

TC.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ



**PANKREAS KİSTLERİNİN MALİGN-BENİGN
AYRIMINDA RADYOLOJİK, BİYOKİMYASAL VE
SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİN ÖNGÖRÜCÜ KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EZGİ YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
DOC. DR. MAHMUT ARABUL**

İZMİR-2015

TEZ ONAYI

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

EZGİ YILMAZ

İTHAF

Tüm sevdiklerime...

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, proje aşamasından hayata geçirilmesi, hasta verilerinin toplanması ve değerlendirilmesi, tezin metin haline getirilmesi ve son halini alması aşamalarında değerli vaktini ayırarak katkı sağlayan ve her aşamada sosyal ve manevi desteğini yanımda hissettiğim, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mahmut ARABUL'a,

Başta birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi, deneyim, disiplin ve mesleki prensiplerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Belkıs ÜNSAL olmak üzere tez verilerine emeği geçen tüm Gastroenteroloji Kliniği doktorlarına,

Uzmanlık eğitimi sırasında mesleki bilgi ve deneyiminden yararlandığım, dostluğunu ve yakınlığını her zaman hissettiğim Sayın Doç. Dr. Bülent SÖZMEN'e

Asistanlık sürecinde değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve ağabeyliği ile bu zorlu sürece ışık tutan Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a

Klinik deneyimime katkılarından dolayı takip ettiğim tüm hastalarım,

Asistanlık sürecimin en değerli kazanımları olan sevgili dostlarım Dr. Güzde KURTEL ve Dr. Pınar ÜZGEÇ'e

Sınırsız ve koşulsuz destekleriyle her daim yanımda olduklarını bildiklerim annem Güllü YILMAZ, babam Atila YILMAZ ve kardeşim Osman YILMAZ'a,

Ve güzel olan herşeyin onunla mümkün olduğu Halis ULAŞ'A,

Teşekkürü bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Pankreas Anatomisi.....	3
2.1.1.Yerleşim ve Komşuluklar.....	3
2.1.2.Pankreas Bölümleri.....	4
2.1.3.Pankreatik Kanallar.....	6
2.1.4.Pankreas Arterleri.....	7
2.1.5.Pankreas Venöz Drenajı.....	8
2.1.6.Pankreas Lenfatikleri.....	9
2.1.5.Pankreas İnervasyonu.....	10
2.2.Pankreas Embriyolojisi.....	10
2.3.Pankreas Neoplazmları.....	11
2.3.1.Pankreas Kanseri.....	11
2.3.2.Pankreas Kistik Tümörleri.....	11
2.4.Pankreas Kistik Lezyonlarının Değerlendirilmesi.....	13
2.4.1.Klinik Özellikler.....	13
2.4.2.Görüntüleme.....	15
2.4.3.Kist Sıvı Analizi.....	17
2.4.4.Hasta Yönetimi.....	19
2.4.5.Tedavide Deneysel Metodlar.....	21
2.4.6.Pankreas Kistlerinde Amerikan Gastroenteroloji Derneği Önerileri.....	22
3.MATERYAL VE METOD.....	24
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
6.ÖZET.....	41
7.ABSTRACT.....	43
8.KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Malign potansiyellerine göre pankreas kistleri

Tablo 2: Pankreas kistlerinin demografik, biyokimyasal, morfolojik ve sitopatolojik özellikleri

Tablo 3: Müsinöz (Müsinöz/IPMN) ve Non-müsinöz (Seröz/Psödokist) tümörlerin demografik, biyokimyasal, morfolojik ve sitopatolojik özellikleri

Tablo 4: Seröz tümörler için EUS+BT/MR-MRCP ve EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilaz'ın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri

Tablo 5: Psödokistler için EUS+BT/MR-MRCP ve EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilaz'ın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri

Tablo 6: Müsinöz tümörler için EUS+BT/MR-MRCP ve EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilaz'ın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri

Tablo 7: MPD-IPMN tümörler için EUS+BT/MR-MRCP ve EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilaz'ın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri.

Tablo 8: BD-IPMN tümörler için EUS+BT/MR-MRCP ve EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilaz'ın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pankreatik kanal anatomisi

Şekil 2: Pankreas arteryel ve venöz kan akımı

Şekil 3: Peripankreatik ve bölgesel lenf nodu grupları

Şekil 4: BT’de Mikrokistik SCA ve makrokistik SCA görünümü

Şekil 5: EUS’da mural nodül içeren Müsinöz tümör, Müsinöz tümör’den İİAB, Solid komponenti bulunan Müsinöz tümör görünümü

Şekil 6: Pankreasın kistik lezyonlarında DNA analizleri

Şekil 7: IPMN ve MCA’lı hastalarda 2012 Uluslararası Konsensus Kılavuzu

Şekil 8: Pankreas kistlerinin tanı şeması

Şekil 9: Operasyona giden (Whipple veya Distal pankreatektomi) pankreas kistlerinin tanı şeması

Şekil 10: Müsinöz tümörleri tanımlamada kist sıvısındaki CEA düzeylerinin etkinliği

Şekil 11: Psödokist ve Seröz/Müsinöz kistlerin ayrımında kist sıvısındaki Amilaz düzeylerinin etkinliği

Şekil 12: IPMN ve Müsinöz tümör ayrımında pankreas sıvısındaki Amilaz düzeylerinin etkinliği

KISALTMALAR

A	: Arteria
V	: Vena
N	: Nervus
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CA 125	: Karbonhidrat antijen 125
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
VİP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptid
PP	: Pankreatik Polipeptid
USG	: Ultrasonografi
IPMN	: İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm
MPD-IPMN	: Ana kanal ilişkili IPMN
BD-IPMN	: Yan kanal ilişkili IPMN
SCN	: Seröz Kistik Neoplazm
MCN	: Müsinöz Kistik Neoplazm
SPN	: Solid Psödopapiller Neoplazm
PDAC	: Pankreatik Duktal Adenokarsinom
NET	: Nöroendokrin Tümör
HGD	: High Grade Displazi
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi
ERCP	: Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatikografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MDBT	: Multidedektör BT
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
EUS-FNA	: Endoskopik Ultrasonografi- İnce İğne Aspirasyonu
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte pankreas kistlerinin tesadüfen tespit edilmesi sıklaşmıştır. Farklı endikasyonlarla abdominal manyetik rezonans görüntüleme yapılan hastaların yaklaşık %15'inde pankreas kisti tespit edilmektedir ve yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığı artmaktadır. Pankreas kistleri genel olarak non-neoplastik (psödokist) ve neoplastik olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Neoplastik pankreas kistleri Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre seröz kistik tümörler, intra duktal papiller müsinöz tümörün de (IPMN) içerisinde yer aldığı müsinöz kistik tümörler ve solid psödo papiller tümörler olarak sınıflandırılmaktadır.

Pankreasın neoplastik kistlerinin % 32-39'unu seröz kistik tümörler, %10-45'ini müsinöz kistik tümörler, %21-33'ünü intra duktal papiller müsinöz tümörler oluşturmaktadır. Solid psödo-papiller tümörler de %10'dan azını oluşturmaktadır.

Pankreasın kistik neoplazilerinin tanısında abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), endoskopik ultrasonografi (EUS), endoskopik ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-FNA) kullanılmaktadır. Pankreas kistleri lokularite, boyut ve pankreas kanalıyla ilişkili olup olmasına göre de radyolojik olarak sınıflandırılırlar. Lokularitelerine göre uniloküler, düzgün kenarlı, biloküler-lobule kontürlü-kalın septalı, oligoloküler ve multiloküler; boyutlarına göre ise multipl mikrokistik, makrokistik-içinde mural nodül olan, bal peteği görünümü, miks (mikrokistik ve makrokistik); pankreas kanalı ile bağlantısına göre de ana kanal ile bağlantılı, yan dal genişlemesi ve kanalla bağlantısız diye gruplandırılırlar.

BT pankreasın kistik tümörlerinin tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak benign malign ayrımını yapmada yetersizdir. Yanlış yorumlanma oranı yüksektir. Tanısal doğruluk oranı da çok değişken olup %20-95 arasındadır. Pankreasın kistik tümörlerinin tanısında kullanılan bir başka yöntem de MRG dir.

MRG BT'den üstün olmakla birlikte kist duvarındaki kalsifikasyonları ve septal yapıları göstermede yetersizdir.

Pankreasın kistik tümörlerinin tanısında EUS yaygın olarak kullanılmaktadır ve tanısal doğruluk oranları BT ve MRG'den üstündür. EUS işlemi sırasında kist duvarının kalın olması, septalı görünüm, kist içinde mural nodul ve kist duvarında kalsifikasyon varlığı kistin malign olabileceğini düşündürür. Seröz kistlerin EUS görünümü genellikle mikrokistik, bal peteği görünümünde, oligokistik ve santral kalsifikasyon şeklindedir. Müsinöz kistik tümörler ise uniloküler, septalı, solid komponent ve duvarında kalsifikasyon gözlenir. Ana kanal tutulumlu IPMN'de ise pankreatik kanalda dilatasyon, parankimal atrofi ve bazen solid komponent vardır. Pankreasın neoplastik kistlerinin tanısında EUS'a ince iğne aspirasyonunun (FNA) ilave edilmesi malign-benign kist ayrımı oranını artırır. EUS-FNA yöntemi sırasında kisten alınacak sıvının görünümünün ve yoğunluğunun değerlendirilebilmesi, alınan kist sıvı örneğinde amilaz, tümör belirteçleri (CEA, CA 19-9) ve sitolojik inceleme yapılabilmesi kistin benign-malign ayrımına önemli katkıda bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı pankreas kistlerinin değerlendirilmesinde radyolojik, biyokimyasal ve sitolojik özelliklerin benign-malign ayrımına öngörücü katkısını saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

2.1.1.Yerleşim ve Komşulukları

Pankreas anatomik olarak retroperitoneal bölgede anterior pararenal kompartmanda yer alan endokrin ve ekzokrin bir organdır. (1)

Uzunluğu 12-20 cm, genişliği 3-5 cm, kalınlığı 1-3 cm arasında değişmektedir. 70-100 gr ağırlığında olup konturları düzgün veya lobule olabilir. Yaşlı hastalarda dejenerasyona bağlı olarak konturlar lobulasyon gösterebilmektedir. (1)

Epigastrik ve sol hipokondrik bölgede, lomber vertebralar ventralinde mide dorsalinde yer almaktadır. Retroperitoneal alandaki konumu L1-L3 seviyesinde anterior pararenal kompartman olup, abdominal aorta ve inferior vena kavanın önünde sağda duodenuma, solda dalak ile böbrek arasına doğru uzanır. Kuyruktan başa doğru 11. torakal vertebradan 2. lomber vertebraya oblik doğrultuda horizontal bir seyir göstermektedir. (1) Orta çizginin sağında yer alan geniş baş kısmı duodenumun C harfi şeklindeki boşluğuna yerleşir. (2)

Pankreas arka yüzünde sağdan sola doğru koledok kanalı, vena porta hepatisin başlangıcı, superior mezenterik arter ve sağ renal arter ile komşuluk yapar. Boyun kısmı süperior mezenterik ven ve vena porta hepatisle komşudur. Gövde bölgesi 1. 2. lumbal vertebra hizasında sağdan sola ve biraz da yukarıya doğru uzanır. Üç yüzlü bir prizmaya benzer. Ön yüz midenin arka yüzüyle, alt yüz ince barsak kıvrımlarıyla, arka yüz ise sağdan sola doğru sırasıyla aorta, süperior mezenterik arterin başlangıcı, sol renal arter, diyaframın sol korusu, sol böbrek üstü bezi ve böbrekle komşudur. Dalağın damarları da bu bölgeden geçer. Solda dalak hilusu, aşağıda sol kalın barsak fleksurası ve arkada sol böbrek hilusu ile komşudur. Kuyruk bazen dalağa kadar gelemez ve periton yapraklarından yapılmış pankreatikolienal ligament ile dalak hilusuna tutunur. Pankreasın ön yüzünün büyük

bir kısmı periton ile örtülüdür. Sadece pankreas başının sağ ve yukarı kısmı peritonsuzdur. İntraembriyonel yaşamda her tarafı peritonla örtülü olup, erişkinde arka yüzünde peritonu olmadığı için sekonder retroperitoneal bir organ olarak tanımlanır. (2)

2.1.2.Pankreasın Bölümleri

Pankreas baş, uncinata çıkıntı, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılır. (3,4)

Baş

Pankreas başı superior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Duodenumun 2. ve 3.parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir. Başın boyun ile birleşme yeri ön yüzde üstte portal venden, altta superior mezenterik vene çizilen hayali hattır. Anterior pankreatikoduodenal arkada duodenal kıvrıma paraleldir, fakat bunun duodenumdan ziyade anterior pankreatik yüzeye bağlı olduğunu gözardı etmemek gerekir. Posterior yüzey sağ böbreğin medial kenarı ve hilusu, sağ böbrek damarları, sol renal venin inferior vena kavaya girdiği kısım, diafragmanın sağ krusu, sağ gonadal ven ve koledok distal parçası ile komşudur. (3,4)

Uncinate Çıkıntı

Pankreasın uncinata çıkıntısı başın arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte uncinata çıkıntı superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Uncinate çıkıntı olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir. (3,4)

Boyun

Boyun 1,5-2 cm uzunluğunda, üstte çöliak trunkus ile altta superior mezenterik damarlar arasında fiksedir. Pankreasın superior mezenterik damarlar üzerindeki bölümüdür. Sağda, gastroduodenal arter anterior superior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu arter boynun ve başın üst bölümünün kanlanmasını sağlar. Posteriorda superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven ile komşudur. Bir veya iki küçük ven portal vene, dört ya da beş dal da superior mezenterik vene dökülebilir. (3,4)

Gövde

Pankreas gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4.kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Midkolik arter mezokolonun yaprakları arasındadır. Paraduodenal fossa ve inferior mezenterik ven pankreas gövdesinin alt kenarına yakındır. Arka yüzeyi aort, superior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur. Splenik ven ve çoğu yüzeyel dallar pankreasın venleri olarak kabul edilir. (3,4)

Kuyruk

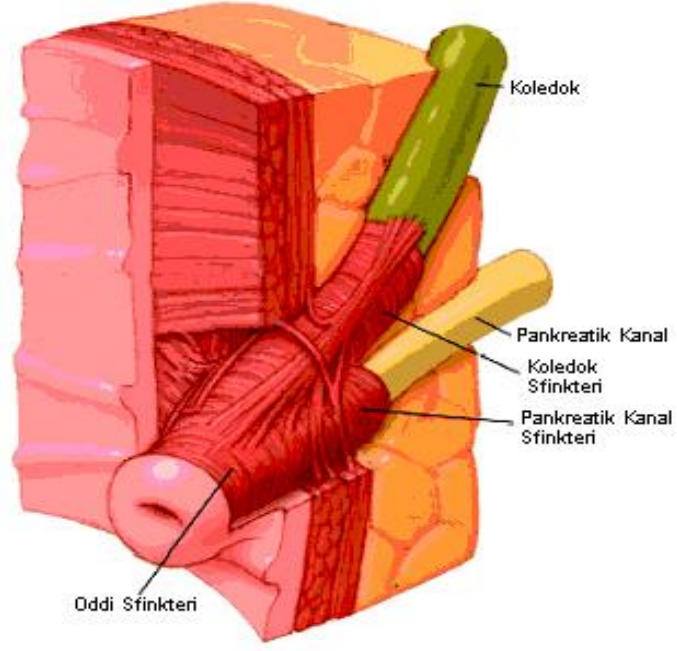
Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir. (3,4)

2.1.3.Pankreatik Kanallar

Ana pankreatik kanal pankreasın kuyruğundan başa doğru uzanarak Oddi sfinkteri aracılığıyla duodenumun ikinci parçasına drene olur. Normal pankreatik kanal çapı 1-2 mm arasında değişmektedir. 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 doğru olabilir. (1)

Pankreatik Kanal (Wirsung)

Pankreası soldan sağa doğru çaprazlar. Arka yüze daha yakın olarak uzanır. Pankreasın kuyruk kesiminde bulunan lobüllere ait küçük kanalların birleşmesi ile başlar. Pankreas baş kesiminde sağ yanında uzanan ductus choledochus'a yaklaşır. İki kanal birlikte eğik olarak duodenumun inen segment (2. kıta) duvarını deler. Burada kısa bir genişleme yaparak iki kanal birleşir. Bu genişlemeye "ampulla hepatopancreatica" adı verilir. Ampullanın daralan alt ucu duodenumun bir parçasında iç ve arka duvarların birleşme yerinde bulunan "papilla duodeni major" un tepesine açılır (Şekil 1). Bazen pankreatik kanal (ductus pancreaticus) ve koledok (ductus choledochus) ayrı ayrı duodenuma açılır. Sıklıkla ek bir kanal daha görülür. Bu kanal pankreasın baş kesiminin alt bölümünden gelen küçük kanalları alır ve ductus pancreaticus accessorius (aksesuar pankreatik kanal) olarak bilinir. Esas pankreatik kanalın önünde yukarıya doğru ilerler. Bir ara kanal vasıtası ile esas pankreatik kanala bağlanır. Aksesuar pankreatik kanal, major duodenal papillanın 2 cm üstünde "papilla duodeni minor" üzerinde duodenuma açılır. (1)



Şekil 1. Pankreatik kanal anatomisi. Koledok ve pankreas distal kesimini saran, çeşitli eksenlerde uzanım gösteren sıkı kas liflerinden oluşan Oddi sfinkteri izlenmektedir.

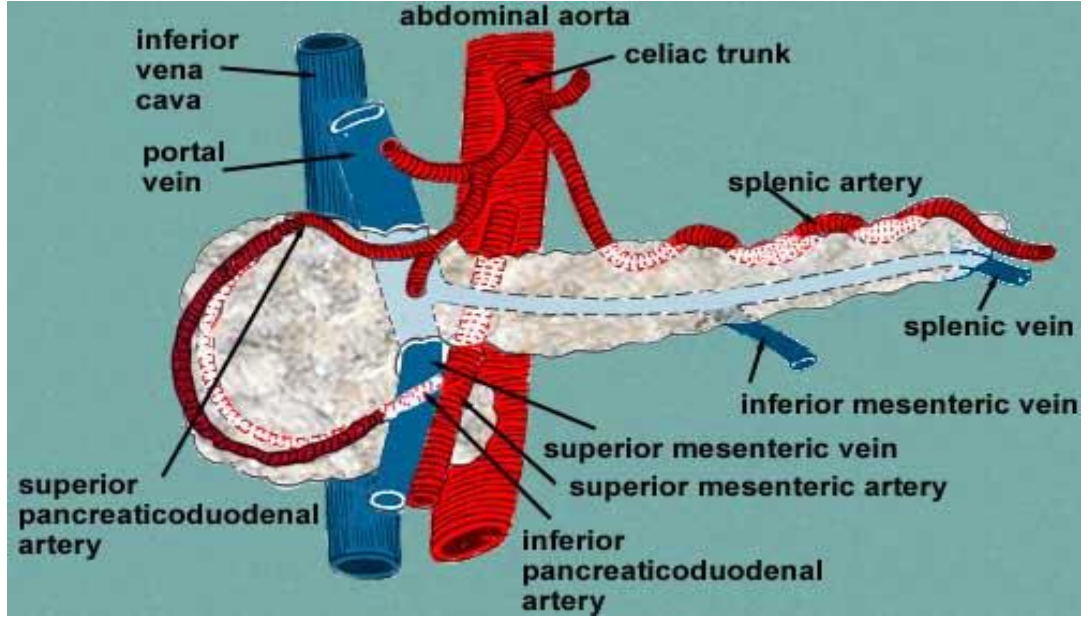
2.1.4.Pankreasın Arterleri

Pankreasın kan akımı çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden sağlanır. (3,4) Çölyak trunkusun dalı olan a.splenica, gastroduodenal arterin dalı olan aa.pancreaticoduodenaes superior ve superior mezenterik arterin dalı olan a.pancreaticoduodenaes inferior pankreasın arterleri olup şekil 2 'de gösterilmektedir. (5)

Genelde kanlanmanın en fazla olduğu yer pankreas başıdır, korpus ve kuyrukta daha azdır, boyun kanlanmanın en az olduğu yerdir. (3,4)

2.1.5. Venöz Drenaj

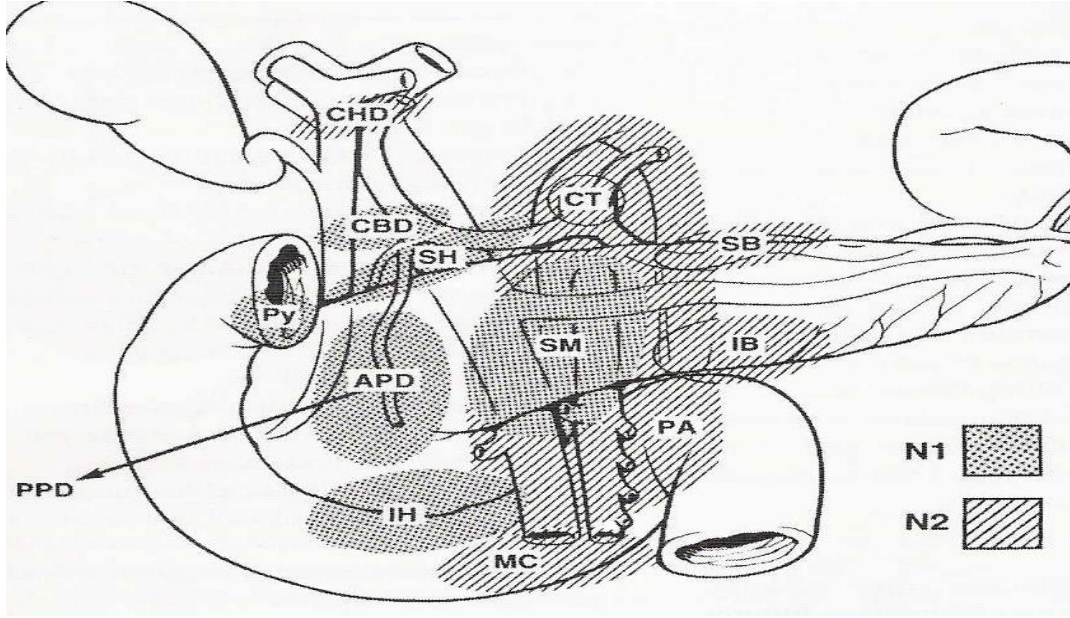
Pankreasın venleri genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeyleydir. Hem arter hem de venler kanalların arkasındadır. V. porta, v.splenica, v. mesenterica superior ve v. mesenterica inferiora dökülmekte olup Şekil 2'de gösterilmiştir. (3-5)



Şekil 2. Pankreas arteryel ve venöz kan akımı

2.1.5.Pankreasın Lenfatikleri

Şekil 3’de pankreasın lenf damarları ve lenf yolları gösterilmektedir.



Şekil 3. Peripankreatik ve bölgesel lenf nodu grupları

Peripankreatik lenf nodu grupları (N1): superior pankreas (SH), pankreas baş ve gövdesinin superiorunda bulunan lenf nodları; inferior pankreas (IH), pankreas baş ve gövdesinin inferiorunda bulunan lenf nodları; anterior pankreas, anterior pankreatikoduodenal (APD), pilorik (Py) ve proksimal superior mezenterik (SM) lenf nodları; posterior pankreas : posterior pankreatikoduodenal (PPD), koledok (CBD) veya perikoledokal ve proksimal superior mezenterik (SM) nodlar; splenik: dalak hilusu ve pankreas kuyruğu. Bölgesel lenf nodları (N2): hepatik arter; infrapilorik (yalnızca baş kısmı tümörleri için); subpilorik (yalnızca baş kısmı tümörleri için); çölyak (CT) (yalnızca baş kısmı tümörleri için); distal superior mezenterik, retroperitoneal ve lateral aortik (PA); duktus hepatikus kommunis (CHD); pankreas gövdesinin superioru (SB); pankreas gövdesinin inferioru (IB); mid kolik (MC) . (10)

2.1.6.Pankreas İnnervasyonu

Plexus lienalis (splenicus) içinde n.vagus ve nn.splanchnici'den gelir. Langerhans adacıkları özellikle kolinerjik innervasyondan zengindir. (1)

Pankreas karışık bir bezdir. Bezin büyük bölümü dış salgı yapan asiner bez dokusundan ibarettir. Bu doku içine dağılmış olarak iç salgı hücrelerinden oluşmuş Langerhans adacıkları bulunur. Çeşitli sindirim enzimlerini içeren dış salgısını pankreatik kanal ile duodenuma boşaltır. Parasempatik (kolinerjik) etki insulin ve glukagon salınmasını arttırırken, sempatik (noradrenerjik) etki insulin salınmasını inhibe eder. İnsulin kan şekerini düşürür. Glukagon ise yükseltir. (5)

2.2.Embriyoloji

Pankreas taslağı gelişimin 21. gününe doğru belirir. (6) Pankreas, duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden iki tomurcuk halinde gelişir. Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde yer alırken, ventral pankreas tomurcuğu koledoga çok yakın bir yerleşim gösterir. Duodenum sağa rotasyon yapar ve C şekli alırken, ventral pankreas tomurcuğu da, tıpkı koledogun duodenuma giriş deliği gibi arkaya doğru göç eder. Sonuçta, ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen altında ve arkasında yer alır. Daha sonra, dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının parankim ve kanal sistemleri birbiriyle birleşir. Ventral tomurcuk unsinat prosesi ve pankreas başının inferior parçasını oluşturur. Bezin geri kalan kısımları dorsal tomurcuktan gelişir. Ana pankreas kanalı (Wirsung) dorsal pankreas kanalının distali ve ventral pankreas kanalının tümünün birleşmesi ile meydana gelir. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı tümüyle oblitere olur veya aksesuar pankreas kanalı (Santorini) adı verilen küçük bir kanal halinde kalır. Ana pankreas kanalı, koledokla birlikte duodenuma major papilla, aksesuar kanal ise minor papilla yoluyla açılır. Olguların %10'unda kanal sistemi hiç birleşmez ve ayrı ayrı duodenuma açılabilir. (7)

2.3.Pankreas Neoplazmaları

2.3.1.Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri oldukça kötü prognozlu kanserlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4. sıklıkta kanser ölüm nedenidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Elli yaşından sonra görülme sıklığı artar. (8) Pankreas kanseri, bugün için tüm teknolojik ve bilimsel gelişmelere rağmen modern tıbbın çoğunlukla çaresiz kaldığı hastalıklardan biridir. Bununla birlikte erken tanı konulabilen vakalarda uzun sağkalım süreleri sağlamak da mümkün görünmektedir.

Pankreastan kaynaklanan tüm kanserlerin yaklaşık % 95'ini ekzokrin pankreas kanserleri oluşturur. (9) Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin % 4'ünü oluşturmalarına karşın, pankreasın ekzokrin kanserlerinin % 90' dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir. (10,11) Diğer pankreatik kanserler örneğin; asiner hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, adenosquamöz karsinom, müsinöz karsinom, kist adenokarsinom, papiller kistik tümör, müsinöz duktal ektazi, intraduktal papiller neoplazm, fibrosarkom, leyomiyosarkom ve lenfoma nadir rastlanan tümörler olup ekzokrin tümörlerin %10' undan daha az bir kısmını kapsar.

Pankreas kanserlerinin aşağı yukarı % 5 'ini adacık hücre tümörleri oluşturur. Bu tümörler kendini salgıladıkları hormon kadarıyla gösterirler. Gastrin, insülin, glukagon, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), pankreatik polipeptid (PP), nörotensin ve somatostatin sekrete eden bu tümörler ya tek tümörlerdir ya da multipl neoplazm sendromlarının bir parçasıdır. (9)

2.3.2.Pankreas Kistik Tümörleri

Pankreas kistik tümörleri diğer tümörlerinden daha az sıklıkta görülür. Çoğu hastanın hiçbir semptomu yoktur. Semptom olduğunda ise semptomların tümörün patolojik tipine katkısı yoktur. Kistik tümörler heterojen bir gruptur. Neoplastik ve

inflamatuvar lezyonlar arasında ayırıcı tanıda sıkıntı vardır. Bu vakalarda cerrahi prosedürün tanı koymadaki rolü kadar tedavi değeri de söz konusudur.

Sınıflandırma

Pankreasın kistik tümör ve nonneoplastik kistik lezyonları arasında ayırıcı tanı kist duvarındaki epitelin varlığı ya da yokluğuna bağlıdır. Bu yaklaşım basit kistleri ve psödokistleri ayırmamızda yardımcı olur. Epitelle çevrili olduğu saptanır ise epitelin farklı özellikleri tümörlerin türlerini belirleyecektir.

Kistik neoplazmlar zaman içinde yavaş gelişmekte ve genelde klinik olarak asemptomatik kalmaktadır. Semptomlar ortaya çıktığında bunlar genelde kitleyle ilişkilidir. IPMN'nin klinik ve görüntüleme bulguları kronik pankreatiti taklit eder.

CEA'nın yüksek olması ve/veya ikiden fazla serum tümör markırınının yüksek olması (CEA,CA19-9,CA125) potansiyel olarak malign müsinöz kistik neoplazm varlığını göstermede yararlı olabilir.

WHO Sınıflaması

- Seröz kistik tümörler
 - Seröz kistadenom
 - Seröz kistadenokarsinom
- Müsinöz kistik tümörler
 - Müsinöz kistadenom
 - Müsinöz kistadenom orta displazi
 - Müsinöz kistadenokarsinom (non infiltratif, infiltratif)
 - İntraduktal papiller müsinöz adenom
 - İntraduktal papiller müsinöz adenom orta displazi

- İntraduktal papiller müsinöz adenokarsinom (non infiltratif, infiltratif)

- Solid pseudopapiller tümör

2.4.Pankreas Kistik Lezyonlarının Değerlendirilmesi

John Hopkins Üniversitesi'nde diğer sebeplerden çekilen BT'lerde pankreas kistlerine rastlanma oranları %2,3, MRG'da %2,3-13,5 arasındadır. Kistlerin değerlendirilmesi ve zararsız kistlerin ayırt edilmesi önemlidir. Bunun için primer hekimin, cerrahın, gastroenteroloğun, radyoloğun, onkoloğun, patoloğun, biyokimyanın desteğine ihtiyaç vardır. (12)

2.4.1.Klinik Özellikler

Pankreas kistleri temel olarak benign, malign ve malign potansiyeli olan lezyonlar olarak değerlendirilir. (Tablo 1) Rezeke edilen lezyonların %80'i müsinöz, seröz ve IPMN'dir. (12)

Tablo 1. Malign potansiyellerine göre pankreas kistleri

Malign Potansiyel Yok	Malign Potansiyel	Malign
Psödokist	İntraduktal papiller müsinöz neoplazm	Kistik duktal adenokarsinom
Lemfoepitelyal kist	Müsinöz kistik neoplazm	Kistik nöroendokrin tümör
Retansiyon kisti	İntraduktal tübüler karsinom	Solit psödopapiller neoplazm
Konjenital kist		Kistik pankreatoblastom
Endometriyal kist		Kistik asiner kistadenokarsinom
Kistik Lemfanjiyom		Matür kistik teratom
Kavernöz hemangiyom		
Seröz kist adenoma		

Seröz Kistadenom (SCA)

John Hopkins'den (13) 257 hasta, Japonya'dan (14) 172 SCA'lı hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %50'si cerrahiye gitmiştir. Seröz kistadenom 60'lı yaşlarda ve %70 kadınlarda gözlenir. Vakaların %80'inde baş ve korpusta gözükür. Vakaların sadece %20-40'ı semptomatiktir. Semptomların çoğu nonspesifik olup, sadece %6'sı ikter ve pankreatit ile gelir. BT, kistleri klasifiye ederken çok iyi değildir. Bir büyük çalışmada BT, cerrahi rezeksiyon geçiren hastaların sadece %25'ini öngörmektedir. (13)

Müsinöz kistik neoplazm (MCN)

Cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda müsinöz kistadenomlar 5. sıklıktadır. (12) ve müsin üreten neoplazmlar, ovarian-tip stromanın mevcudiyeti ile karakterizedir. (15) Kadınlarda, 40'lı yaşlardan sonra daha sık gözükür ve %99 korpus ve kuyrukta izlenir. Ama 18-90 yaş arasında gözükebilir.

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi (IPMN)

IPMN, sıklığı giderek artmaktadır. Bu farkındalığın artması ile ilgili gözükmektedir. Valsangarr ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada, 1989'dan önce rezeksiyona giden hastalar %3 lerde iken, son dekatta %50'lere çıkmaktadır. IPMN, erkek ve kadınlarda eşit saptanır. IPMN'in 3 tipi vardır: Ana kanal, yan dal ve miks tip IPMN. Son yıllarda özellikle ana kanal ilişkili IPMN tanımlanmasında değişiklik olmuştur. Ana kanalın 5 mm'den fazla segmental ve diffüz dilatasyonu ana kanal IPMN olarak değerlendirilmektedir. (11) Daha önceleri 10 mm sınır olarak bildirilmekteydi. Bu radyolojik teşhis, duyarlılık ve spesifisiteyi sürdürmek için eşiği düşürmektedir. (16,17) IPMN'nin tipini saptamak, malign transformasyonu öngörmek ve yönetmek açısından önemlidir.

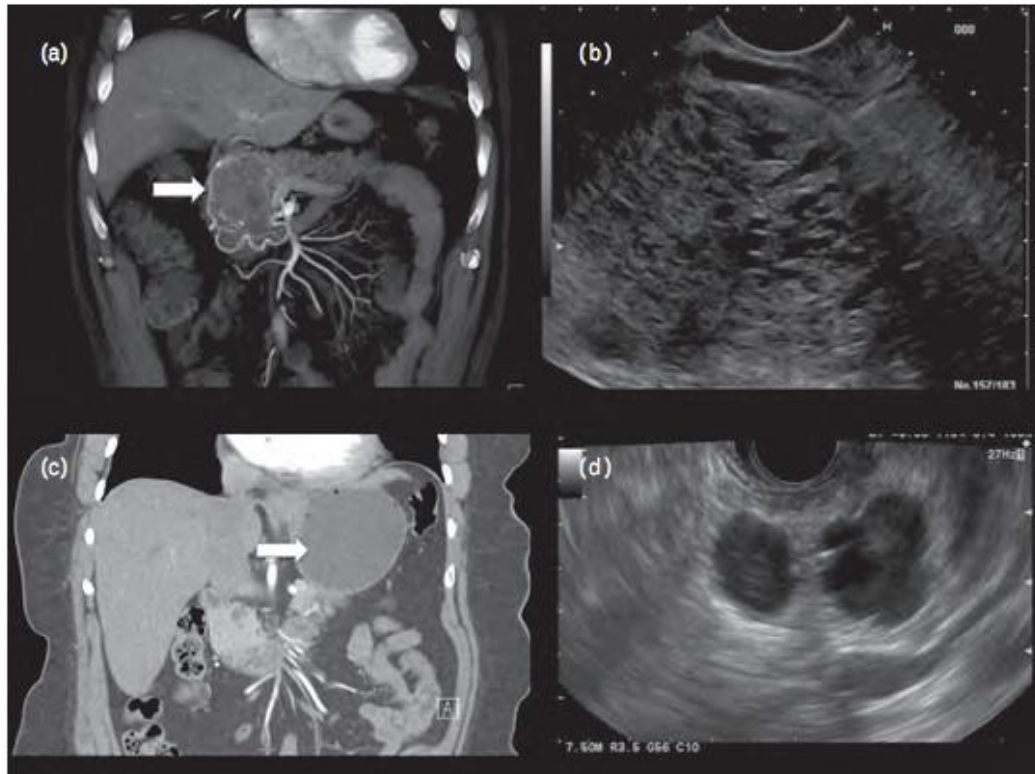
Diğer nadir pankreatik kistik tümörler, solid psödopapiller neoplazm, kistik nöroendokrin tümör ve kistik duktal adenokarsinomdur. Solid psödopapiller

neoplazm (SPN), rezekte edilen pankreas kistik neoplazmların %5'inden daha azını oluşturur. Özellikle genç kadınlar etkilenir. SPN, sıklıkla tek ve sıklıkla korpus ve kuyrukta lokalizedir. Çok yüksek olmayan malign potansiyel sebebiyle, metastatik olduğu zaman bile cerrahiye elverişli olabilir. (18)

2.4.2. Görüntüleme

Seröz Kistadenom (SCA)

SCA, genellikle tek ve düşük CEA düzeyleri ile birlikte dir. SCA'ların büyük kısmı mikrokistik ve mikst tiptedir (Şekil 4a ve b). SCA'ların %20'si makrokistiktir (Şekil 4c ve d). Makrokistik SCN'yi yandal IPMN ve müsinöz tümörden ayırt etmek zor olabilir. Khashab ve ark. (13)'nin yaptığı çalışmada, preoperatif BT değerlendirmesinde vakaların sadece %23'ünde doğru tanı koyulabilmiştir. Bu çalışmaya sadece rezekte edilen hastalar alınması, atipi gösteren vakaların alındığını göstermekte ve de cerrahi geçirmeyen hastalardaki BT başarısını yansıtmamaktadır.



Şekil 4. BT'de a), b) Mikrokistik SCA, c), d) makrokistik SCA görünümü

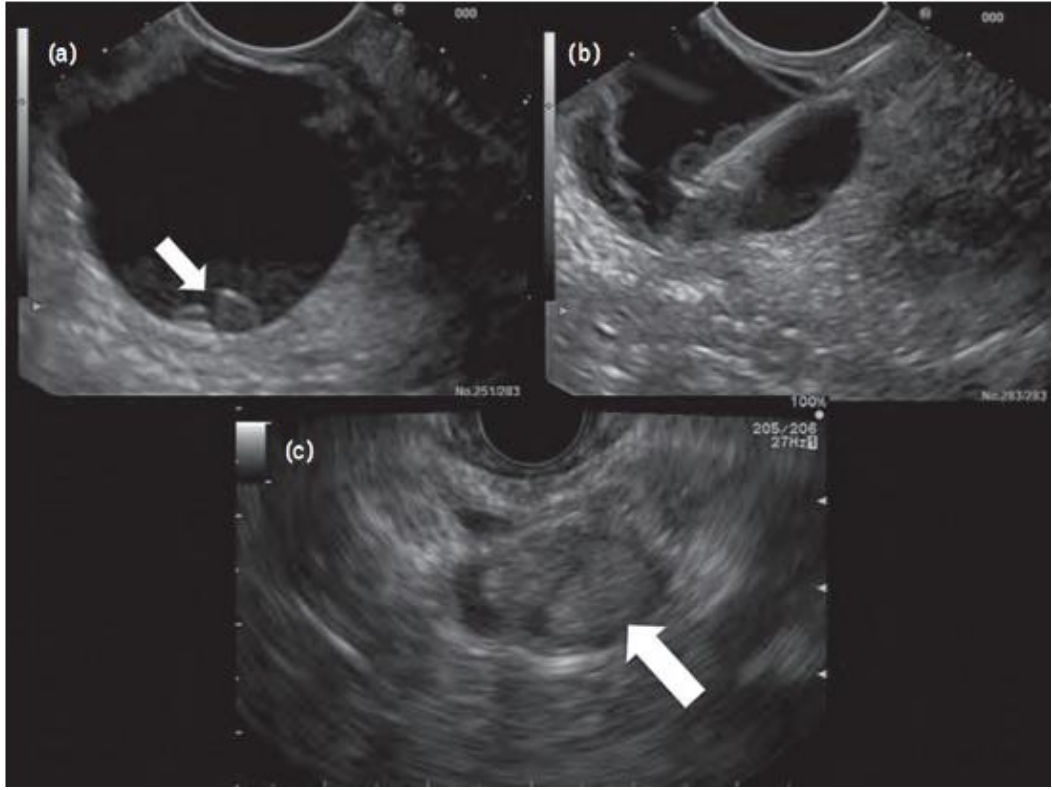
Müsinöz kistik neoplazm (MCN)

MCN çoğunlukla tektir, septasyonlar ve mural kalsifikasyonlar içerebilir. CEA seviyeleri, MCN'de sıklıkla yükselmiştir. Sitolojide öne çıkan özellik, müsin içermesidir. Ana pankreatik kanalla bağlantı olmaması, IPMN'den ayırt edilmesinde klasiktir. Yamao ve ark. (19) nın yaptığı çalışmada, cerrahi olarak aşikâr MCN olan hastaların preoperatif değerlendirmeleri gözden geçirildiğinde 1/5'inde kanal-kist bağlantısından söz edilmiştir. MCN ve IPMN arasındaki farkı ortaya koyması bakımından, serum amilaz seviyelerinin anlamlı olabileceği düşünülürken, son çalışmalarda yandal IPMN, MCN ayırımında amilaz değerli bulunmamıştır. (20)

Intraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi (IPMN)

SCA ve MCN'den farklı olarak, IPMN'lerin %15-30'u çok sayıdadır ve pankreasın tüm kısımlarında bulunabilir. Ana kanal ilişkili IPMN (MPD-IPMN)'de segmental yada diffüz dilatasyon (>5 mm) izlenir. Mikst-tip IPMN'de dilate ana kanal ile birlikte, bununla ilişkili cep şeklinde genişleme gözlenebilir.

Görüntüleme, malignleşme sürecini değerlendirmede en değerli bulgu mural nodüldür. (21) IPMN'de loküle alan içerisindeki yoğun müsin, mural nodüldeki neoplastik epitelyal uzantılardan ayırt etmek zor olabilir. (Şekil 5) Zhong ve ark. (22)'nin yaptığı çalışmada bu ayrımı 3 parametreye bağlamışlardır: 1) Sınırların hiperekoik gözükmemesi, 2) çevre doku ile kıyaslandığında hipoekoik merkez, 3) düzgün kenar ve müsin içerik. Bu 3 özellik %90'ında doğru sonuç verir. Kist içerisindeki ekojenik lezyonun müsin olup olmadığını, hastanın pozisyonunu değiştirerek ya da kist aspirasyonu sonrası pozisyonuna bakarak karar verebiliriz. (Şekil 5b) Yine renkli Doppler USG'de vasküler akım görülmesi mural nodülü destekler. Kontrastlı EUS da ayırma yardımcı olur. Yamashita ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada, %94 oranında mural nodül ayırt edilebilmiş ve bunların %75'inde ya high-grade displazi yada invaziv karsinom saptanmıştır.

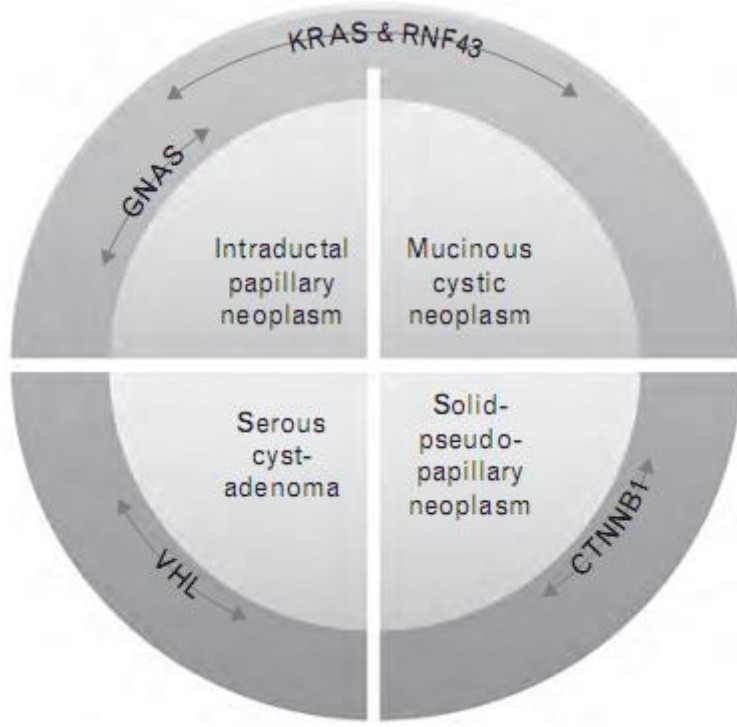


Şekil 5.a) Mural nodül içeren Müsinöz Tümör b) Müsinöz tümör'den İİAB
c) Solid komponenti bulunan Müsinöz Tümör

2.4.3.Kist Sıvı Analizi

EUS-FNA ile elde edilen sıvıdan CEA analizi, müsin üreten kistlerin (IPMN, MCN) tanınmasında altın-standart olarak değerlendirilmektedir. Kist sıvısında 192 ng/ml CEA düzeyi %80 doğrulukta, müsin üreten kistleri tanımaktadır. (24) Fakat yeterli sıvı elde etme oranı %40'lara düşmektedir. (25)

Tüm bu zorluklar ile müsinöz-nonmüsinöz tümörleri ayırt etmek ve high grade displazi (HGD) ve invaziv karsinomu saptamak için yeni belirteçlere yönelinmiştir. Bert Vogelstein öncülüğündeki grup, pankreasta bulunan 4 yaygın kist grubu için 5 farklı gen (VHL, RNF43, CTNNB1, GNAS ve KRAS) identifiye etmişlerdir (Şekil 6). (26)



Şekil 6. Pankreasın kistik lezyonlarında DNA analizleri

Bir diğer çalışmada, SCA ve IPMN ayırt etmek için, KRAS ve GNAS çalışılmıştır. (27) %96 oranında IPMN'lerde ya KRAS ya da GNAS saptanırken, SCA'da ikisi de negatif saptanmıştır. MCN'de KRAS pozitif bulunurken, GNAS saptanmamıştır. GNAS ve KRAS'ın mevcudiyeti %96 duyarlılık, %100 özgüllükte IPMN'i SCA'dan ayırır. Duyarlılığı düşük olmasına rağmen GNAS varlığı IPMN'yi MCN'den ayırır. Bu verilerin prospektif çalışmalarla teyidine ihtiyaç vardır. İdeal olanı az miktarda sıvı ile ucuz analiz yapabilmektir. Kanda ve ark. (28) sekretinle pankreas sıvısını indükleyerek yaptıkları çalışmada GNAS pozitifliğinin %68 IPMN'i gösterdiğini ortaya koymuşlardır. GNAS ve KRAS kistlerin ayırımında etkin kullanılırken, displazi derecesi hakkında fikir vermez. Bununla birlikte p53 mutasyonunun HGD ve invaziv karsinomu saptamada etkinliği vardır. Kanda ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada, p53 mutasyonunun sıvıda %5'i aşması düşük derece displazi, %50'yi aşması yüksek dereceli displaziyi, %70'i aşması invaziv karsinomu ayırt ettirir. P53 mutasyonu, kronik pankreatiti ve normal pankreası IPMN'den ayırt ettirmeyebilir.

2.4.4.Hasta Yönetimi

Kistin yönetimi geliş semptomu ve kistin tipine bağlıdır.

Seröz Kistadenom (SCA)

429 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada KC metastazı %0,7'sinde meydana gelmiş ve bunların tamamının çapı >10 cm'dir. (13,14) Bu bulgular ışığında SCA, müsinözden ayırt edilemiyorsa ve semptomatik ise opere edilebilir. SCA'ların büyük kısmı takip edilir. Fakat ne sıklıkta, ne kadar takip edileceği net değildir. Bu sorunun cevabı için Malleo ve ark. 'nın (24) yaptığı çalışmada; SCA, ilk 7 yıl 0,1 mm/yıl büyümektedir. Fakat 7 yıl sonra 0,6 mm/yıl büyümektedir. Bu bilgiler ışığında, SCA uzun süre takip edilmelidir.

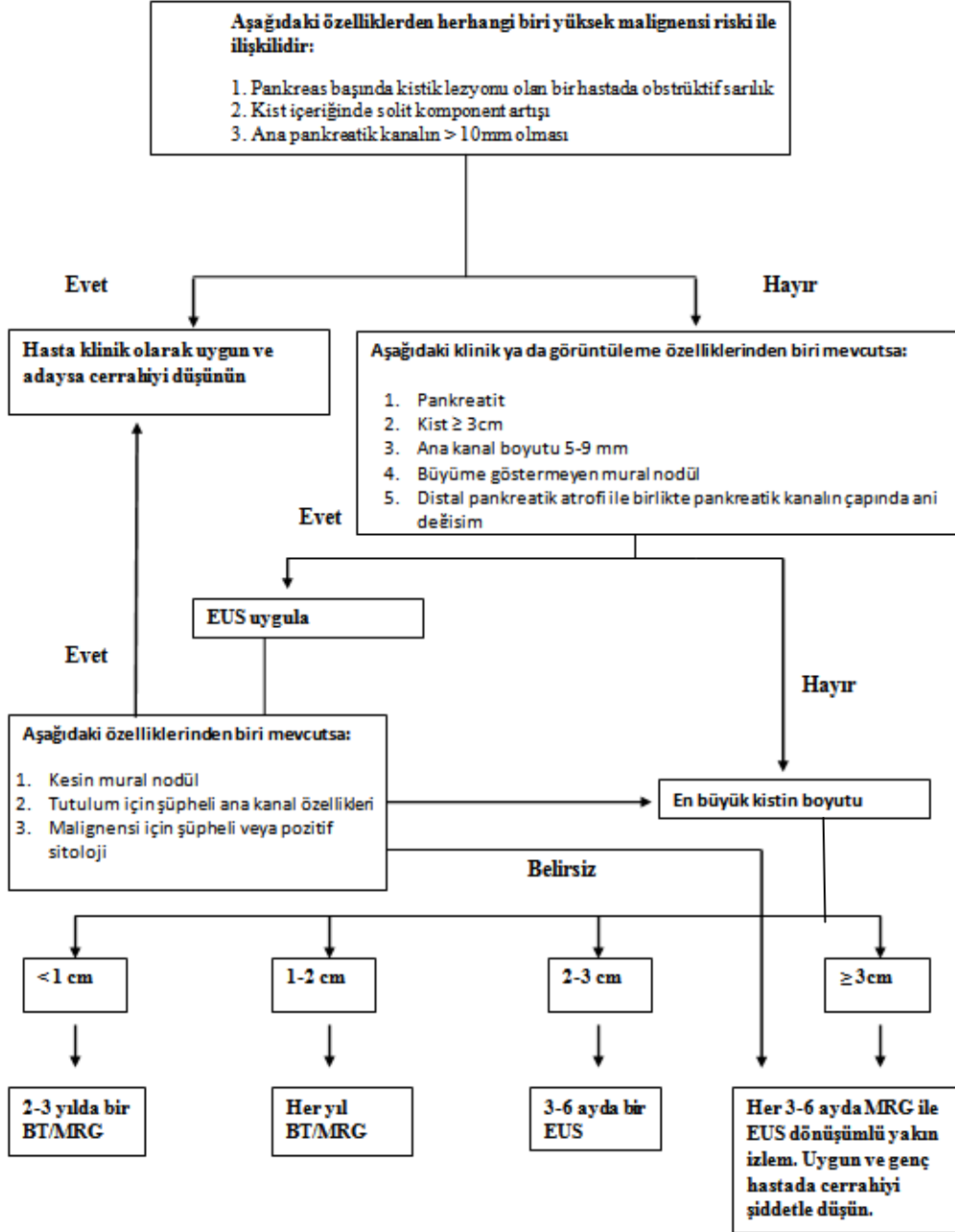
Müsinöz kistik neoplazm (MCN)

MCN'in önceleri oldukça yüksek malign potansiyeli olduğu düşünülürdü. Yapılan son çalışmalarda 156 tane rezeksiyon edilen MCN vakasında, %13.4 HGD ve %3.9 invaziv kanser saptanmıştır. (19) Bu sonuçlar diğer büyük çalışmalara benzerdir (HGD ve invaziv kanser toplamı < %18). (30) Minimal invaziv kanser prognozu mükemmeldir. 4 yılda rekürrens % 5 civarındadır. (26) MCN hastalarının büyük kısmı genç olduğundan, rezeksiyon gerçekleşmezse uzun yıllar takip ve görüntüleme gerekir. Mükemmel cerrahi sonuçlar nedeniyle uluslararası kılavuzlar cerrahi rezeksiyon önermektedir. (21) Yaşlı hastalarda takip düşünülebilir.

IPMN

Uluslararası kılavuzlar, Ana kanal ilişkili IPMN ve ikterik ya da solid komponentinde büyüme olan yan dal IPMN'li hastalara cerrahi önermektedir. (Şekil 7) (21) Yine pankreatit ile gelen, büyüme göstermeyen mural nodülü olan ve ana kanal 5-9 mm olan hasta, ana kanalda ani kesilme ve tortuosite EUS ile destekleniyorsa cerrahi önerilir. Önceki kılavuzlar 3 cm'den büyük IPMN'lere direkt

cerrahi önermekte idi. (31) Oysa yeni kılavuzlarda kistin boyutlarındaki artışın gözlenmesi önemlidir. Kistin ilk saptandığındaki çapı malignite için iyi bir prediktör değildir. Herhangi bir malignite bulgusu yoksa ve hasta yaşlı ise, >3 cm lezyonlar takip edilebilir. Oysa ek hastalığı olmayan genç hastalarda cerrahi önerilir.



Şekil 7. IPMN ve MCA'lı hastalarda 2012 Uluslararası Konsensus Kılavuzu

IPMN'li hastalarda mide, kolon, lenfoma, böbrek ve tiroid kanseri riski artmıştır. (32,33) Ek olarak, pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) riski, IPMN'den ayrı olarak artmış gözlenir. (34)

IPMN nedeniyle operasyon geçiren hastaların %15-30'unda tekrar IPMN gelişmektedir. (35) Kalan pankreas dokusunda invaziv kanser gelişme olasılığı %17'dir. Özetle; IPMN nedeniyle operasyon geçiren hastalar hemen takipten çıkarılmamalıdır.

2.4.5.Tedavide Deneysel Metodlar

Pankreas kistleri özellikle yaşlılarda gözlenir. Pankreatiko-duodenektominin mortalitesi, büyük merkezlerde bile %2, morbiditesi %20-40 civarındadır. (36-38) Bu sonuçlar cerrahi olmayan metodlarla, kist içerisindeki epitelin ortadan kaldırılması fikrini tetiklemektedir. Bu da daha çok etanol ya da etanol+paklitaksel kombinasyonu ile olmaktadır. Vakaların %33-79'unda kistler rezolüsyona uğramaktadır. (39-44) Bu noktadaki önemli sorulardan biri, kist boyutları azalmayan hastalarda epitelyal ablasyon nasıl olmaktadır? Kist ablasyonu sonrası cerrahiye giden hastaların değerlendirilmesinde, epitelyal ablasyon %0-100 arasındadır.

RFA (radyofrekans ablasyon), displastik barret özofagusta rutin kullanılmaktadır. Yine unrezektabl pankreas adenokanserlerde de kullanılmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada, EUS eşliğinde pankreas kistik tümörleri ve nöroendokrin tümörlerde kullanılmıştır. (45) 6 hastada parsiyel cevap, 2 hastada komplet rezolüsyon gözlenmiştir. Hastaların hiçbiri cerrahiye gitmediğinden epitelyal ablasyon değerlendirilememiştir. Bu yöntem cerrahiye aday olmayacak hastalarda kullanılabilir.

2.4.6.Pankreas Kistlerinde American Gastroenterology Association (AGA) Önerileri

Pankreas kistlerinin değerlendirmesinde anahtar nokta, erken invaziv kanser ve yüksek dereceli displazileri saptamak ve/veya gelecekte bu hale gelecek lezyonların saptanması önemlidir. Pankreatik adenokarsinomda uygun zamanlı cerrahi rezeksiyon, mortaliteyi azaltabilir. Pankreatik kist için cerrahi rezeksiyon, anlamlı morbidite ve mortalite ile birlikte dir. Klinisyen açısından, cerrahiden fayda görece hastaların iyi seçimi önemlidir. Burada zorluk, yüksek riskli hastaların saptanmasında kullanılan EUS eşliğinden biopsi-sitoloji, MRG, BT suboptimal tetkiklerdir. (46)

AGA, 3 cm den küçük kistlerin takibinde, 1 yıl sonra ve sonrasında 2 kez 2 yılda bir, toplam 5 yıl boyunca takip edilir. Kistin boyutlarında ve karakterinde değişim olmadığında takipten çıkarılır. Pankreatik kist insidansı USA toplumunda 70 yaş üzerinde, %25'lere kadar çıkmaktadır. Pankreatik müsinöz kistadenokarsinom ve duktal adenokarsinom nadirdir. Deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilen MRG'da, kistte maligniteyi çağrıştıran bir durum yoksa takipte MRG yeterli olur. Kist-pankreatik kanal ilişkisini saptayabildiği ve radyasyon söz konusu olmadığı için BT'ye tercih edilir. MRG, EUS'dan daha az invazivdir. (47)

AGA, pankreatik kist >3 cm ise ve dilate pankreatik kanal ve solid komponent varlığı söz konusu ise; malignite riski yüksek olarak değerlendirir. EUS-FNA inceleme önerilmektedir. Solid komponent varlığı 8 kat, >3 cm oluşu malignite riskini 3 kat artırmaktadır. Bazı yayınlarda, dilate pankreatik kanalın malignite ilişkisi gözlenirken, bazılarında saptanmamıştır. EUS eşliğinde FNA yapılması duyarlılığı %60'a, özgüllüğü %90'a çıkarmaktadır. Bazı klinisyenler, tek bir yüksek risk faktörünün olmasını EUS-FNA açısından yeterli görmektedir. EUS-FNA'de herhangi bir risk faktörü gözüküyorsa, ilk yılın sonunda ve daha sonra 2 yılda bir takip önermektedir. EUS-FNA duyarlılığı orta yüksekliktedir. EUS-FNA, negatif prediktif değeri %100 olmamasına rağmen yüksektir. (47)

AGA, takip edilen kistik lezyonlarda 5. yılın sonunda değişiklik yoksa takipten çıkarmayı önermektedir. Pankreatik kistlerin malign transformasyonu yılda % 0.24'tür. Stabil kistler için malign progresyon nadirdir. Bu yüzden takip pahalı, cerrahi riski fazladır. Eğer güçlü aile öyküsü var ve kistte belirsiz değişiklikler varsa, klinisyen takibi sürdürülebilir. (47)

AGA: 'Kistin solid komponenti mevcut, pankreatik kanal dilate ve/veya EUS sitolojide kuşku özellikler taşıyorsa, takip için ısrarcı olunabilir.' (47)

AGA, EUS eşliğinde ince aspirasyon biyopsi + sitoloji pozitif ise, cerrahi önermektedir. Beraberinde görüntüleme de destekliyorsa, malignite riski yüksektir. Bununla birlikte görüntüleme (EUS ve MRG) solid komponent ve dilate pankreatik kanal varsa, sitoloji negatif olsa bile malignite açısından risklidir. (46) Bazı merkezlerde, çok sayıda riskten ve bu risklerin sayısı arttıkça malignite riskinin arttığından söz edilmekle birlikte bunu destekleyecek yeterli veri yoktur. Cerrahi yapılacaksa iyi merkezlere yönlendirilmelidir. Cerrahi sonucu mortalite, deneyimli merkezlerde %6,6'lardan %2'lere düşmektedir. İnvaziv kanser veya yüksek dereceli displazi nedeniyle opere olan hastalarda takip 2 yılda bir yapılmalıdır. (47)

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi-Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesinde Ocak 2011- Nisan 2015 tarihleri arasında endoskopik ultrasonografi ile pankreas kisti saptanan hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tamamında retrospektif kayıtlı MDBT (Multidedektör BT), MRG, MRCP ve EUS, sıvıdan çalışılan CEA, amilaz, müsin içerik, sitoloji verileri ve cerrahi/patoloji sonuçları değerlendirildi. EUS morfolojik tanısı, EUS+amilaz+CEA tanısı, Cerrahi sonuçları ile karşılaştırıldı.

Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi (MDBT), MRG ve MRCP çekim ve yorumlanması, EUS uygulaması, operasyon ve histopatolojik değerlendirmesi, ilgili kliniklerde bu konu üzerinde uzman olan aynı hekimler tarafından yapılmıştır.

Hastaların MDBT'si dört dedektörlü Toshiba marka cihaz ile çekilmiştir. Hastalara 12 saatlik açlık sonrası işlemden 30 dakika önce başlayarak 1500cc su içine 20 cc oral yolla iyonik kontrast madde konularak içirilmiş, 100 cc intravenöz yolla noniyonik kontrast madde otomatik enjektör ile uygulanmıştır. Cihazın voltajı 120 kV, şiddeti 100 mAs olacak şekilde ayarlanmıştır. Kesitler 5 mm kalınlık, 2 mm aralık bırakılacak şekilde planlanmış, görüntüler prekontrast, arteriyel fazda 30. saniyede ve portal-venöz fazda 70. saniyede elde edilmiştir.

Endoskopik ultrasonografi incelemeleri Pentax ve Hitachi EUB500 ultrasonografi cihazlarının radial endoskopik problemleri ile yapılmıştır.

Endoskopik ultrasonografide kistin duvar yapısı, solid/kistik yoğunluk, debris, mural nodül varlığı, septasyon içerip içermediği, uniloküler, multiloküler olup olmadığı, kapsül varlığı, vaskülarizasyon, vasküler invazyon varlığı, pankreatik kanal, çap ve konturlarına ait kayıtlı veriler gözden geçirildi. Pankreas kisti nedeniyle opere edilmiş hastaların patoloji raporuna Probel sisteminden ulaşıldı.

Gruplar

18 yaş üstü, pankreas kisti tanısı ile hastanemiz Gastroenteroloji kliniği tarafından takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

18 yaş üstü, Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesinde endoskopik ultrasonografi ile pankreas kisti saptanan tüm olgular.

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

18 yaştan küçük olma

Hasta verilerinde tanı koymayı engelleyecek veri eksikliği olması

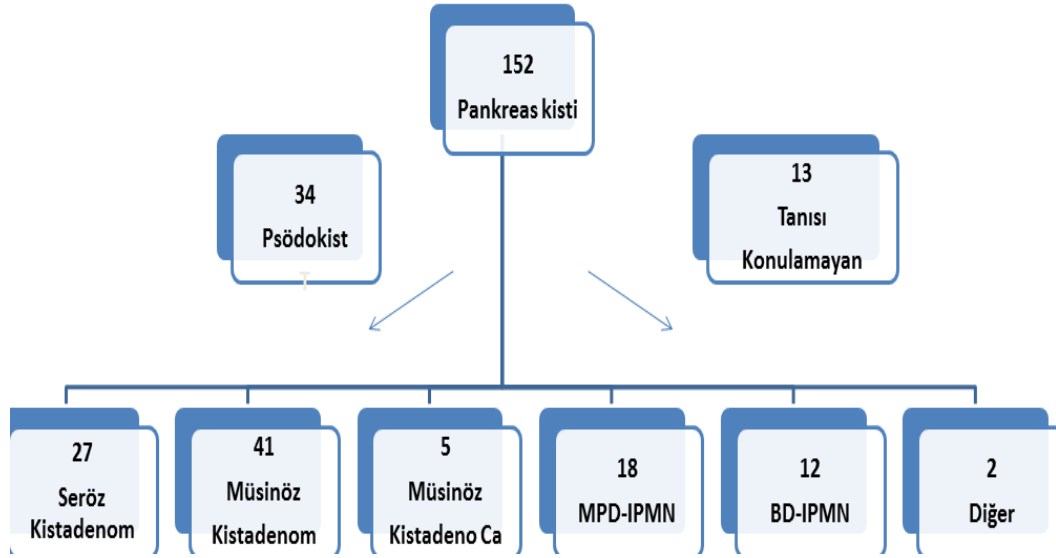
- Aynı anda sitoloji, CEA ve Amilaz eksikliği olması
- EUS ile kanal ilişkisi gösterilemeyen IPMN'ler için MRCP eksik olması

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda verilerin dağılım yapısına ve kategorik değişken olup olmamasına göre ve değişkenlerin sayısına göre Mann Whitney U testi, Mc-Nemar, Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Verilerin duyarlılığını, özgüllüğünü, PPD, NPD, +LR saptamak için 2x2 ki-kare testi uygulanmıştır. Değişkenlerin etkinliğini saptamak ve duyarlılık ve özgüllük için kritik değerleri saptamak adına ROC analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon katsayısı kullanarak hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için Mc-Nemar testi, niceliksel ölçümler için ve standart sapmalar birlikte verilmiştir. $P < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 17.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

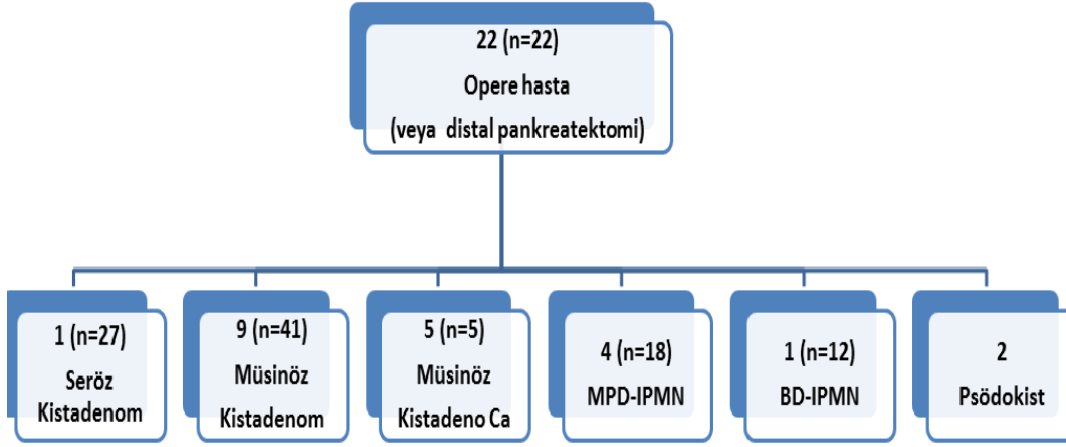
4.BULGULAR

Çalışmamıza 152 hastanın verileri dahil edilmiştir. Bu hastalardan 13'üne, EUS, BT, MRCP, CEA ve Amilaz değerlendirmelerine ve tekrarlayan sitolojik değerlendirmelere rağmen tanı konulamamıştır. Hastaların 34'ü psödokist, 27 SCA, 41 MCA, 5 Müsinöz kistadenokarsinom, 18 MPD-IPMN, 12 BD-IPMN, 1 seröz papiller metastazı (over'den), 1 tane de kistik NET olarak saptandı. (Şekil 8)



Şekil 8.Pankreas kistlerinin tanı şeması

Retrospektif değerlendirmede bu hastalardan 22'sinin operasyona (Whipple veya distal pankreatektomi) gittiği izlendi (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde). Opere olan hastalarda 1 SCA, 9 MCA, 5 Müsinöz kistadenokarsinom, 4 MPD-IPMN, 1 BD-IPMN ve 2 psödokist saptandı. (Şekil 9)



Şekil 9. Operasyona giden (Whipple veya Distal pankreatektomi) pankreas kistlerinin tanı şeması

Pankreas kistlerinin demografik özelliklerini incelediğimizde; seröz, müsinöz, MPD-IPMN ve BD-IPMN sıklıkla 6-7. dekadlarda gözlenirken, yaş aralığının SCA'da 40'lı yaşlardan sonra başladığı, fakat diğer müsinöz tümörlerin, 3-4. dekattan itibaren başladığı saptanmıştır. Psödokistler ise her yaşta izlenebilmektedir. SCA ve MCA'da kadın hakimiyeti izlenirken, IPMN'lerde ve psödokistte kadın/erkek oranı eşit izlenmektedir. MCA dışındakilerin baş lokalizasyonunda daha sık izlendiği gözlenirken, MCA korpus/kuyrukta daha sık izlenmektedir. Yine tümör çaplarının en fazla müsinöz tümörlerde olduğu ve kanal çapı en geniş MPD-IPMN'de izlenirken, daha sonra müsinöz tümörde izlenmektedir. Mural nodüle en sık müsinöz tümörde rastlanırken, solid alan ise en sık MCA ve psödokistte gözlenmiştir. En sık debris, psödokistte izlenmektedir. Çoklu kist en sık MPD-IPMN'de izlenmiştir. Malign vasıfta pankreas sıvısına ise en sık MCA'da rastlanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2. Pankreas kistlerinin demografik, biyokimyasal, morfolojik ve sitopatolojik özellikleri

	Seröz (n=27)	Müsinöz (n=46)	MPD-IPMN (n=18)	BD-IPMN (n=12)	Psödokist (n=34)
Yaş	61.4 (41-82)	63.0(25-86)	64.0(23-81)	66.7(36-86)	55.8 (19-83)
Cinsiyet (E/K)	%26-%74	%37-%63	%50-%50	%42-%58	%50-%50
CEA (ng/ml)	18.2 ± 39.7	49829 ± 81110	2112 ± 3611	1319 ± 2152	211 ± 477
Amilaz (U/ml)	109 ± 85	1082 ± 2259	38484 ± 82664	754 ± 838	31856 ± 61784
Lokalizasyon (%) (Baş/korpus/kuyruk)	% 70/11/19	% 41/44/15	% 72/28/0	% 67/33/0	% 56/23/21
Çap	28.5 ± 16.5	40.3 ± 21.5	30.3 ± 12.2	19.0 ± 9.5	42.8 ± 22.0
Mural Nodül % (var/yok)	%0-%100	%11-%89	% 6-%94	% 8-92	% 8-92
Solid alan % (var/yok)	%0-%100	%37-%63	% 6-%94	% 17-%83	%21-%79
Pankreatik kanal çapı (mm)	2.63 ± 0.74	4.0 ± 2.6	5.0 ± 1.8	2.6 ± 0.5	3.57 ± 2.0
Septa varlığı	%52-%48	%41-%59	%64-%36	%33-%67	%35-%65
Debris varlığı % (var/yok)	%4-%96	%7-%93	%12-%88	%0-%100	%26-%74
Kist sayısı % (1/ >1)	%96-%4	%91-%9	%78-%22	%0-%100	%85-%15
Sitoloji % (benign/malign/kuşkulu /non-diagnostik)	%65/0/9/26	%22/39/22/10	%33/20/13/33	%36/0/9/55	%92/0/0/8

Hasta gruplarını pre-malign karakterlerinden dolayı, müsinöz (MCA, MPD-IPMN ve BD-IPMN) ve Non-müsinöz (SCA ve Psödokist) olarak gruplandırdığımızda, her iki grup arasında yaş, amilaz, kist çapı, lokalizasyon, pankreatik kanal çapı, septa varlığı, kist sayısı, müsin varlığı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Fakat CEA ($p<0.001$), mural nodül ($p<0.001$), solid alan ($p<0.001$), debris varlığı ($p<0.001$), sitolojik özellikler ($p<0.001$) açısından belirgin fark saptanmıştır. (Tablo 3)

Tablo 3. Müsinöz (Müsinöz/IPMN) ve Non-müsinöz (Seröz/Psödokist) tümörlerin demografik, biyokimyasal, morfolojik ve sitopatolojik özellikleri

	Non-müsinöz (Seröz/Psödokist)	Müsin salgılayan (Müsinöz/MPD ve BD- IPMN)	p
n	62	76	
Yaş	58.4 ± 14.8	63.8 ± 14.1	0.03
Cinsiyet % (E/K)	% 39-%61	%41-%59	0.47
CEA (ng/ml)	119 ± 352	26460 ± 62323	<0.001
Amilaz (U/ml)	19480 ± 50132	14643 ± 51832	0.16
Kist çapı % (>30 mm / <30 mm)	%53-%47	%52-%48	0.23
Çap	36 ± 20	35 ± 15	0.76
Lokalizasyon % (Baş/korpus/kuyruk)	%63/18/19	%53 / 38 / 9	0.61
Mural Nodül % (var/yok)	% 5 / 95	% 10 / 90	<0.001
Solid Alan % (var/yok)	% 11 / 89	% 27/ 73	<0.001
Pankreatik kanal çapı (mm)	3.1 ± 1.5	3.9 ± 2.2	0.38
Septa varlığı %	% 42 / 58	% 45 / 55	0.9
Debris varlığı %	% 16 / 84	% 7 / 93	<0.001
Kist sayısı % (1/ >1)	% 89 / 11	% 90 / 10	0.83
Müsin varlığı % (var/yok/yorum yok)	% 11 / 20 / 69	% 38 / 2 / 60	0.07
Sitoloji (benign/malign/kuşkulu/non- diagnostik)	%79 / 0 / 4 / 16	%27 / 27 / 24 / 22	<0.001

Seröz tümörleri (SCA) tespit etmede görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi %76, spesifisitesi %87, PPD %61, NPD %93, +LR 5.6, Kappa değeri =0.57 saptandı. Görüntüleme yöntemlerine ilaveten, Amilaz, CEA eklendiğinde, sensitivitesi %72, spesifisitesi %91, PPD %78, NPD %89, +LR 8.8, Kappa değeri =0.68 olarak izlendi. (Tablo 4)

Tablo 4. Seröz tümörler için EUS+BT/MR-MRCP, EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilazın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	+LR	Kappa
EUS+BT/MR-MRCP	76	87	61	93	5.6	0.57
EUS+BT/MR-MRCP +CEA+Amilaz	72	91	78	89	8.8	0.68

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, +LR: Pozitif likelihood Ratio

Psödokistleri tespit etmede görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi %45, spesifisitesi %98, PPD %91, NPD %80, +LR 23,4, Kappa değeri =0.45 saptandı. Görüntüleme yöntemlerine ilaveten, Amilaz, CEA eklendiğinde, sensitivitesi %64, spesifisitesi %91, PPD %78, NPD %84, +LR 7,3, Kappa değeri =0.58 olarak izlendi. (Tablo 5)

Tablo 5. Psödokistler için EUS+BT/MR-MRCP, EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilazın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	+LR	Kappa
EUS+BT/MR-MRCP	45	98	91	80	23.4	0.45
EUS+BT/MR-MRCP +CEA+Amilaz	64	91	78	84	7.3	0.58

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, +LR: Pozitif likelihood Ratio

Müsinöz tümörleri (MCA) tespit etmede görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi %70, spesifisitesi %85, PPD %74, NPD %83, +LR 4.76, Kappa değeri =0.56 saptandı. Görüntüleme yöntemlerine ilaveten, Amilaz, CEA eklendiğinde, sensitivitesi %55, spesifisitesi %97, PPD %89, NPD %83, +LR 19,5, Kappa değeri =0.58 olarak izlendi. (Tablo 6)

Tablo 6. Müsinöz tümörler için EUS+BT/MR-MRCP, EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilazın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	+LR	Kappa
EUS+BT/MR-MRCP	70	85	74	83	4.76	0.56
EUS+BT/MR-MRCP +CEA+Amilaz	55	97	89	83	19.5	0.58

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, +LR: Pozitif likelihood Ratio

MPD-IPMN tümörleri tespit etmede görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi %56, spesifisitesi %94, PPD %65, NPD %91, +LR 8,7, Kappa değeri =0.52 saptandı. Görüntüleme yöntemlerine ilaveten, Amilaz, CEA eklendiğinde, sensitivitesi %61, spesifisitesi %98, PPD %93, NPD %90, +LR 48, Kappa değeri =0.68 olarak izlendi. (Tabo 7)

Tablo 7. MPD-IPMN tümörler için EUS+BT/MR-MRCP, EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilazın tanıya ulaşmadaki etkinlikleri.

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	+LR	Kappa
EUS+BT/MR-MRCP	56	94	65	91	8.7	0.52
EUS+BT/MR-MRCP +CEA+Amilaz	61	98	93	90	48	0.68

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, +LR: Pozitif likelihood Ratio

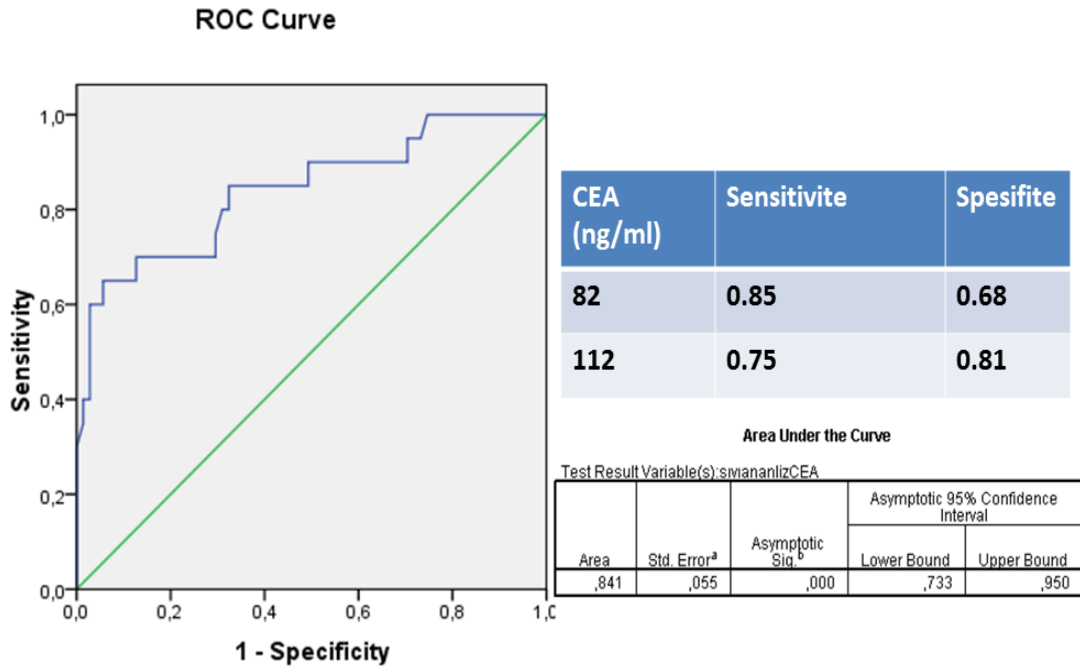
BD-IPMN tümörleri tespit etmede görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi %25, spesifisitesi %97, PPD %67, NPD %87, +LR 10,7, Kappa değeri =0.30 saptandı. Görüntüleme yöntemlerine ilaveten, Amilaz, CEA eklendiğinde, sensitivitesi %10, spesifisitesi %87, PPD %14, NPD %81, +LR 0.74, Kappa değeri = -0.04 olarak izlendi. (Tablo 8)

Tablo 8.BD-IPMN tümörler için EUS+BT/MR-MRCP, EUS+BT/MR-MRCP+CEA+Amilaz tanıya ulaşmadaki etkinlikleri.

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD	+LR	Kappa
EUS+BT/MR-MRCP	25	97	67	87	10.7	0.30
EUS+BT/MR-MRCP +CEA+Amilaz	10	87	14	81	0.74	-0.04

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, +LR: Pozitif likelihood Ratio

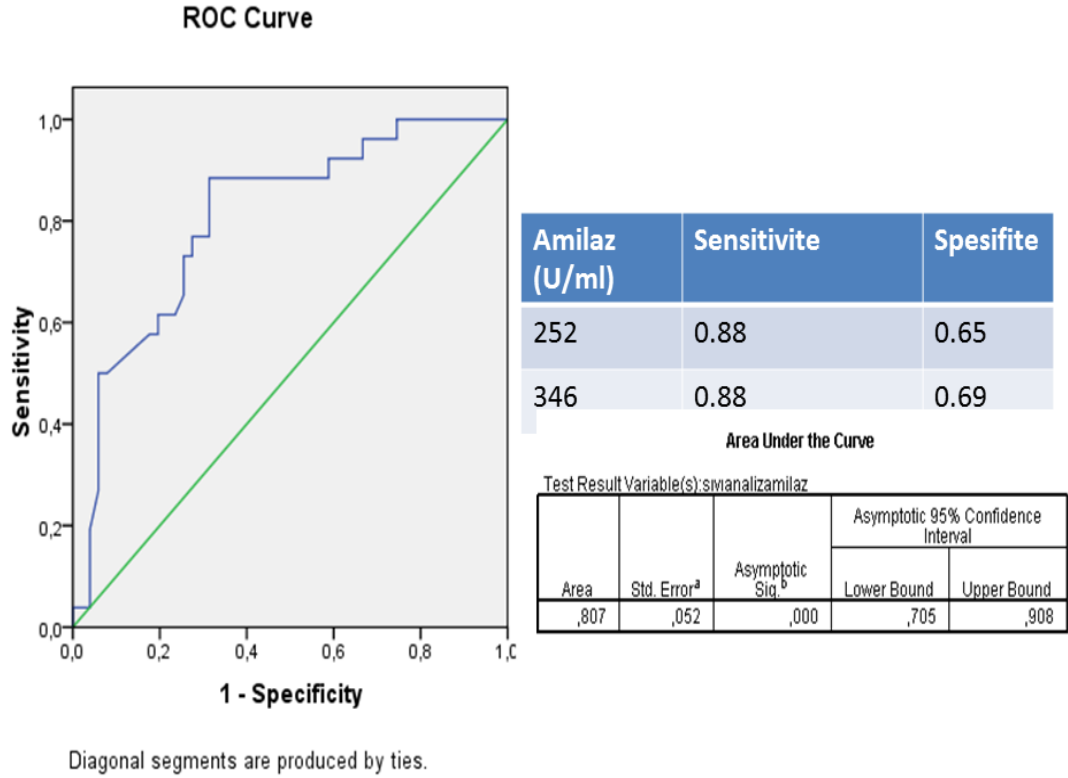
Müsinöz tümörleri (MCA) tespit etmede pankreas kist sıvısından yapılan CEA ölçümlerinin etkinliğinin yüksek olduğu saptandı (AUROC: 0.84, $p < 0.001$). Ayrıca 82 ng/ml temel alındığında kistin MCA olduğunu tespit etmede sensitivite 0.85, spesifite 0.68 iken, kriter 112 ng/ml'ye taşındığında sensitivite 0.75'e gerilerken, spesifisite 0.81'e çıkmaktadır. (Şekil 10)



Diagonal segments are produced by ties.

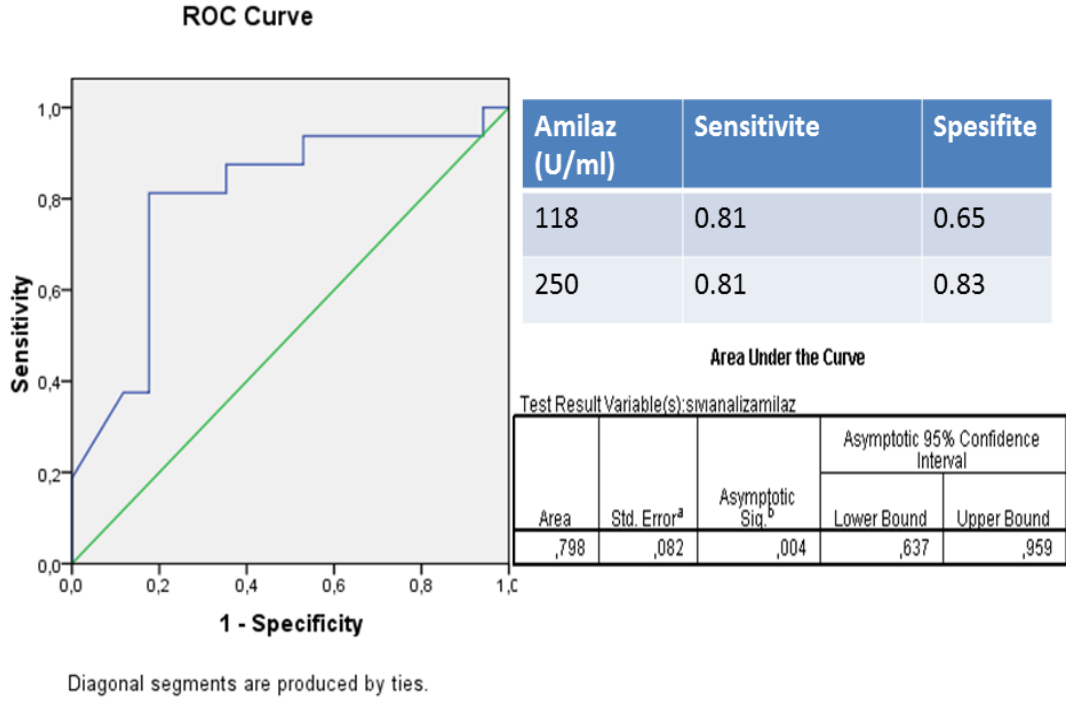
Şekil 10. Müsinöz tümörleri tanılamada kist sıvısındaki CEA düzeylerinin etkinliği

Psödokistleri, diğer kanalla ilişkisiz çoğunlukla tek olan SCA ve MCA'dan ayırırda, pankreas kist sıvısından yapılan Amilaz ölçümlerinin etkin olduğunu gözlemlendi (AUROC: 0.81, $p < 0.001$). Amilaz değeri 252 U/ml olarak alındığında sensitivite 0.88, spesifisite 0.65 iken, kriter 346 U/ml'ye taşındığında sensitivite aynı kalırken, spesifisite 0.69'a çıkmaktadır. (Şekil 11)



Şekil 11. Psödokist ve Seröz/Müsinöz Kistlerin ayırımında kist sıvısındaki Amilaz düzeylerinin etkinliği

IPMN'leri (MPD-IPMN ve BD-IPMN) diğer müsinöz vasıflı MCA'dan ayırma Amilaz düzeylerinin etkin olduğu gözlemlendi (AUROC: 0.80, p=0.004). Amilaz değeri 118 U/ml olarak alındığında, sensitivite 0.81, spesifisite 0.65 iken, kriter 250 U/ml'ye taşındığında sensitivite aynı kalırken, spesifisite 0.83'e çıkmaktadır. (Şekil 12)



Şekil 12. IPMN ve Müsinöz Tümör ayırma Amilaz düzeylerinin etkinliği

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Pankreas kistlerinde temel problem, saptandıktan sonra, displazi, invaziv kanser süreçlerinin nasıl tespit edileceği, hastanın nasıl yönetileceği ve maliyet etkin biçimde takibin nasıl sürdürüleceğidir. Endosonografinin ve beraberinde FNA yapılması problemlerin çözümünde bir aşama sağlamıştır. Sonrasında, sıvı analizlerinde müsin, amilaz, CEA, KRAS, GNAS, heterozigosite kaybı bakılabilmesi gün geçtikçe problemleri çözülebilir hale getirmiştir. (47,48) Son zamanlarda, endomikroskopi alanındaki gelişmeler de, problemin çözümü adına yeni pencereler açmaktadır.

Ayırıcı tanıda kabaca, neoplastik ve nonneoplastik (psödokist) ayrımı, daha sonra, müsin üreten (MCA, IPMN) ve müsin üretmeyen (seröz) ayrımı yapılmasıdır. Müsin üretenlerin kanal bağlantısına göre; bağlantı yoksa MCN varsa IPMN, sonrasında yan dal ilişkili ise; BD-IPMN, ana kanal ilişkili ise; MPD-IPMN, her ikisi mevcut ise; Mikst-tip IPMN olarak adlandırılır. Diğer nadir görülen tipler (SPPN ve kistik NET) klasik kalıplara uymadığında değerlendirilir. (47) Ayrımında radyolojik, biyokimyasal, klinik farklılıklar giriş bölümünde değinildiğinden, bundan sonraki kısımda teknik detaylara değinip, kendi çalışmamızla kıyaslayacağız.

Malignite Riskini Öngörmeye Kist Özellikleri

Kist boyutu > 3 cm

6 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (37,49-53), 644 hastanın 381'inde (%59) kist çapı >3 cm'dir. Malignite saptanan 381 hastanın 163'ünde (%43) kist boyutu >3 cm iken, 263 hastanın 57'sinde (%22) kist çapı <3 cm'dir. Kist çapının artışı ile risk belirgin biçimde artmaktadır (OR: 2.97, 1.82-4.85, % 95 CI). Duyarlılık %74, Özgüllük %49, PPD (1.47, 1.24-1.75), NPD (0.53, 0.39-0.72) saptanmıştır. (47)

Solid komponent varlığı

5 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde (37, 49-52) 816 hasta gözden geçirilmiş, 816 hastanın 186 (%23)'sında solid komponent saptanmıştır. Bu hastaların 136 'sında (%73) malignite saptanmış olup solid komponent olmayanların %23'ünde malignite saptanmıştır. (OR: 7.73, 3,38-17.67, %95 CI) (47)

Dilate pankreatik kanal

4 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde (37,49-51), 669 hastanın 148'inde pankreatik kanal dilate idi (%47). Bu 148 hastanın 69'unda malignite saptanırken (%47), pankreatik kanalı dilate olmayan 461 hastanın 150'sinde malignite saptanmıştır (%33). Bu sonuçlar istatistiksel bir farklılık oluşturmamaktadır.

Kist sıvının karakteri

Sadece EUS ile morfolojik değerlendirme, sağlıklı sonuçlar vermeyebilir. Alınan sıvıda bazı testlerin çalışılması, seçilen hastalarda değerlidir. (54,55) Çoğu uzman, bakteriyel inokülasyon endişesiyle, profilaktik antibiyotik yaptırmaktadır. (56) Küçük lezyonlarda, aspire edilen içeriğin volümü nedeniyle, lezyonun çapını içeren değerlendirmeler kısıtlı kalabilir. Kist hacmi $\frac{4}{3} \pi r^3$ ile hesaplanır.

EUS'ta mural nodül kadar, kistle birlikte olan solid kısım da hedeflenebilir. Bazen yapışık mukustan, solid kısmı ayır etmek zor olabilir. Burada malignitenin dışlanması için sistematik dışlamaya ihtiyaç vardır. (22) Aspire edilen sıvıdan, amilaz ve tümör belirteçleri (CEA, CA 19-9) çalışılır. CEA'nın yüksek saptanması müsinöz (MCA, IPMN), non-müsinöz (psödokist, seröz) ayrımı için önemlidir. Müsinöz içerik taşıyanlar pre-malign potansiye taşırlar. Non-müsinöz olanların çok düşük malign potansiyeli olduğu ya da hiç malign potansiyeli olmadığı kabul edilir. Amilaz <250 mg/dl olduğunda, SCA ya da MCA olma açısından duyarlılık %44, özgüllük %98'dir. CEA <5 mg/dl olduğunda SCA ve psödokist açısından duyarlılık

%50, özgüllük %95'tir. Oysa CEA>800 mg/dl olduğunda MCA ve IPMN açısından duyarlılık %48, özgüllük %98'dir. (57) CEA için yapılan ROC analizinde 192 mg/dl temel alındığında, müsinöz tümörler için duyarlılık %75, özgüllük %84'tür. EUS ile morfolojik değerlendirmeye, sitoloji ve CEA katıldığında elde edilen duyarlılık, yalnızca CEA'dan oldukça yüksektir (%91, %75). Fakat spesifite düşmektedir. (p<0.001) Bu yüzden EUS morfoloji, sitoloji ve CEA düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi müsinöz, non-müsinöz ayırımında bir ayrıcalık sağlamamaktadır. (58)

Sitoloji

Sitoloji müsinöz kanserlerin yalnızca %48'inde maligniteyi ortaya koyar. Sitolojinin müsinöz, nonmüsinöz ayırımında duyarlılığı 0.63 (0.56-0.70), özgüllüğü 0.88 (0.83-0.93) bulunmuştur. PPD 4.46, NPD 0.46 saptanmıştır. (59) Bu yüzden müsinöz olduğunu düşündüğümüz vakalarda EUS-FNA yapmak iyi sonuçlar verirken, kötü NPD değeri nedeniyle, vakadan kuşulanmıyor isek; sitoloji almak iyi sonuçlar vermeyebilir. Maligniteyi ayırt etmede sitolojinin belirgin faydası gözükmeyle birlikte, bu vakaların rezeksiyona gidiyor olmaları, bias ihtimalini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda SCA'ların görülme bölgeleri ve yaş aralığı literatür ile uyumlu izlenmektedir. (13) Yine MCA ile ilgili, cinsiyet ağırlığı ve görülme yaşı literatür ile uyumlu gözükmektedir. Fakat %90'dan fazla görüldüğü belirtilen korpus/kuyruk lokalizasyonunun, bizim taramamızda bu ölçüde baskın olmadığını belirtmeliyiz. Bunun sebebi olarak, baş boyun bölgesinde nisbeten çok gözükten IPMN'lerle karışmış olma olasılığı ve vakaların tümünün cerrahi/patoloji sonuçları ile değerlendirilememesi olabilir. (48) IPMN ile ilgili sonuçlarımız yaş aralığı, lokalizasyon ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde literatür ile uyumludur. (12)

SCA'nın çoğunlukla tek (%96), diğer kistik tümörlerin tamamına göre CEA ve amilaz düzeylerinin düşük olması oldukça belirleyicidir ve diğer çalışmalarla uyumludur. (48) Görüntüleme yöntemleri, CEA ve Amilaz'a rağmen, duyarlılıkta

%70'lerin aşılmasının sebebi; makrokistik SCA'ların, MCA ve IPMN'lerle morfolojik benzerlikleridir. Bir başka yayında, sadece BT'nin başarısının %25'lerde kaldığından bahsedilmektedir. (13) Bu noktada EUS'un morfolojik değerlendirmedeki başarıyı ciddi biçimde artırdığı gözlenmektedir.

MCN ile IPMN'lerin vakaların %20'sinde yanlış tanıya sebep olduğu belirtilmekte ve ayırt etmede amilazın faydalı olmayabileceği belirtilmektedir. (19,20) Fakat bizim çalışmamızda görüntüleme yöntemlerine, CEA ve Amilaz düzeyleri eklendiğinde, duyarlılığın %45'den %64'e çıktığını gözledik.

MPD- IPMN'lerin literatür ile uyumlu olarak multipl oluşunu izledik, fakat aynı neticeyi BD-IPMN ile izleyemedik. Bu sonucu, vaka sayısının yetersiz oluşuna bağladık. (48)

Müsinöz tümörler (MCA ve IPMN'lerde) CEA yüksekliği beklenen bir bulgudur. (24) Bizim çalışmamızda da non-müsinöz grupla anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). Fakat sitolojik değerlendirme için materyal elde etmek en büyük problem olarak gözükmektedir. (25) Bizim çalışmamızda da kuşkulu ve non-diagnostik grup yaklaşık % 40'ı oluşturmaktadır.

Retrospektif taramamızda, 46 MCA vakasından, 5 tanesinin invaziv kanser şeklinde saptanmış olması, ciddi bir malignite potansiyelini ortaya koymaktadır. Literatürde de, % 15-20 aralığında HGD ve invaziv kanser sürecinden söz edilmektedir. (19)

Hastanemizde opere edilen vakaların, yaklaşık %25'inin IPMN olması bu konudaki değerlendirmenin giderek arttığını göstermektedir. Dünyada da trendin bu konuda olduğu söylenebilir. (12)

Maligniteyi öngörmek için, psödokistler dışarıda bırakıldığında, sitolojisi kuşkulu ve malign olanlar birlikte değerlendirildiğinde, mural nodül varlığının, istatistiksel olarak ciddi bir prediktör olduğundan söz edebiliriz ($p<0.001$) Fakat kist

çapının >3 cm oluşunun, malignite için direkt bir gösterge olduğunu saptayamadık (p=0.24). Pankreatik kanal dilatasyonu için de literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim taramamızda da istatistiksel bir fark gözlenmedi. Özellikle kist çapının anlamlı bir belirti olmayışı vaka sayısının azlığından ileri gelebilir. Fakat burada esas dikkat edilmesi gereken nokta kistin çapından ziyade büyüme hızıdır. (46)

Pankreas kistik lezyonlarının değerlendirmesinde psödokistleri değerlendirirken çok ciddi bir problemle karşılaşmadığımızı söyleyebiliriz. Gerek klinik, gerek laboratuvar olarak ve kistin duvar yapısı, debris oluşu, kist içerisinde vasküler olmayışı çok belirleyicidir. En önemli problem, diğer kistik tümörlerin pankreatite sebep oluşu ve drenaj yetersizliği sonucu psödokist meydana gelişidir. Psödokistte esas problem maskeleye ihtimalidir. Yine kronik pankreatitlerle %20 oranında bulunabilecek psödokistin, kronik pankreatit zemininde meydana gelebilecek solid ya da kistik bir problemin gözden kaçabilme ihtimalidir. Çalışmamızda başvuru şikayetleri, kliniği (ikter, karın ağrısı, pankreatit, kolestaz) kayıtlarda yeterince detaylı olmadığından solid tümörlerin de çalışmaya dahil edilerek yapılması uygun olabilir. Bu şekilde kistik/solid kitle kronik pankreatit birlikteliklerinin ne kadar problem olduğu gözden geçirilebilir.

Makrokistik SCA'ları morfolojik olarak çoğu zaman MCA'dan ayırt edemeyebiliriz. Bu noktada sıvıdan yapılacak CEA düzeyleri ve sitolojiye ihtiyacımız çok fazladır. Eğer yol gösterici olmazsa, tekrarlayan örnekleme ve takiplerde büyüme belirgin ise; cerrahi önerilir. Büyüme olmazsa ilk yıl ve sonrasında 2 kez 2 yıl takip önerilir. Büyüme olmazsa takip bırakabilir. İlk saptandığında yada takiplerde, ikter, pankreatit kliniği, kanalda dilatasyon, mural nodül, nodül vaskülaritesinde artış, boyutlarda artış olduğunda, özellikle genç yaş grubunda cerrahi düşünülmelidir.

MCA ve MPD-IPMN'lerin malignite potansiyelleri yüksek olduğundan >3 cm, genç hastalarda çok tereddüt edilmeden cerrahi mantıklı gözükmektedir. < 3cm MCA ve MPD-IPMN'ler dikkatli biçimde takip edilebilir. Çünkü diğer yandan

operasyonun meydana getirdiği morbidite ve mortalite akıldan çıkarılmamalıdır. MCA'ların çoğunlukla korpus ve kuyrukta izlenmesi subtotal pankreatektomi ve distal pankreatektomi açısından imkan vermektedir.

Özetle; pankreasın kistik lezyonlarına, görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılması ve nüfusun yaşlanması sebebiyle daha çok rastlayacağımız kesindir. Klinisyenler olarak, müsinöz-nonmüsinöz, premalign/malign-benign lezyonların tanınması için daha fazla dikkate, eğitime, KRAS, GNAS gibi genetik belirteçlerin, maliyet etkin aşamaya geldiğinde konfokal lazer endomikroskopinin kullanılmasına ihtiyaç vardır. SCA nedeniyle, Whipple operasyonu olan hasta, müsinöz kistadenokarsinomlu hastaların takipte gözden kaybolmaması için, EUS, CT, MR/MRCP, CEA ve Amilaz'a ilaveten, randomize kontrollü çalışmaları yapılmış yeni teknolojilere ihtiyaç vardır. Maliyet-etkin takip, operasyon, sınırların daha belirgin olması ve tıbbi hataların minimize edilmesi için daha fazla randomize-kontrollü çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

6.ÖZET

Sofistike görüntüleme yöntemlerinin artışı ile birlikte, pankreas kistlerine insidental rastlanma oranları gittikçe artmıştır. Diğer sebeplerden abdominal MRG çekilen hastalarda, %15 oranında pankreas kisti saptanmaktadır. Pankreas kistlerinin değerlendirmesinde anahtar nokta, erken invaziv kanser ve yüksek dereceli displazileri saptamak ve/veya gelecekte bu hale gelecek lezyonların saptanması önemlidir. Pankreas kistleri hakkında temel problem, saptandıktan sonra displazi, invaziv kanser süreçlerinin nasıl tespit edileceği, hastanın nasıl yönetileceği ve maliyet etkin biçimde takibin nasıl sürdürüleceğidir. Bu çalışmanın amacı pankreas kistlerinin değerlendirmesinde radyolojik, biyokimyasal ve sitolojik özelliklerin malign benign ayrımına öngörücü katkısını saptamaktır.

Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi-Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesinde Ocak 2011- Nisan 2015 tarihleri arasında endoskopik ultrasonografi ile pankreas kisti saptanan 152 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tamamında retrospektif kayıtlı Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi (MDBT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatikografi (MRCP) ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS), sıvıdan çalışılan CEA, amilaz, müsin içerik, sitoloji verileri ve cerrahi/patoloji sonuçları değerlendirilmiştir. EUS morfolojik tanısı, EUS+amilaz+CEA tanısı ve cerrahi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinin farklı tümör tiplerindeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri saptanmıştır.

152 hastanın 13'üne, EUS, MDBT, MRCP, CEA ve amilaz değerlendirmelerine ve tekrarlayan sitolojik değerlendirmelere rağmen tanı konulamamıştır. Hastalarda 34'ü psödokist, 27 Seröz Kist Adenom (SCA), 41 Müsinöz Kist Adenom (MCA), 5 Müsinöz Kistadenokarsinom, 18 Ana Kanal İlişkili İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi (MPD-IPMN), 12 Yan Kanal İlişkili İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi (BD-IPMN), 1 adet over kaynaklı seröz papiller tümör metastazı, 1 tane de kistik Nöroendokrin Tümör (NET) saptandı.

Müsinöz ve non-müsinöz tümörlerin özellikleri açısından CEA düzeyi, mural nodül, solid alan, debris varlığı ve sitolojik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Görüntüleme yöntemleri en yüksek sensitiviteye (%76) ve Negatif Prediktif Değer'e (NPD) (%93) seröz tümörlerde sahipken, en yüksek spesifiteye (%98) ve Pozitif Prediktif Değer'e (%93) psödokistte sahiptir.

Pankreasın kistik lezyonlarına, görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılması ve nüfusun yaşlanması sebebiyle daha çok rastlayacağımız kesindir. Bu nedenle müsinöz-nonmüsinöz, premalign/malign-benign tümörlerin tanınması için daha fazla dikkate, eğitime, KRAS, GNAS gibi genetik belirteçlerin, konfokal lazer endomikroskopinin kullanılmasına ihtiyaç vardır. Maliyet-etkin takip, operasyon ve tıbbi hataların minimize edilmesi için daha fazla randomize-kontrollü çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

7.ABSTRACT

CONTRIBUTION OF RADIOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND CYTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PANCREATIC CYSTS TO MALIGN AND BENIGN DIFFERENTIATION

Committee and approved by the AGA Governing Board incidental identification of pancreatic cysts is common with the growing use of sophisticated abdominal imaging techniques. Approximately 15% of patients undergoing abdominal magnetic resonance imaging (MRI) for other indications harbor unsuspected pancreatic cysts. A key component of clinical management of pancreatic cysts is a reliable strategy to identify the small minority of cysts with early invasive cancer or high-grade dysplasia (HGD) and to predict those that will develop them in the future. Although the concern for current or future malignancy is justified, a rational, evidence-based, cost-effective approach to care of the patient with a pancreatic cyst remains poorly defined. Aim in our study, in evaluation of pancreas cysts, to determine role of predictive of radiological, biochemical and cytological features in differences between benign and malign lesions.

152 patients with pancreatic cysts which was detected with endoscopic ultrasonography were retrospectively included in our study between January 2011-April 2015 from Gastroenterology Clinic of Izmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital. Multi Detector Computerized Tomography, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Cholangiography, Endoscopic Ultrasonography, surgical/pathology reports and CEA, amylase levels in cyst fluid, mucin content and cytology data in patients which were included to study were evaluated retrospectively. Morphological diagnosis of EUS, EUS+amylase+CEA and surgical results were compared. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of imaging techniques were determined in different tumour types.

13 of 152 patients could not get a diagnosis although Endoscopic Ultrasonography (EUS), Multi Detector Computerized Tomography (MDCT),

Magnetic Resonance cholangiopancreatography (MRCP) screening; CEA, amylase analysis and repetitive cytology evaluation were done. 34 pseudocysts, 27 Serous Cyst Adenoma (SCA), 41 Mucinous Cyst Adenoma (MCA), 5 Mucinous Cyst Adenocarcinoma, 18 Main Pancreatic Main Pancreatic Duct Intra Ductal Papillary Mucinous Neoplasm (MPD-IPMN), 12 Branch Duct Intra Ductal Papillary Mucinous Neoplasm (BD-IPMN), 1 serous papillary metastasis from ovarium and 1 cystic Neuroendocrine Neoplasm (NET) were determined in patients. There were statistically significant difference between characteristics of mucinous and non-mucinous tumours regarding CEA level, mural nodule, solid area, existence of debris and cytologic features. Although the highest sensitivity (%76) and Negative Predictive Value (%93) of imaging technics were in serous tumours; highest specificity (%98) and Positive Predictive Value (%93) were in pseudocysts.

It is clear that we will encounter with pancreatic cysts frequently because of common usage of imaging technics and aging. For this reason there is necessity to usage of confocal laser scanning microscopy and genetic markers like KRAS and GNAS, attention and education for identifying mucinos-nonmucinous, premalign/malign-benign tumours. More randomized controlled trials are needed for cost effective follow up, operation and minimisation of medical errors.

8.KAYNAKLAR

1. Çimen A. Anatomi, 4. Baskı, Uludağ Üniversitesi, 1994, 413-6.
2. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitapları. 2000
3. Can B. Pankreas Anatomisi, Histolojisi, Gelişimi ve Gelişme Anomalileri. Tözün N (ed) Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal&Nobel 2007;143-6.
4. Richard SS. Clinical Anatomy. Nobel&Yüce Tıp Kitabevleri, 1998.
5. <http://home.comcast.net/wnor/pancreas.htm>.
6. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi, 7. Baskı,1992;181-5.
7. Sadler TW, Langsman's Medical Emriyology, Sixth Edition, 1990; 232-4.
8. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Cin 2002;52:23-47.
9. Özkan H. Pankreas Neoplazmları. Tözün N. (ed) Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal&Nobel, 2007;201-26.
10. Yeo CJ, Cameron JL. The Pancreas. In: Sabiston DC Jr (ed),. Textbook of surgery. Philedelphia: WB Saunders Company, 1991; 1076-105.
11. Lillemoe KD. Current Management of Pancreatic Carcinoma. Ann Surg. 1995; 2:133-48.
12. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL et al. 851 Resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. Surgery 2012; 152:S4–S12.
13. Khashab MA, Shin EJ, Amateau S, Canto MA, Hruban RH, Fishman EK et al. Tumor size and location correlate with behavior of pancreatic serous cystic neoplasms. Am J Gastroenterol 2011; 106:1521–1526.
14. Kimura W, Moriya T, Hanada K, Abe H, Yanagisawa A, Fukushima N et al. Multicenter study of serous cystic neoplasm of the Japan pancreas society. Pancreas 2012; 41:380–387.

15. WHO Organization. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. In: Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al., editors. International histologic classification of tumors. Geneva, Switzerland: Springer; 1996.
16. Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Dominquez I et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:213–219.
17. Mimura T, Masuda A, Matsumoto I, Shiomi H, Yoshida S, Sugimoto M et al. Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:e224–e229.
18. Santini D, Poli F, Lega S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology. *JOP* 2006; 7:131–136.
19. Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Fukushima N, Ohike N et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multiinstitutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011; 40:67–71.
20. Al-Rashdan A, Schmidt CM, Al-Haddad M, McHenry L, Leblanc JK, Sherman S et al. Fluid analysis prior to surgical resection of suspected mucinous pancreatic cysts. A single centre experience. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2:208–214.
21. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12:183–197.
22. Zhong N, Zhang L, Takahashi N, Shalmiyev V, Canto NI, Clain JE et al. Histologic and imaging features of mural nodules in mucinous pancreatic cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:192–198; 198.e1–198.e2.
23. Yamashita Y, Ueda K, Itonaga M, Yoshida T, Maeda H, Maekita T et al. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study. *J Ultrasound Med* 2013; 32:61–68.

24. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126:1330–1336.
25. de Jong K, van Hooft JE, Nio CY, Gouma DJ, Dijkgraaf MG, Bruno MJ et al. Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:1056–1063.
26. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, Maitra A, de Wilde RF, Wood LD et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-independent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:21188–21193.
27. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshelman JR et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 2011; 3:92ra66.
28. Kanda M, Knight S, Topazian MD, Syngal S, Farrel J, Kamel I et al. Mutant GNAS detected in duodenal collections of secretin-stimulated pancreatic juice indicates the presence or emergence of pancreatic cysts. *Gut* 2013; 62:1024–1033.
29. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, Topazian M, Farrell J, Syngal S et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:719–730.e5.
30. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Dominguez I, Bassi C, Falconi M et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247:571–579.
31. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6:17–32.
32. Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T et al. Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery* 2006; 139:749–754.

33. Choi MG, Kim SW, Han SS, Jang JY, Park YH. High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg* 2006; 141:51–56; discussion 56.
34. Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, Nagayoshi Y, Mori Y, Sadakari Y et al. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. *Am J Surg* 2012; 204:44–48.
35. He J, Cameron JL, Ahuja N, Makary MA, Hirose K, Choti MA et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg* 2013; 216:657–665; discussion 665–667.
36. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244:572–582.
37. Goh BK, Tan YM, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, Wong WK et al. Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years. *Am J Surg* 2006; 192:148–154.
38. Galanis C, Zamani A, Cameron JL, Campbell KA, Lillemoe KD, Caparelli D et al. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:820–826.
39. GanSI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:746–752.
40. Oh HC, Seo DW, Lee TY, Kim JY, Lee SS, Lee SK et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:636–642.
41. Oh HC, Seo DW, Kim SC, Yu E, Kim K, Moon SH et al. Septated cystic tumors of the pancreas: is it possible to treat them by endoscopic ultrasonography-guided intervention? *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:242–247.

42. De Witt J, McGreevy K, Schmidt CM, Beugge WR. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:710–723.
43. Oh HC, Seo DW, Song TJ, MOON SH, Park do H, Soo Lee S et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2011; 140:172–179.
44. Di Maio CJ, DeWitt JM, Brugge WR. Ablation of pancreatic cystic lesions: the use of multiple endoscopic ultrasound-guided ethanol lavage sessions. *Pancreas* 2011; 40:664–668.
45. Pai M, Senturk H, Lakhtakia S, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinatti VR et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) for cystic neoplasms and neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:AB143–AB144.
46. Vege SS, Ziring B, Jain Re, Moayyedi P, and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819–822.
47. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:824–848 .
48. Law JK, Hruban RH, Lennona AM. Management of pancreatic cysts: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29:509–516
49. Atef E, El Nakeeb A, El Hanafy E, El Hemaly M, Hamdy E, El-Geida A. Pancreatic cystic neoplasms: predictors of malignant behavior and management. *Saudi J Gastroenterol* 2013;19:45 –53.
50. de Castro SM, Houwert JT, Van Der Gaag NA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Evaluation of selective management strategy of patients with primary cystic neoplasms of the pancreas. *Int J Surg* 2011;9:655 –658 .
51. Donahue TR, Hines OJ, Farrell JJ, Tomlinson JS, Eibl G, Reber HA. Cystic neoplasms of the pancreas: results of 114 cases. *Pancreas* 2010;39:1271–1276 .

52. Grobmyer SR , Cance W G, Copeland EM , Vogel SB, Hochwald SN. Is there an indication for initial conservative management of pancreatic cystic lesions? *J Surg Oncol* 2009;100:372–374 .
53. Sawhney MS , Al -Bashir S, Cury MS, Brown A, Chuttani R, Pleskow DK et al . International consensus guidelines for surgical resection of mucinous neoplasms can not be applied to all cystic lesions of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1373–1376.
54. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GC. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3295–3300.
55. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:231–236 .
56. Levy MJ, Clain JE. Evaluation and management of cystic pancreatic tumors: emphasis on the role of EUS FNA. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:639 – 653 .
57. Van Der Waaij LA, Van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:383–389 .
58. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the Cooperative Pancreatic Cyst Study. *Gastroenterology* 2004;126:1330 –1336.
59. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUSFNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2756 – 2766.