta ortaya çıkması eşlik eden komorbidite sıklığını artırmaktadır. Ek olarak, literatürde ikincil primer malignite

görülme oranı İPMN'de artmış olarak bildirilmiştir. Biz de çalışmamızdaki hastalarda komorbid hastalık ve ikincil primer malignite görülme oranını dikkat çekici şekilde yüksek saptamış olsak da muhtemelen kısıtlı hasta sayısı nedeniyle bu veriler istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadı.

Bu çalışmanın bölgesel olarak lkemizde, İPMN hastalarının demografik özelliklerini, kistlerin özelliklerini, görüntüleme bulgularını ve takip sonuçlarını ortaya koyarak, bir boşluğu doldurduğu inancındayız. Ancak halen ülkemizde ve dünyada bu gizemi ozmek ve fikir birliğine varabilmek adına, geniş hasta popülasyonlu ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.



Kaynaklar

1. Ohashi K, Murakami Y, and Maruyama M, *Four cases with mucus producing pancreas carcinoma: specific findings of Papilla Vateri*. Prog Digest Endosc., 1982. **20:348-351**.
2. Tanaka, M., et al., *Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas*. Pancreatology, 2017. **17**(5): p. 738-753.
3. *Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice / [edited by] Courtney M. Townsend, Jr, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox.—20th edition*.
4. Lennon, A.M., O. Basar, and W.R. Brugge, *Pancreatic Cystic Lesions*, in *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. 2019, Elsevier. p. 713-720. e2.
5. Valsangkar, N.P., et al., *851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital*. Surgery, 2012. **152**(3 Suppl 1): p. S4-12.
6. Ooka, K., et al., *Surveillance and Outcomes of Nonresected Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Meta-analysis*. Pancreas, 2017. **46**(7): p. 927-935.
7. Pergolini, I., et al., *Long-term Risk of Pancreatic Malignancy in Patients With Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in a Referral Center*. Gastroenterology, 2017. **153**(5): p. 1284-1294.e1.
8. Vege, S.S., et al., *American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts*. Gastroenterology, 2015. **148**(4): p. 819-22; quiz12-3.
9. Kayal, M., et al., *Long-Term Surveillance and Timeline of Progression of Presumed Low-Risk Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **209**(2): p. 320-326.

10. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, 2006. **6**(1-2): p. 17-32.
11. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology, 2012. **12**(3): p. 183-97.
12. *European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms*. Gut, 2018. **67**(5): p. 789-804.
13. Scheiman, J.M., J.H. Hwang, and P. Moayyedi, *American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts*. Gastroenterology, 2015. **148**(4): p. 824-48.e22.
14. Oyama, H., et al., *Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms*. Gastroenterology, 2020. **158**(1): p. 226-237.e5.
15. Choi, B.S., et al., *Differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: MR cholangiopancreatography and MR angiography*. Korean J Radiol, 2003. **4**(3): p. 157-62.
16. Terris, B., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct*. Am J Surg Pathol, 2000. **24**(10): p. 1372-7.
17. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(1): p. 7-34.
18. Bécourt, P.J.G., *Recherches sur le pancréas: ses fonctions et ses altérations organiques. Dissertation présentée*. 1830.
19. Compagno, J. and J.E. Oertel, *Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases*. Am J Clin Pathol, 1978. **69**(6): p. 573-80.

20. Hodgkinson, D.J., W.H. ReMine, and L.H. Weiland, *Pancreatic cystadenoma. A clinicopathologic study of 45 cases.* Arch Surg, 1978. **113**(4): p. 512-9.
21. Friedman, A., J. Lichtenstein, and A. Dachman, *Cystic neoplasms of the pancreas. Radiological-pathological correlation.* Radiology, 1983. **149**(1): p. 45-50.
22. Itai, Y., A.A. Moss, and K. Ohtomo, *Computed tomography of cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas.* Radiology, 1982. **145**(2): p. 419-25.
23. K, T., O. K, and O. T, *Pancreas carcinoma with a good prognosis. I to Cho* 1982. **17:1065-1070**
24. Itai, Y., et al., *"Ductectatic" mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas.* Radiology, 1986. **161**(3): p. 697-700.
25. Sessa, F., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumours represent a distinct group of pancreatic neoplasms: an investigation of tumour cell differentiation and K-ras, p53 and c-erbB-2 abnormalities in 26 patients.* Virchows Arch, 1994. **425**(4): p. 357-67.
26. Klöppel, G., et al., *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas.* 1996: Springer Science & Business Media.
27. Solcia, E., C. Capella, and G. Kloppel, *Tumors of the pancreas, atlas of tumor pathology, third series, fascicle 20.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
28. Junqueira, L., Carneiro J, and Kelley RO. *Basic Histology.* Stamford, CT: Appleton & Lange, 1998.
29. E., K., *Özel Histoloji.* Vol. 29. 2002: SDÜ Yayın.
30. Lee, S.C., *Histology for pathologists.* Pathology-Journal of the RCPA, 2007. **39**(5): p. 536.
31. BRUNICARDI, F.C., *Schwartz's Principles of Surgery.* 11 ed. 2019: McGraw-Hill Professional.

32. Hansen, J.T., *Netter's Clinical Anatomy E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences.
33. Longnecker, D.S., *Anatomy and Histology of the Pancreas*. Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2014.
34. Sadler, T.W., *Langman's medical embryology*. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
35. A, Ç., *Anatomi*. 4 ed. Vol. 413-6. . 1994: Uludağ Üni.
36. Skandalakis, J.E., P.N. Skandalakis, and L.J. Skandalakis, *Surgical anatomy and technique*. CHIRURG, 2000. **71**(8): p. 954-971.
37. B, C., *Pankreas Anatomisi, Histolojisi, Gelişimi ve Gelişme Anomalileri*. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 2007. **143-6**. .
38. Snell, R.S., *Clinical anatomy by systems*. 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
39. Çağlar, V., Y. Gönül, and A. Songur, *Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları*. Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi, 2014. **2**(2): p. 77-82.
40. Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M. Agur, *Clinically oriented anatomy*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
41. Havel, P.J. and G.J. Taborsky Jr, *The contribution of the autonomic nervous system to changes of glucagon and insulin secretion during hypoglycemic stress*. Endocrine reviews, 1989. **10**(3): p. 332-350.
42. Ganong, W., *Review of medical physiology 23rd ed*. Lange med. Public, 2003. **19**: p. 306-326.
43. Hall, J.E., *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology*. 2017.
44. Pederzoli, P. and C. Bassi, *Uncommon pancreatic neoplasms*. 2012: Springer Science & Business Media.
45. Brugge, W.R., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(12): p. 1218-1226.

46. Del Chiaro, M., et al., *European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas*. Digestive and Liver Disease, 2013. **45**(9): p. 703-711.
47. van Huijgevoort, N.C., et al., *Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019. **16**(11): p. 676-689.
48. Jana, T., J. Shroff, and M.S. Bhutani, *Pancreatic cystic neoplasms: review of current knowledge, diagnostic challenges, and management options*. Journal of carcinogenesis, 2015. **14**.
49. de Jong, K., et al., *Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging*. Pancreas, 2012. **41**(2): p. 278-282.
50. Laffan, T.A., et al., *Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT*. American Journal of Roentgenology, 2008. **191**(3): p. 802-807.
51. Kimura, W., et al., *Analysis of small cystic lesions of the pancreas*. International Journal of Pancreatology, 1995. **18**(3): p. 197-206.
52. Habashi, S. and P.V. Draganov, *Pancreatic pseudocyst*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(1): p. 38.
53. Spinelli, K.S., et al., *Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate*. Annals of surgery, 2004. **239**(5): p. 651.
54. Klöppel, G. and M. Kosmahl, *Cystic lesions and neoplasms of the pancreas*. Pancreatology, 2001. **1**(6): p. 648-655.
55. Dudeja, V. and P.J. Allen. *Premalignant cystic neoplasms of the pancreas*. in *Seminars in oncology*. 2015. Elsevier.
56. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system*. 2010: World Health Organization.
57. Compagno, J. and J.E. Oertel, *Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases*. American journal of clinical pathology, 1978. **69**(3): p. 289-298.

58. Kimura, W., et al., *Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society*. *Pancreas*, 2012. **41**(3): p. 380-387.
59. Tseng, J.F., et al., *Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment*. *Annals of surgery*, 2005. **242**(3): p. 413.
60. Bassi, C., et al., *Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?* *World journal of surgery*, 2003. **27**(3): p. 319-323.
61. Greer, J.B. and C.R. Ferrone, *Spectrum and classification of cystic neoplasms of the pancreas*. *Surgical Oncology Clinics*, 2016. **25**(2): p. 339-350.
62. Farrell, J.J. and C. Fernández-del Castillo, *Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(6): p. 1303-1315.
63. Girelli, R., et al., *Pancreatic cystic manifestations in von Hippel-Lindau disease*. *International journal of pancreatology*, 1997. **22**(2): p. 101-109.
64. Panarelli, N.C., et al., *Microcystic serous cystadenoma of the pancreas with subtotal cystic degeneration: another neoplastic mimic of pancreatic pseudocyst*. *The American journal of surgical pathology*, 2012. **36**(5): p. 726-731.
65. Brugge, W.R., *Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas*. *Journal of gastrointestinal oncology*, 2015. **6**(4): p. 375.
66. Malleo, G., et al., *Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment*. *Gut*, 2012. **61**(5): p. 746-751.
67. Jais, B., et al., *Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas)*. *Gut*, 2016. **65**(2): p. 305-312.

68. Robinson, S., et al., *What to do for the incidental pancreatic cystic lesion?* Surgical oncology, 2014. **23**(3): p. 117-125.
69. Katz, M.H., et al., *Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach.* Journal of the American College of Surgeons, 2008. **207**(1): p. 106-120.
70. King, J.C., et al., *Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature.* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **13**(10): p. 1864-1868.
71. Zamboni, G., et al., *Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors.* The American journal of surgical pathology, 1999. **23**(4): p. 410-422.
72. Wu, J., et al., *Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(52): p. 21188-21193.
73. Wu, J., et al., *Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development.* Science translational medicine, 2011. **3**(92): p. 92ra66-92ra66.
74. Sano, M., et al., *Activated wnt signaling in stroma contributes to development of pancreatic mucinous cystic neoplasms.* Gastroenterology, 2014. **146**(1): p. 257-267.
75. Jang, K.-T., et al., *Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis.* The American journal of surgical pathology, 2015. **39**(2): p. 179.
76. Sarr, M.G., et al., *Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?* Annals of surgery, 2000. **231**(2): p. 205.

77. Le Baleur, Y., et al., *Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions*. *Pancreatology*, 2011. **11**(5): p. 495-499.
78. Crippa, S., et al., *Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients*. *Annals of surgery*, 2008. **247**(4): p. 571.
79. Yamao, K., et al., *Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society*. *Pancreas*, 2011. **40**(1): p. 67-71.
80. Reddy, R.P., et al., *Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004. **2**(11): p. 1026-1031.
81. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms*. *Surg Oncol*, 2011. **20**(2): p. e93-101.
82. Adsay, N.V., *Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2008. **12**(3): p. 401-404.
83. Bordeianou, L., et al., *Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type?* *Journal of the American College of Surgeons*, 2008. **206**(6): p. 1154-1158.
84. Ahrendt, S.A., et al., *Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible?* *Journal of gastrointestinal surgery*, 2002. **6**(1): p. 66-74.
85. Basar, O. and W.R. Brugge, *Cystic Lesions of the Pancreas, in Pancreas and Biliary Disease*. 2016, Springer. p. 155-200.
86. Butte, J.M., et al., *Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Clinical features, surgical outcomes, and long-term survival in 45 consecutive patients from a single center*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2011. **15**(2): p. 350-357.

87. Reddy, S., et al., *Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series*. Journal of the American College of Surgeons, 2009. **208**(5): p. 950-957.
88. Carbognin, G., et al., *Branch duct IPMTs: value of cross-sectional imaging in the assessment of biological behavior and follow-up*. Abdominal imaging, 2006. **31**(3): p. 320-325.
89. Crippa, S., et al., *Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(2): p. 213-219. e4.
90. Wada, K., et al., *Does "clonal progression" relate to the development of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas?* Journal of gastrointestinal surgery, 2004. **8**(3): p. 289-296.
91. Hruban, R.H., et al., *An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms*. The American journal of surgical pathology, 2004. **28**(8): p. 977-987.
92. Tanaka, M., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnosis and treatment*. Pancreas, 2004. **28**(3): p. 282-288.
93. Furuta, K., H. Watanabe, and S. Ikeda, *Differences between solid and duct-ectatic types of pancreatic ductal carcinomas*. Cancer, 1992. **69**(6): p. 1327-1333.
94. Furukawa, T., et al., *Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Gut, 2011. **60**(4): p. 509-516.
95. Salvia, R., et al., *Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection*. Annals of surgery, 2004. **239**(5): p. 678.
96. Schmidt, C.M., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology*. Annals of surgery, 2007. **246**(4): p. 644-654.

97. Marchegiani, G., et al., *IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection*. *Annals of surgery*, 2015. **261**(5): p. 976.
98. Uehara, H., et al., *Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. *Gut*, 2008. **57**(11): p. 1561-1565.
99. Wong, J., et al., *High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013. **17**(1): p. 78-85.
100. Roch, A.M., et al., *The Natural History of Main Duct-Involved, Mixed-Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: Parameters Predictive of Progression*. *Annals of surgery*, 2014. **260**(4): p. 680-690.
101. Uehara, H., et al., *A natural course of main duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with lower likelihood of malignancy*. *Pancreas*, 2010. **39**(5): p. 653-657.
102. Ingkakul, T., A.L. Warshaw, and C. Fernández-Del Castillo, *Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: sex differences between 3 geographic regions*. *Pancreas*, 2011. **40**(5): p. 779-780.
103. Passot, G., et al., *Recurrences after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a single-center study of recurrence predictive factors*. *Pancreas*, 2012. **41**(1): p. 137-141.
104. Crippa, S., et al., *Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis*. *Gut*, 2017. **66**(3): p. 495-506.
105. Fritz, S., et al., *Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. *British Journal of Surgery*, 2011. **98**(1): p. 104-110.

106. Moris, D., et al., *Updates and critical evaluation on novel biomarkers for the malignant progression of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. *Anticancer research*, 2017. **37**(5): p. 2185-2194.
107. Wang, W., et al., *Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis*. *Biomedical reports*, 2015. **3**(1): p. 43-50.
108. Heckler, M., et al., *Predictive performance of factors associated with malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas*. *BJS open*, 2018. **2**(1): p. 13-24.
109. Zheng, J., et al., *Increased Risk of Second Primary Cancers Following Diagnosis of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Population-Based Study*. *Frontiers in oncology*, 2019. **9**: p. 610.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 18.12.2019
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreasın İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazilerinin Yönetimi ve Takip Sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Orhan Alimoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0508	Tarih: 18.12.2019
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Doç. Dr. Sükrü SAİR ÖNER
İmza:

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE E.A.H.
Tıbbi Mikrobiyoloji
Tıp Fak. No: 2001/025

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 18.12.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreasın İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazilerinin Yönetimi ve Takip Sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE E.A.H.
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: