

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PANKREASIN NEOPLASTİK KİSTLERİNDE
TANI PARAMETRELERİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ İLTER

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PANKREASIN NEOPLASTİK KİSTLERİNDE
TANI PARAMETRELERİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ İLTER

TEZ DANIŞMANI:
YARD. DOÇ. DR. GÖKSEL BENGİ

İZMİR-2018

ÖNSÖZ

İlk günden son güne kadar tez çalışmamda göstermiş olduğu ilgi, vermiş olduğu bilgiler ve yol göstericiliği için tez danışmanım Yard. Doç. Dr Göksel BENGİ'ye;

Tez çalışmam boyunca bana her türlü bilgi ve tecrübesiyle yardımcı olan, bu süreçte bana son derece sabır ve hoşgörü ile yaklaşan, sadece tez hazırlama süresinde değil, aynı zamanda tüm asistanlığım boyunca benden hiçbir desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Müjde SOYTÜRK'e;

Klinik çalışmalarda vermiş olduğu destek için Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Akpınar'a;

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve uzmanlık eğitimimizde bize yol gösteren anabilim dalımızdaki bütün hocalarıma;

İstatistik çalışmaları kısmında yardımcı olan Prof. Dr. Hülya Ellidokuz 'a;

Her koşulda ilgisini, sevgisini ve desteğini sunan annem, babam ve abim'e;

sonsuz teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Ali İLTER

Ocak 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pankreas Kistlerinin Epidemiyolojisi	3
2.2. Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması	3
2.3. Non-neoplastik Kistler	6
2.3.1. Gerçek kistler	6
2.3.2. Retansiyon kistleri	6
2.3.3. Müsinöz non-neoplastik kistler	6
2.3.4. Lenfoepitelyal kistler	7
2.3.5. Skuamöz kistler	7
2.3.6. Duplikasyon kistleri	7
2.3.7. Psödokistler	7
2.4. Neoplastik kistler	8
2.4.1. Seröz Kistik Neoplazi	11
2.4.2. Müsinöz Kistik Neoplazi	12
2.4.3. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi	12
2.4.4. Solid Psödopapiller Neoplazi	13
2.4.5. Kistik Nöroendokrin Tümör	13
2.4.6. Kistik duktal adenokarsinom	14
2.4.7. Kistik asiner hücreli tümör	14
2.5. Pankreasın kistik lezyonlarında tanı ve genel klinik yaklaşım	14
2.6. Pankreasın kistik lezyonlarında Radyolojik Görüntüleme ve PET-BT.	14
2.6.1. PET-BT	21

2.7. Pankreasın kistik lezyonlarında EUS	21
2.7.1. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu.	25
2.7.1.1. Sitoloji	27
2.7.1.2. Biyokimyasal Analiz ve Tümör Belirteçleri	27
2.7.1.3. Amilaz	27
2.7.1.4. Tümör Belirteçleri	27
2.7.1.5. Moleküler Analiz	28
2.7.2. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu ve Fırçalama	30
2.7.3. Kontrastlı EUS	30
2.7.4. Konfokal Lazer Endomikroskopi	30
2.7.5. Komplikasyonlar	31
2.8. Pankreas kistik lezyonlarının yönetiminde kılavuzlar	31
2.8.1. Sendai Kılavuzu	31
2.8.2. Fukuoka kılavuzu	32
2.8.3. European Experts Consensus Bildirimi	35
2.8.4. Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzu	36
2.8.5. Kılavuzların karşılaştırılması	37
2.8.6. Gelecekteki kılavuz önerileri	38
2.9. Pankreas kistik lezyonlarda tedavi seçenekleri	39
2.9.1. Psödokistlerde tedavi	39
2.9.2. Neoplastik pankreas kistlerinde cerrahi tedavi yöntemleri ...	40
2.9.3. Neoplastik pankreas kistlerinde endoskopik tedavi yöntemleri	41
3. MATERYAL VE METOD	42
4. SONUÇLAR	47
5. TARTIŞMA	71
6. KAYNAKLAR	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pankreas kistik lezyonların şematik olarak örneklemei	11
Şekil 2: PKL'in morfolojik sınıflandırmasının şematik görünümü	16
Şekil 3: SKN'nin BT görüntüsü	17
Şekil 4: SKN'nin cerrahi patoloji spesmeni	18
Şekil 5: BT'de insidental olarak saptanan uniloküle görünümde MKN	18
Şekil 6: Duodenoskopi ile görüntülenen papilla orifisinden mukus gelmesi	19
Şekil 7: Mix tip IPMN'in genişlemiş ana pankreas kanalı ve yan dallarını gösteren MRKP görüntüsü	20
Şekil 8: Psödokist'in EUS görüntüsü	22
Şekil 9: SKN'nin EUS görüntüsü	22
Şekil 10: MKN'nin EUS görüntüsü	23
Şekil 11: IPMN tiplerinin şematik örneklemei	24
Şekil 12: İPMN'nin EUS görüntüsü	24
Şekil 13: SPPN'nin EUS görüntüsü	25
Şekil 14: Sendai kılavuzuna göre yan dal IPMN yönetimi	32
Şekil 15: Fukuoka kılavuzunun özeti	34
Şekil 16: European Experts Consensus Bildirimi'nin özeti	35
Şekil 17: Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzu özeti	37
Şekil 18: neoplastik kist grubu	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması	4
Tablo 2: Pankreas Kistik Neoplazileri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması	5
Tablo 3: Pankreas Kistik Neoplazileri	6
Tablo 4: Psödokist ve PKN'lerin ayrıntılı özellikleri	9
Tablo 5: Pankreas Kistlerinin Radyolojik Görünümlerine Göre Sınıflandırılması	15
Tablo 6: EUS-İİAB ile edilebilen parametrelerin duyarlılık ve özgüllükleri	26
Tablo 7: Kronik pankreatit tanısında Rosemont kriterleri	44
Tablo 8: Pankreasta neoplastik kist ve psödokist bulunan hastaların demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	48
Tablo 9: Çalışma gruplarında ortalama serum amilaz ve CA 19-9 düzeyleri	49
Tablo 10: Çalışma gruplarında EUS bulguları ve kist sıvısı laboratuvar analiz sonuçları	51
Tablo 11: Neoplastik kist ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonucu	52
Tablo 12: Neoplastik kistlerin hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırılması	56
Tablo 13: Neoplastik kistlerin EUS ve EUS-İİAB sonuçlarına göre karşılaştırılması ..	59
Tablo 14: Neoplastik kistlerde radyolojik görüntülemenin kistik lezyonu tespit etme özelliği	62
Tablo 15: Neoplastik kistlerde radyolojik görüntüleme ve EUS'un tanısal olarak ayırt etme özelliği	63
Tablo 16: IPMN olgularında EUS ve MRKP'nin kistik lezyonun pankreas kanalı ile olan bağlantısını göstermedeki özellikleri	63
Tablo 17: EUS ± EUS-İİAB sonuçlarının müsinöz kistleri ayırmada tanısal özellikleri	64
Tablo 18: Neoplastik kist grubuna uygulanan cerrahi operasyon tipi	65
Tablo 19: Neoplastik kist özelliklerinin diyabetik olan ve olmayanlar ile olan ilişkisi..	66
Tablo 20: Altmış yaş üstü ve altı hasta gruplarına göre neoplastik kistlerin özellikleri.	68

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRKP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
vHL	von Hippel Lindau
PKN	Pankreatik kistik neoplaziler
NNPK	non-neoplastik pankreatik kistler
IPMN	İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
MD-IPMN	Ana kanal -İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
BD-IPMN	Yan dal-İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi
MKN	Müsinöz kistik neoplazi
SKN	Seröz kistik neoplazi
SPPN	Solid Psödo Papiller Neoplazi
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
IDUS	İntraduktal ultrasonografi
PET-BT	Pozitron emisyon tomografisi
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CA 19-9	Kanser antijen 19-9

ÖZET

PANKREASIN NEOPLASTİK KİSTLERİNDE TANI PARAMETRELERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr Ali İLTER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/İZMİR 35340

aliilter99@gmail.com

Giriş ve Amaç

Pankreas kistlerinin teşhis sıklığı, günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeni ile giderek artmaktadır. Pankreas kistleri basitçe iki ana sınıfa ayrılmaktadır: non-neoplastik (ör: psödokist) ve neoplastik kistler. Pankreas kistik lezyonları (PKL)'nın tedavisini yönetmek çoğu zaman klinisyen için zordur bu nedenle ayırcı tanı yapılması için; öykü, klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme, EUS, EUS-İİAB ile alınan kist sıvı analizi ve sitopatoloji verilerin değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmanın amacı; pankreasın neoplastik kistlerinde klinik, laboratuvar, radyolojik, endosonografik ve patolojik incelemelerin tanıya katkısının psödokistlerle karşılaştırılarak araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Temmuz 2009-Ağustos 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi ünitesinde PKL nedeni EUS/EUS-İİAB ile değerlendirildikten sonra cerrahi operasyon geçiren ve patoloji sonucu ‘neoplastik kist’ olan 30 hasta ile akut pankreatit öyküsü olup pankreas kistik lezyon nedeni EUS/EUS-İİAB değerlendirilmesi sonrası EUS raporlarında ‘psödokist’ tanısı konulan 46 hasta dahil edilmiştir. Hastaların; demografik verileri; klinik özellikleri; laboratuvar verileri; radyolojik/EUS görüntü raporları ve patolojik inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

PKL nedenli kiste yönelik cerrahi operasyon geçiren 30 hastanın cerrahi patoloji sonuçları; 15 hastanın (%50) IPMN, 6 hastanın (%20) kistik adenokarsinom, 4 hastanın (%13,3) SPPN, 3 hastanın (%10) MKN ve 2 hastanın (% 6,7) SKN'idi.

EUS incelemesinde; pankreasın ve kistlerin morfolojik özelliklerine bakıldığında; neoplastik kist grubunda 2 (% 6,7) hastada kronik pankreatit bulguları, 6 (% 20) hastada ana pankreas kanalında genişleme, 2 (% 6,7) hastada yan dal pankreas kanallarında genişleme, 6 (% 20) hastada kistin pankreatik kanal ile bağlantılı olduğu, 9 (% 30) hastada septasyon, 5 (% 16,7) hastada lobulasyon, 5 (% 16,7) hastada kalsifikasyon, 4 (% 13,3) hastada kist duvarında kalınlaşma mevcuttu. Psödokist grubunda ise 1 (% 2,2) hastada septasyon, 1 (% 2,2) hastada lobulasyon mevcuttu.

EUS-İİAB ile alınan kist sıvısı analizinde; Neoplastik kist grubunda kist analizinde bakılan amilaz ortalama değeri; $28.808,8 \pm 60.961,01$ U/L ve CEA ortalama değeri: $1.055,29 \pm 1.548,14$ ng/mL olarak; Psödokist grubunun kist analizinde ise amilaz ortalama değeri: $28.246,13 \pm 29.858,56$ U/L ve CEA ortalama değeri: $7,31 \pm 10,02$ ng/mL olarak saptanmıştır.

EUS; neoplastik kistlerin 13'ünü (%43,3) tanısal olarak doğru tanımlamıştı. Müsinöz kistlerde; EUS'ın tanısal olarak ayırt ediciliğine EUS-İİAB bulgularından (sitopatoloji, müsin, string sign ve CEA >192 ng/mL) herhangi birinin veya hepsinin pozitif olmasını eklediğimizde; tanısal duyarlılık %88,9'a varan oranlara ulaşmaktadır.

Tartışma ve Öneriler

Pankreasın neoplastik kistlerinin tanısında EUS ve EUS-İİAB en yüksek tanısal duyarlılığa sahip yöntemlerdir. Buna rağmen %15'e varan oranda neoplastik / benign kist ayrımını yapmada yeterli olmamaktadır. Radyolojik yöntemlerle birlikte kullanımı tanısal doğruluğu arttırmaktadır. Pankreas kisti bulunan diyabetik hastalarda serum CA 19-9 düzeylerinin bakılması neoplastik kist tanısında yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Pankreas, psödokist, kist, neoplazi, tanı, endoskopik ultrasonografi

ABSTRACT
DIAGNOSIS PARAMETERS IN PANCREATIC CYSTIC NEOPLASMS;
SINGLE CENTER EXPERIENCE

Dr Ali İLTER

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

İnciraltı/İZMİR 35340

aliilter99@gmail.com

Introduction and Objective

The identification frequency of pancreatic cystic lesions are increasing day by day due to the widespread use of cross-sectional imaging methods such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Pancreatic cystic lesions are simply divided into two main classes: non-neoplastic (eg: pseudocysts) and neoplastic cysts. Managing the treatment of pancreatic cystic lesions (PCLs) is difficult for the clinician; therefore, in order to make differential diagnosis; medical history, clinical, laboratory, radiological imaging, EUS, evaluation of cyst fluid analysis and cytopathology data obtained with EUS-FNA is important. The objective of this study was to investigate clinical, laboratory, radiological, endoscopic ultrasound and pathological examinations of the pancreatic cystic neoplasms by comparing the diagnostic contribution with pseudocysts.

Materials and Methods

30 patients who underwent surgical operation and were diagnosed pathologic "neoplastic cyst" of PCLs with EUS/EUS-FNAB evaluation in the gastroenterology clinic of the Dokuz Eylül Medical Faculty (DEUMF) between July 2009 and August 2017 with 46 patients who history of acute pancreatitis with a diagnosis of "pseudocyst" were included in the EUS reports after evaluation of EUS / EUS-FNAB with PCLs, were included in the study. The demographic characteristics of the patients, clinical features, laboratory data, radiological / EUS image reports and pathological examination results were investigated retrospectively.

Results

Surgical pathology results of 30 patients for PCLs were IPMN in 15 patients (%50), cystic adenocarcinoma in 6 patients (%13), SPPN in 4 patients (%13,3), MKN in 3 patients (10%) and SCN in 2 patients (%6,7).

In the EUS; when the morphological characteristics of the pancreas and cysts are examined; 2 patients (%6,7) in the neoplastic cyst group had chronic pancreatitis, 6 patients (%20) had expansion in main pancreatic duct, 2 patients (%6,7) had enlarged in the side branch pancreatic duct, 6 patients (%20) had cysts were associated with the pancreatic duct, 9 patients (%30) had septation, 5 patients (% 16,7) had lobularity, 5 patients (% 16,7) had calcification, 4 patients (% 13,3) had thick of the cyst wall. As for in the pseudocyst group; 1 patient (%2,2) had septation and 1 patient (%2,2) had lobularity.

In cyst fluid analysis with EUS-FNAB: in the cyst analysis of the neoplastic cyst group mean amylase was $28,808,8 \pm 60,961,01$ U / L and mean CEA value was $1.055,29 \pm 1,548,14$ ng / mL; in the cyst analysis of the pseudocyst group mean amylase value was $28.246,13 \pm 29.858,56$ U / L and mean CEA value was $7,31 \pm 10,02$ ng / mL.

EUS diagnosed 13 (%43,3) of the neoplastic cysts correctly. In mucinous cysts; when we add the diagnostic discrimination of EUS to any of the EUS-FNAB findings (cytopathology, mucin, string sign and CEA > 192 ng / mL) or all of them positive, the diagnostic sensitivity reaches up to %88,9.

Discussion and Suggestions

In the diagnosis of neoplastic cysts of the pancreas; EUS and EUS-FNAB are the method with the highest diagnostic sensitivity. However, up to %15 is not sufficient to distinguish neoplastic / benign cyst. Its use with radiological methods increases diagnostic accuracy. Serum CA 19-9 levels in diabetic patients with pancreatic cysts may be helpful in diagnose neoplastic cyst.

Key words: pancreas, pseudocyst, cyst, neoplasi, diagnosis, endoscopic ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreasın kistik lezyonlarının ayırıcı tanı ve tedavisini yapmak çoğu zaman klinisyen için zordur. Pankreasta kistik lezyonu olan hastaların çoğu asemptomatik olup, pankreatit atağı veya karın ağrısı nedeniyle doktora başvurabildikleri gibi sıklıkla başka bir nedenden dolayı uygulanan görüntüleme teknikleri ile rastlantısal olarak ta tanı alırlar. Semptomatik hastaların klinik bulguları özgün olmayıp genel sindirim sistemi yakınmaları ve bulguları ön plandadır. Kistik lezyonun yerleşimine göre klinik bulgular; sarılık, mide çıkış yolu obstrüksiyon (bulantı, kusma) bulguları, ishal, sulu dışkılama, karın ağrısı, dispepsi olabilir [1, 2].

Pankreas kistlerinin teşhis sıklığı, günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeni ile giderek artmaktadır [2, 3].

Pankreas kistleri basitçe iki ana sınıfa ayrılmaktadır: non-neoplastik (ör: psödokist) ve neoplastik kistler[4]. Non-neoplastik kistler tüm pankreas kistlerinin % 80 civarını oluşturur ve bunların büyük çoğunluğu da psödokisttir [5]. Psödokistler; akut pankreatitin lokal komplikasyonudur. Diğer non-neoplastik kistler; gerçek kist, retansiyon kisti, lenfoepitelyal kist ve müsinöz non-neoplastik kistlerdir [6, 7]. Pankreasın neoplastik kistleri ise seröz kistik neoplazi (SKN), müsinöz kistik neoplazi(MKN), intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) ve solid psödopapiller neoplazi (SPPN) dir. Diğer kistik dejenerasyon gösteren neoplaziler: kistik nöroendokrin tümör, duktal adenokarsinom ve asiner hücreli karsinomdur [8].

Pankreas kistleri için ana görüntüleme yöntemleri: Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRKP) ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS)'dir. Aynı zamanda EUS ile işlem sırasında kistik lezyonlardan İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilmesi sayesinde kist sıvı analizi (amilaz, CEA, CA 19-9 gibi) ve sitopatolojik inceleme için örnek alınabilmektedir. Bu özellikler ile EUS; diğer tanısal görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında pankreasın kistik lezyonları hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır [9].

Pankreatik kistik lezyonların karakterizasyonu ve yönetimi zordur çünkü benign kistlerin morfolojisi, premalign kistlerin morfolojisi ile önemli derecede benzerdir. Tedavi seçenekleri malign lezyonlarda cerrahi rezeksiyondan, premalign lezyonların cerrahi

rezeksiyonuna ya da yakın izlemine, benign lezyonların takibine ya da klinik olarak semptom varlığında cerrahiye kadar değişir. Tüm bu veriler ışığında pankreatik kistik lezyonların doğru sınıflandırılması önemlidir. Uygun tedaviyi seçebilmek için maligniteyi düşündüren şüpheli özellikleri belirlemek son derece önemlidir. Bu gibi durumlarda takip ve yönetim klavuzlarına ihtiyaç vardır [10]. Bu klavuzlar; 2006 da yayınlanan Sendai Kılavuzu, 2012 de yayınlanan Fukuoka klavuzu, 2013 te yayınlanan European Experts Consensus bildirimi ve 2015 te Amerikan Gastroenteroloji birliğinin kılavuzudur[11].

Pankreas kistik lezyonları için mevcut takip ve yönetim klavuzlarının temeli; kist nedeni cerrahi operasyon ile elde edilen rezeksiyon materyalinin patoloji sonuçlarına dayanmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında özellikle pankreasın neoplastik kistleri için klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme, EUS/EUS-İİAB ile alınan kist sıvı analizi ve sitopatolojik değerlendirmesi tek başına yeterli olmamaktadır. Tanısal açıdan tüm verilerin birbirini tamamlayıcı özellikte olması bizi bu konuda kendi kayıtlarımızı gözden geçirmeye itmiştir. Bu çalışmanın amacı; pankreasın neoplastik kistlerinde klinik, laboratuvar, radyolojik, endosonografik ve patolojik incelemelerin tanıya katkısının psödokistlerle karşılaştırılarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Kistlerinin Epidemiyolojisi

Günümüzde kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte pankreas kistlerinin saptanmasında artış gözlenmektedir. Bu lezyonların çoğu pankreas hastalıkları dışı nedenlerle çekilen Abdomen USG, BT veya Magnetik Rezonans (MR) görüntülemeleri ile karşımıza çıkmaktadır. Pankreas kistlerinin abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de rastlantısal olarak saptanma oranı %2 civarındadır [12]. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Prevalans 40 yaşın altındaki olgularda %1 civarındayken, 70 yaşından sonra %10'a ulaşmaktadır [13]. Otopsi serilerinde görülme sıklığı ise %27.5 ila %50 aralığında değişmektedir [14]. Son yıllarda kesitsel görüntüleme yöntemleri ve EUS kullanımının artması ile birlikte pankreas kistleri insidansında 10 kat, kistik tümörler ile ilişkili pankreatik rezeksiyon sayısında ise iki kat artış olmuştur[15].

Pankreasın kistik lezyonları izole olarak görülebileceği gibi, von Hippel Lindau (vHL) sendromu veya polikistik böbrek hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili olarak da görülebilmektedir. Fransa'da yapılan prospektif bir çalışmada vHL sendromlu hastaların %70'inde pankreas kisti olduğu gösterilmiştir [16]. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının %7-36'sında da pankreas kistleri görülmektedir [17].

2.2. Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması

Pankreasın kistik lezyonlarının sınıflandırılmasında literatürde farklılıklar mevcuttur. Pankreasın kistik lezyonları temelde iki ana sınıfa ayrılmaktadır: Pankreatik kistik neoplaziler (PKN) ve non-neoplastik pankreatik kistler (NNPK)[4]. NNPK, köken aldığı yapıya göre epitelyal ve non-epitelyal olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Epitelyal non-neoplastik kistlerin başlıcaları; retansiyon kistleri, pankreatik kanalın skuamöz kistleri, müsinöz non-neoplastik kistler, duplikasyon kistleri, konjenital kistler, lenfoepitelyal kistler ve endometriyal kistlerdir. Psödokistler ise non-epitelyal non-neoplastik özelliktedir [18, 19]. PKN ise köken aldığı yapıya göre epitelyal kökenli kistler ve kistik dejenerasyon/nekrotik değişiklik içeren pankreasın solid tümörleri olarak sınıflandırılır. Neoplastik epitelyal kökenli kistler arasında MKN, İPMN ve SKN yer alır [18, 20]. Kistik dejenerasyon içeren neoplaziler; solid psödopapiller neoplazi (SPPN), kistik nöroendokrin tümör, kistik duktal adenokarsinom ve asiner hücreli karsinomdur [18, 21]. Pankreasın kistik lezyonları ayrıca gerçek kistler, psödokistler ve pankreasın kistik

neoplazileri olarak üç ayrı grupta da sınıflandırılabilir [20]. Gerçek kistler, iç yüzü epitel ile örtülü olan konjenital ve bazı edinsel kistleri kapsar. Bu kistlerin başlıcaları; eşlik eden anomali olmaksızın pankreasın polikistik hastalığı, kistik fibrozla ilişkili pankreatik makrokistler, vHL ile birlikte olan pankreasın polikistik hastalığı, polikistik böbrek hastalığı ile birlikte olan pankreatik kistler, primer pankreatik kistler, duplikasyon kistleri, dermoid kist, endometriozistir. Ek olarak PKN'ler müsin içeriğine göre müsinöz kistik lezyonlar ve non-müsinöz kistik lezyonlar olarak da ayrılır [4]. Müsinöz neoplastik kistik lezyonlar, premalign olup malign potansiyel taşırlar. Pankreasın kistlerinin sınıflandırılması **Tablo 1**'de, PKN'lerin sınıflandırılması ise **Tablo 2** ve **3**'de gösterilmiştir [4, 8].

Tablo 1: Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması

NEOPLASTİK KİSTLER	
Epitelyal Kökenli Kistler	Kistik Dejenerasyon İçeren Kistler
Müsinöz epitelli kistler: intraduktal papiller neoplazi, müsinöz kistik neoplazi Seröz epitelli kistler: seröz kistik neoplazi, Von-Hippel-Lindau ilişkili kistler Skumöz epitelli kistler: dermoid kist	Solid psödopapiller neoplaziler Kistik duktal adenokarsinom Kistik nöroendokrin tümör
Endotel ile döşeli kistler	Asiner hücre ile döşeli kistler
Lenfanjioma	Asiner hücreli kistadenokarsinom Asiner hücreli kistadenoma
NON-NEOPLASTİK KİSTLER	
Epitelyal Kökenli Kistler	Non-epitelyal kistler
Müsinöz epitelli kistler: retansiyon kistleri, müsinöz non-neoplastik kistler Skumöz epitelli kistler: pankreas kanalının skumöz kistleri, lenfoepitelyal kistler Diğer: konjenital kistler, duplikasyon kistleri, endometrial kistler	Psödokistler Parazitik kist

Tablo 2: Pankreas Kistik Neoplazileri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması

Seröz kistik neoplazi

Seröz kistadenoma

Seröz mikrokistik adenoma

Seröz oligokistik adenoma

Seröz kist adenokarsinoma

Müsinöz kistik neoplazi

Müsinöz kistadenoma

İlımlı displazi ile birlikte seyreden müsinöz kistik neoplazi

Müsinöz kistadenokarsinoma

Noninvaziv

İnvaziv

İntraduktal papiller müsinöz neoplazi

İntraduktal papiller müsinöz adenoma

İlımlı displazi ile birlikte seyreden intraduktal papiller müsinöz neoplazi

İntraduktal papiller müsinöz karsinoma

Noninvaziv

İnvaziv

Solid psödopapiller neoplazi

Solid psödopapiller neoplazi

Solid psödopapiller karsinoma

Tablo 3: Pankreas Kistik Neoplazileri

Müsinöz kistik lezyonlar

intraduktal papiller müsinöz neoplazi

müsinöz kistik neoplazi

Non-müsinöz kistik lezyonlar

Seröz kistik neoplazi

Solid psödopapiller neoplazi

Kistik pankreatik nöroendokrin tümör

Asiner hücreli kistik neoplazi

Diğer neoplastik kistik lezyonlar

Kistik dejenerasyon gösteren duktal adenokarsinom

2.3. Non-neoplastik Kistler

NNPK çok nadir olarak görülür, sıklıkla asemptomatiktir ve rezeksiyon gerektirmez. Çoğunlukla, lezyonun operasyon öncesinde PKN olarak düşünülüp rezeke edilmesiyle tanı konulur.

2.3.1. Gerçek kistler

Pankreasın benign epitelyal kistleridir. Küboid epitel ile döşelidir. Konjenital olanları nadiren görülür.

2.3.2. Retansiyon kistleri

Tıkanıklığa bağlı olarak oluşan dilate pankreatik kanal yan dallarıdır. Müsinöz epitel ile döşelidir.

2.3.3. Müsinöz non-neoplastik kistler

PKN'lerden ayırt edilmesi zordur. PKN'ler gibi müsinöz epitel ile döşelidir ancak atipi gibi neoplastik özellikleri ve pankreas kanal bağlantıları yoktur [22].

2.3.4. Lenfoepitelyal kistler

Nadir görülen, benign ve genellikle asemptomatik ve peripankreatik yerleşimli kistlerdir. Lenfoid doku ile belirgin olarak çevrili matür keratinize skuamöz epitelyum ile döşelidir [23].

2.3.5. Skuamöz kistler

Metaplastik skuamöz epitel transformasyonu ve pankreas kanallarının kistik dilatasyonu ile karakterizedir. Bir diğer skuamöz epitel ile döşeli kist olan lenfoepitelyal kist ile ayırıcı tanıya girer. Skuamöz kistlerde lenfoepitelyal kistlerde olduğu gibi yoğun bir lenfoid doku bulunmaz.

2.3.6. Duplikasyon kistleri

İç duvarı gastrointestinal epiteli ile döşeli olan, dış duvarı ise düz kastan oluşan konjenital kistlerdir. Embriyogenezdeki kusura bağlı olarak ön bağırsaktan köken alır ve mediastinum ile üst gastrointestinal organlarda da olabilir. Müsinöz kistik neoplazilerle karıştırılabilirler[24].

2.3.7. Psödokistler

Psödokistler; akut pankreatitin lokal komplikasyonudur. 2013’de akut pankreatitin Atlanta sınıflandırması revize edilerek pankreas kistlerinin; PKN, NNPK ve inflamatuvar sıvı koleksiyonları olarak 3 farklı grupta sınıflandırılması uygun görüldü. ‘İnflamatuvar sıvı koleksiyonları’ başlığı altında; peripankreatik sıvı koleksiyonları, psödokist, akut nekrotik koleksiyonlar ve walled-off pankreatik nekroz (WOPN) yer almaktadır. Bu grupta yer alan lezyonlar gerçek epitelyal kist grubuna dahil edilmemektedir. Akut pankreatik sıvı koleksiyonları interstisyel ödematöz akut pankreatitin erken evresinde gelişir ve her zaman granülasyon veya fibröz doku duvarına sahip değildir. Akut pankreatik sıvı koleksiyonları ya spontan olarak kaybolur ya da iyi tanımlanmış bir duvarla çevrili pankreatik psödokiste dönüşür. Psödokistin oluşumu için akut ataktan en az 4 hafta süre geçmesi gerekir[6, 7].

Psödokistler de; akut nekrotik koleksiyon ve walled-off pankreatik nekroz (WOPN)’dan farklı olarak solid materyal içermez ve pankreatik nekroz görülmez [7].

Psödokistler malignite riski taşımaz ancak akut pankreatitin erken evresinde bir kist varsa (bir psödokistin gelişmesi için çok erken olduğundan) PKN’ler ile karıştırılabilir ve bazen de PKN’ler akut pankreatite neden olabilir[25]. Burada akılda tutulması gereken nokta, akut

pankreatit kliniği ile eş zamanlı saptanmış olan kistlerin her zaman inflamatuvar nitelikte olmayabileceğidir.

2.4. Neoplastik kistler

Malign potansiyeli olması nedeni ile PKN'yi tanımlamak önemlidir. Doğru sınıflama ile tedavi planı değişmektedir. PKN tüm pankreas kistik lezyonların %10-15'ini ve tüm primer pankreas neoplazmalarının da %1-5'ini oluşturur [26]. PKN histolojik açıdan; benign, premalign karsinom in situ, invaziv ve malign olarak tanımlanır [3, 4]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre pankreasın kistik neoplazileri majör dört gruba ayrılır. Bunlar; SKN, MKN, IPMN ve SPPN'dir (**Tablo 2**). IPMN ayrıca ana kanal IPMN (MD-IPMN), yan dal IPMN (BD-IPMN) ve mikst IPMN olarak üçe ayrılır. Diğer kistik dejenerasyon gösteren neoplaziler: kistik nöroendokrin tümör, duktal adenokarsinom ve asiner hücreli karsinomdur [8].

PKN'lerin rezeksiyon sonrası saptanmış olan alt gruplarının görülme sıklığı şöyledir: %38'i İPMN, %23'ü MKN, %16'sı SKN, %7'si kistik nöroendokrin neoplazi, %3'ü SPPN, <%1 duktal adenokarsinomaya bağlı kistik dejenerasyon ve <%1 asiner-hücreli karsinom şeklindedir[27].

Seröz kistadenomların malignite riski yok denecek kadar az olmakla birlikte müsin üreten PKN (MKN ve İPMN)'lerin ve SPPN'nin malignite riski taşıması nedeni ile rezeksiyonu önerilmektedir[28].

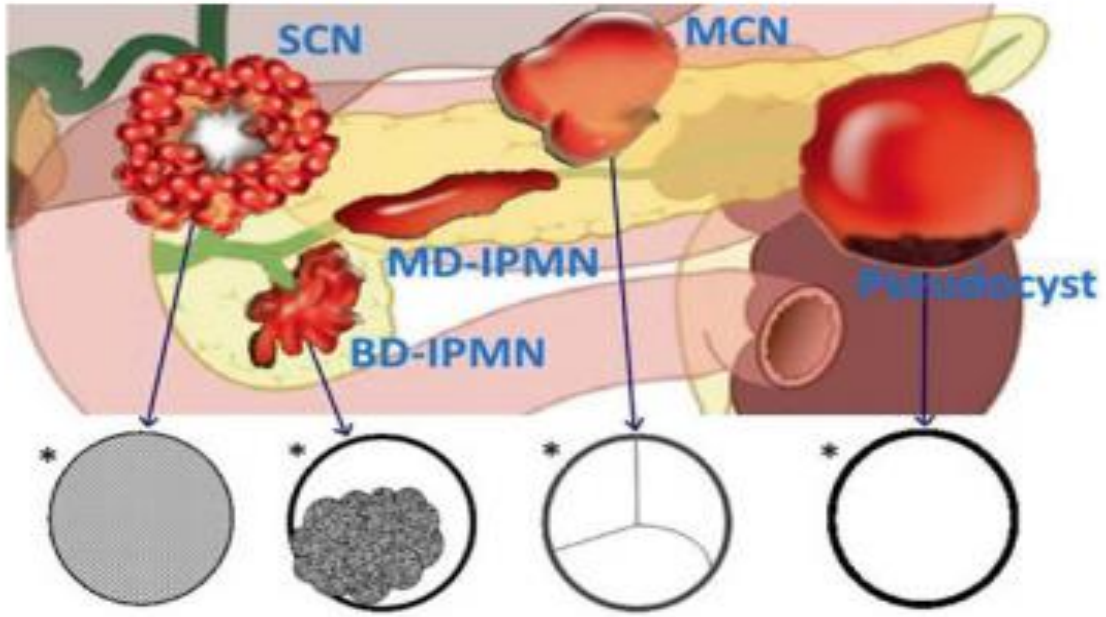
Psödokist ve PKN'lerin ayrıntılı özellikleri **Tablo 4**'de verilmiştir [28, 29]. Pankreas kistik lezyonların şematik olarak örneklemesi ve morfolojik olarak çizimleri **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Psödokist ve PKN'lerin ayrıntılı özellikleri

	Psödokist	Seröz kistadenoma	Müsinöz kistadenoma	Ana kanal intraduktal papiller müsinöz neoplazm	Yan dal intraduktal papiller müsinöz neoplazm	Solid psödopapiller neoplazm
Yaş	Değişken, genellikle 4.-7. dekad	Değişken, genellikle 6.-8. dekad	Değişken, genellikle 3.-5. dekad	Değişken, genellikle 6.-8. dekad	Değişken, genellikle 6.-8. dekad	Genellikle 2.-3. dekad
Cinsiyet Erkek: Kadın	1: 1	1: 4	Neredeyse tamamen kadınlarda	2: 1	2: 1	1: 4
Pankreastaki lokalizasyonları	Herhangi bir yerde	Herhangi bir yerde	Gövde ve kuyruk ta (%90)	Herhangi bir yerde olabilir ancak %50 baş ve uncinate proçeste	Herhangi bir yerde olabilir ancak %50 baş ve uncinate proçeste	Gövde ve kuyruk ta (%60)
Klinik bulgu	Akut ve/veya Kronik pankreatit ilişkili veya karın ağrısı veya kitle etkisi	İnsidental veya karın ağrısı veya kitle etkisi	İnsidental veya karın ağrısı veya malignite ilişkili	İnsidental veya pankreatit veya pankreas yetmezliği veya malignite ilişkili	İnsidental veya pankreatit veya malignite ilişkili	İnsidental veya karın ağrısı veya kitle etkisi
Tipik Görüntü	Uniloküler, kalın veya ince duvarlı	Mikrokistik /Bal peteği görünümü Santral skar Daha az sıklıkta oligokistik	Uniloküler veya septalı kist +/- duvar kalsifikasyonu Solid içerik varlığı maligniteye işaret eder	Dilate ana pankreas kanalı +/- parankimal atrofi Solid içerik varlığı maligniteye işaret eder	Dilate pankreas yan dal/dalları Solid içerik varlığı maligniteye işaret eder	Solid ve kistik kitle +/- kalsifikasyon
Tipik Aspirasyon Özellikleri	Genellikle koyu kahverengi, yeşil, açık renkte, bazen kanlı	Genellikle kanlı, viskozite düşük	Visküz	Visküz	Visküz veya viskozitesi düşük	Kanlı

Tablo 4: Psödokist ve PKN'lerin ayrıntılı özellikleri (devamı)

	Psödokist	Seröz kistadenoma	Müsinöz kistadenoma	Ana kanal intraduktal papiller müsinöz neoplazm	Yan dal intraduktal papiller müsinöz neoplazm	Solid psödopapiller neoplazm
Tipik Sitopatolojik Bulgular	Dejeneratif debris materyali, inflamatuvar hücreler, epitel hücresi yoktur	Glikojen ile pozitif boyanan küboid hücreler	Değişken atipili kolumnar hücreler Müsin pozitif boyanma	Değişken atipili kolumnar hücreler Müsin pozitif boyanma	Değişken atipili kolumnar hücreler Müsin pozitif boyanma	Karakteristik miksoid stroma ile dallanan papillalar
Pankreatik kanal ile olan bağlantı	olabilir/olmayabilir	yoktur	yoktur	vardır	vardır	yoktur
Amilaz düzeyi (U/L) (kist sıvı içeriği)	>250	<250	<250	>250	>250	Yetersiz veri
CEA düzeyi (ng/mL) (kist sıvı içeriği)	<5	<5	>192	>192	>192	Yetersiz veri
KRAS mutasyonu (kist sıvı içeriği)	yoktur	yoktur	K-ras mutasyonu seçici (>90), fakat duyarlı değil (<50)	K-ras mutasyonu seçici (>90), fakat duyarlı değil (<50)	K-ras mutasyonu seçici (>90), fakat duyarlı değil (<50)	Yetersiz veri
Malign Potansiyel	yoktur	önemsiz	İlımlı	Yüksek	Düşük- ılımlı	Düşük- ılımlı
Tedavi	Takip, semptomatik ise endoskopik/cerrahi tedavi yöntemleri	Semptomatik ise rezeke edilmeli	Rezeksiyon	Rezeksiyon ve rezeksiyon sonrası takip	Yakın izlem veya rezeksiyon Post rezeksiyon takip gerektirir	Rezeksiyon



Şekil 1: Pankreas kistik lezyonların şematik olarak örnekleme, * olanlar kistlerin morfolojik olarak çizimini göstermektedir (Brugge W.R. et al. , *Cystic Lesions of the Pancreas*, 2016, Springer Nature) [30]. (SCN: seröz kistik neoplazi, MCN: müsinöz kistik neoplazi, MD-IPMN: ana kanal IPMN, BD-IPMN: yan dal IPMN, Pseudocyst: psödokist)

2.4.1. Seröz Kistik Neoplazi

SKN'ler sentroasiner hücrelerden köken alan glikojenden zengin hücreler ile çevrili non-müsinöz, benign karakterli, yavaş büyüyen neoplazilerdir [31]. En sık 5. ve 6. dekadda görülür. En sık pankreas gövde ve kuyrukta lokalizedir. Çoğu asemptomatiktir. Boyut artışı ile ilişkili olarak iştahsızlık, kilo kaybı, sarılık, kusma, gastrik çıkış obstrüksiyon bulguları gözlenebilir. Semptomatik olduğunda tedavi cerrahidir [32].

Birçok küçük kistik alandan oluşan mikrokistik seröz kistadenomlar ile daha az ve daha büyük kist içeriği olan oligokistik, makrokistik seröz kistadenomlar bu grubun alt tiplerini oluşturur [3]. Oligokistik, makrokistik tiplerin benzer görünümü nedeni ile MKN ve yan dal IPMN'den ayırt edilmesi zordur.

2.4.2. Müsinöz Kistik Neoplazi

MKN'ler östrojen ve progesteron reseptörleri içeren ovarian stroma ile çevrelenmiş müsin oluşturan kolumnar epitel ile döşeli pankreas kistik lezyonlarıdır. Müsinöz kistik neoplazi neredeyse tamamen kadınlarda görülür (%90-95). En sık 5. dekatta görülür. Sıklıkla semptomatiktir. Başlangıçtaki boyutları 4-5cm ya da daha büyüktür. Tek lezyon ve %90 üzeri pankreas gövde ve kuyruk kesiminde görülür. Bu kistler pankreas kanalı ile bağlantılı değildir. Makroskopik olarak psödokist ve İPMN'lerden ayrımı zordur. Malign potansiyeli nedeni ile cerrahi rezeksiyon önerilir [33].

2.4.3. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi

IPMN'ler; pankreas ana kanalını, yan dallarını veya her ikisini de (mixt tip IPMN) içeren müsinöz papiller kolumnar epitel ile karakterize neoplastik kistlerdir [33]. IPMN görülme sıklığı kadın erkek hemen hemen eşittir. En sık 6. ve 7. dekatta görülür. Pankreatik kanal ile ilişkisi tanısaldır. İPMN çoğunlukla asemptomatik seyreder ancak pankreatik kanalın mukus tıkaçlarla intermittan obstrüksiyonuna bağlı olarak tekrarlayan akut pankreatit atakları, ekzokrin ve endokrin pankreatik yetmezlik bulguları da görülebilir [34, 35].

IPMN alt gruplarının görülme sıklığına göre ana kanal IPMN(%60), yan dal IPMN(%30) ve mikst IPMN(%10)'dir. İPMN genellikle multifokal veya diffüz tutulum gösterir. Yan dal İPMN daha genç hastalarda görülür. Sıklıkla uncinat process'te oluşsa da pankreasın kuyruk bölgesini de tutabilir ve >%40 oranda multifokal seyreder[35].

İPMN, sigara içenlerde, diyabet öyküsü olanlarda, pankreatik duktal adenokarsinomu olanlarda, Peutz-Jeghers sendromu olanlarda, familyal adenomatozis poliposis sendromu olanlarda ve familyal pankreatik karsinoma öyküsü olanlarda daha sık görülmektedir[36-41].

Yapılan çalışmalarda malign transformasyon oranı ana kanal IPMN için %57-92 arasında, yan dal IPMN için %6-46 civarındadır[35]. Yan dal İPMN için lezyonun büyüklüğü malignite açısından anlamlıdır. 3 cm'den daha büyük olan lezyonlarda malignite riski artmıştır. 3 cm' nin altındaki lezyonlar için malignite ile ilişkili faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, semptomatik olması, kistin solid komponent içermesi, 10 mm'yi geçen pankreas kanalı dilatasyonu, mural nodülerite, takipte kistin büyümesi ve lenfadenopati bulunmasıdır[42].

İPMN'lerde histolojik olarak müsin üreten kolumnar hücreler hiperplastik veya displastik olabilir. Displazinin derecesine göre; adenoma (hafif displazi), borderline (ılımlı

displazi), karsinoma in situ (yüksek dereceli displazi) ve invaziv veya non-invaziv karsinoma şeklinde ileri sınıflandırma yapılabilir [43]. Ayrıca İPMN, histolojik olarak intestinal, pankreatobiliyer, onkositik, gastrik ve tübüler tip olmak üzere beş alt grup şeklinde de sınıflandırılır [44].

İntestinal tip: En sık görülen ana kanal İPMN alt tipidir. Tipik olarak pankreas başında oluşur ve tüm pankreas kanalını kaplayabilir. Büyüme paterni villöz'dür. İnvaziv olduğunda müsinöz karsinoma ile uyumludur. İntestinal tip İPMN'nin %30-50'si müsinöz tip karsinomaya dönüşür[44].

Gastrik tip: Yan dal İPMN alt tipidir ve tüm alt tipler içinde en sık görülenidir. Tipik olarak pankreas parankiminin periferinde ve uncinat process'te oluşur. İnvaziv formu duktal adenokarsinom ile uyumludur. Olguların %10-30'u duktal adenokarsinomaya dönüşür[44].

İPMN'nin histolojik alt tipi malignite riski ve sağkalım ile ilişkilidir. Onkositik-pankreatobiliyer alt tipinde malignite riski en yüksekken, gastrik tip İPMN için en düşüktür[45, 46].

2.4.4. Solid Psödopapiller Neoplazi

Solid psödopapiller neoplazi(SPPN) malign davranış olasılığı düşük olan pankreasın nadir bir tümördür. Ekzokrin pankreas tümörlerinin yaklaşık %1-2'sinde görülür. Sıklıkla pankreasın kuyruk ve gövdesinde lokalize olur [47]. 20-30 yaşlarındaki genç kadınlarda daha sık görülür. Aslen kistik bir tümör değildir, hemorajik nekroza bağlı kistik dejenerasyonu olan solid bir tümördür[48].

2.4.5. Kistik Nöroendokrin Tümör

Nöroendokrin tümörlerin kistik formasyonu nadir olup tümör dejenerasyonuna ikincil olduğuna inanılmaktadır. KNT'ler çoğunlukla beşinci dekada ve cinsler arasında eşit sıklıkta görülür. Morfolojik özellikleri diğer pankreatik kistik lezyonlara benzetmekle beraber klinik olarak hormon salgılamaları kistik nöroendokrin tümör olasılığını düşündürür ancak çoğu kistik nöroendokrin tümör hormon salgılamaz [49].

2.4.6. Kistik duktal adenokarsinom

Pankreasın kistik dejenerasyon gösteren duktal adenokarsinomu; pankreasın en yaygın malign kistik neoplazmi olup genellikle MKN ve IPMN zemininde gelişir. Genellikle yaşlı bireylerde görülür. Bu lezyonlar erken evrelerde saptanabilmesine rağmen sağkalım son derece olumsuzdur ve hastaların % 90'ı tanı aldıktan sonra bir yıl içinde ölür. Sitolojik aspiratlarda genellikle atipik duktal hücreler ve malign hücreler görülmektedir [50].

2.4.7. Kistik asiner hücreli tümör

Pankreasın kistik asiner hücreli tümörü; çok nadir görülmekte olup pankreas asinerlerindeki kistik dejenerasyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir [51].

2.5. Pankreasın kistik lezyonlarında tanı ve genel klinik yaklaşım

Pankreas kistlerinin tanı algoritmalarında ilk planda radyolojik inceleme gibi non-invaziv görüntüleme teknikleri daha sonraki aşamalarda invaziv endoskopik ve sitolojik incelemeler yer almaktadır. Görüntüleme tekniklerinin kitlelerinin ayırıcı tanısında farklı avantajları mevcuttur. Genel olarak BT'de ince kesitlerle alınan görüntülerde kistin yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir ve müsinöz/ seröz ayırımını yapmamızı kolaylaştırır. MRG ve MRKP ise kist ile pankreas kanalı arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyar ve seröz kistlerin ayırımında üstünlükleri mevcuttur. PET- BT ise malign lezyonların tanısında yardımcı olabilir. Ancak bu tekniklerin lezyonların ayırıcı tanısında üstünlükleri olsa da neoplastik lezyonları non- neoplastik kistik lezyonlardan ayırmada yeterli değildir. Literatürde kistik kitlelerin ayırıcı tanısında EUS' un yeterliliği konusunda tartışmalar olsa da sitolojik verilerle korele edildiğinde malign benign ayırımı yapmada üstünlüğü tartışılmazdır [52].

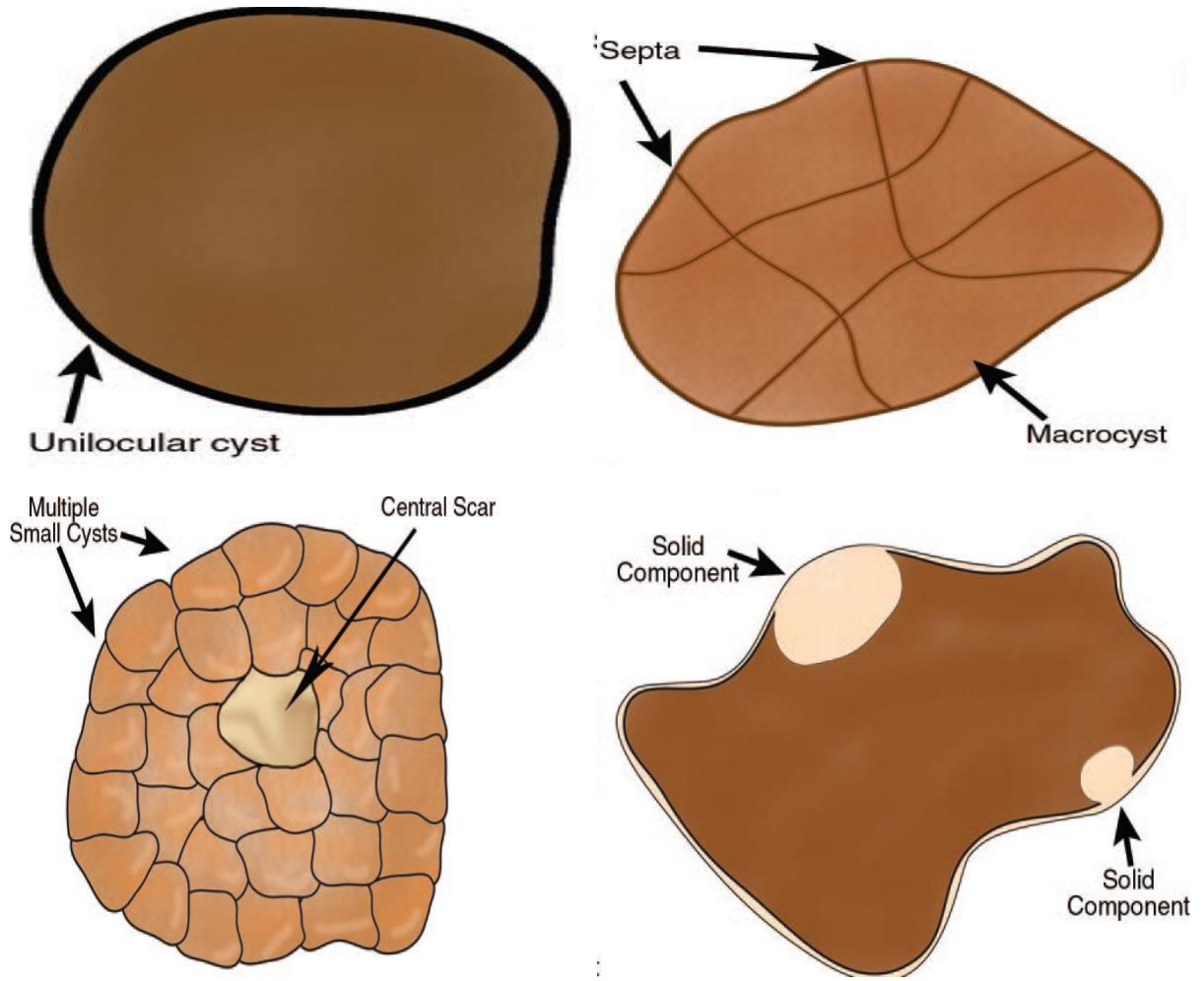
2.6. Pankreasın kistik lezyonlarında Radyolojik Görüntüleme ve PET-BT

Pankreas kistleri radyolojik görünümüne göre de sınıflandırılır. Loküleritelerine göre uniloküler, biloküler (lobule konturlu), oligoloküler ve multiloküler olarak; boyutlarına göre mikrokistik ve makrokistik olarak; solid komponent içermelerine göre ve pankreas kanalı ile bağlantısına göre sınıflandırılır [32, 53, 54].

Pankreas kistlerinin radyolojik görünümüne göre sınıflandırılması **Tablo 5** ve **Şekil 2**'de morfolojik sınıflamanın şematik çizimi gösterilmiştir [55].

Tablo 5: Pankreas Kistlerinin Radyolojik Görünümlerine Göre Sınıflandırılması

UNİLOKÜLER	MİKROKİSTİK	MAKROKİSTİK	SOLİD KOMPONENT
*Psödokist *Retansiyon kisti * İntraduktal papiller neoplazi *Müsinöz kistik neoplazi *Uniloküler seröz kist adenom	* Seröz kist adenom * İntraduktal papiller neoplazi	*Müsinöz kistik neoplazi *İntraduktal papiller neoplazi * Seröz kist adenom * Asiner Kistadenom * Lenfoepitelyal kist	*Müsinöz kistik neoplazi *İntraduktal papiller neoplazi * Solid psödopapiller neoplazm *Nöroendokrin Tümör *Adenokarsinom *Metastaz *Asiner Hücreli Karsinom



Şekil 2: PKL'ın morfolojik sınıflandırmasının şematik görünümü. (Unilocular cyst: uniloküler kist, Macrocyst: makrokist, Septa: septasyon, Multiple small cysts: mikrokist, Central scar: santral skar, Solid Component: solid komponent) (Sahani, D.V., et al., *Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management*. Radiographics, 2005) [55].

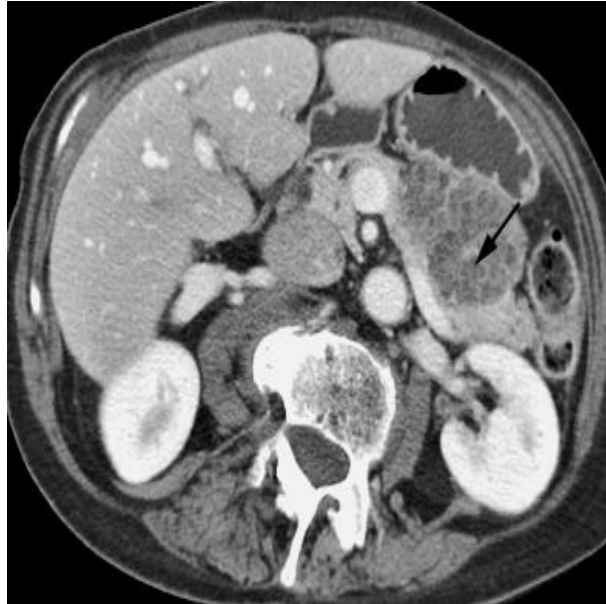
Uniloküler kistler septa içermeyen kistlerdir. En sık görülen uniloküler kistler psödokistlerdir. Daha az sıklıkla görülenler uniloküler İPMN ve uniloküler SKN'dir.

Mikrokistler çapı 2 cm'den küçük kistler olup en sık görüleni SKN'dir. Makrokistlerin çapı 2 cm'nin üzerindedir, en sık görülenleri ise müsin üreten kistik neoplazilerdir (İPMN ve MKN).

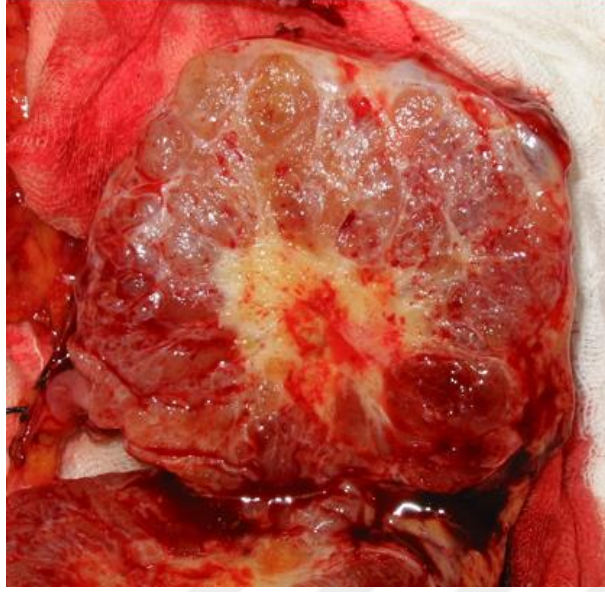
Pankreas kistlerinin tanısında BT yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada yetersizdir. BT ile yanlış yorumlanma oranı çok yüksek olup SKN ve MKN'lerin %40'ının psödokist olarak yorumlandığı gösterilmiştir. BT'nin tanısallık doğruluk oranı da %20-95 arasında değişkenlik göstermektedir [3, 56]. Günümüzde kullanımı artan multidedektör BT'nin standart BT'ye üstün olduğu vurgulanmaktadır. Multidedektör BT ile pankreastaki kistik lezyonlarda periferik kalsifikasyon ya da mural nodül saptanması; MKN ve malignite düşündürür [57].

Psödokistler için BT'nin sensitivitesi %90-100 arasında değişen oranlarda verilirken, kistin tam lokalizasyonu ve anatomik komşulukları ile ilgili detaylı bilgi vermesi en önemli üstünlüğüdür. buna karşın tanısı konmuş bir olguda psödokistin boyut değişikliklerinin takibinde ultrasonografi (USG) noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilebilir [55, 58].

SKN'nin tipik BT görüntüsü sınırları iyi tanımlanmış mikrokistik lezyon şeklindedir. İşınsal kalsifikasyon veya santral skar bulgusu seröz kistadenomalar için patognomonik kabul edilir ancak lezyonların %20'sinde görünür. Bununla beraber, SKN'lerin mikrokistik varyantı BT'de solid kitle görüntüsünü taklit edebilir [54]. Aşağıda SKN 'lerin BT, MRG ve cerrahi patoloji spesmeni gösterilmiştir.



Şekil 3: SKN'nin BT görüntüsü (ok ile santral kalsifikasyon gösterilmiştir) (Uptodate sitesinden alınmıştır [59])



Şekil 4: SKN'nin cerrahi patoloji spesmeni (Uptodate sitesinden alınmıştır [60])

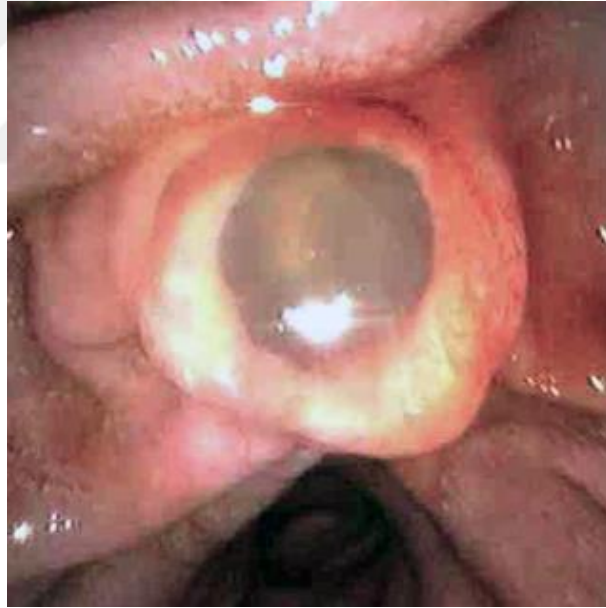
MKN'nin BT görüntüsü uniloküler de olabilmesine rağmen klasik olarak septalı kistik lezyon şeklindedir[61] (Şekil 5)



Şekil 5: BT'de insidental olarak saptanan uniloküle görünümde MKN (Uptodate sitesinden alınmıştır [62])

PKN'lerin tanısında sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem ise MRG'dir. MRG BT'den üstün olmakla birlikte kist duvarındaki kalsifikasyonları ve septal yapıları göstermede yetersizdir [63, 64]. Ancak konvansiyel incelemenin MRKP ile birleştirilebildiği için kistik lezyonların pankreatik ana kanal ve yandal bağlantısını göstermede daha duyarlı olduğundan avantajlı bir yöntem haline gelmektedir.

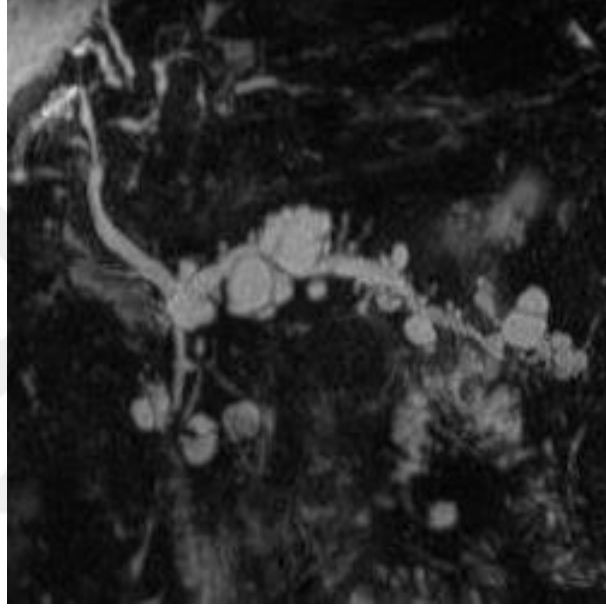
ERCP ise özellikle İPMN değerlendirilmesinde tercih edilebilir. Pankreasın kistik neoplazilerini ve İPMN'yi değerlendirmede duodenal papillanın görüntülenmesi, pankreatografi ve pankreatoskopi yararlı uygulamalardır. İPMN'de duodenoskopi, açık pankreatik orifisten mukus gelmesi gibi oldukça spesifik bir bulguyu ortaya çıkarmaktadır. Bu patognomonik bulgu İPMN'si olan olguların %20-55'inde görülmektedir ve malign hastalıkta daha sık görülmektedir. (Balık ağzı görüntüsü) [65]. **Şekil 6**'da "Balık ağzı görüntüsü" gösterilmiştir.



Şekil 6: Duodenoskopi ile görüntülenen papilla orifisinden mukus gelmesi (Balık ağzı görüntüsü) (Uptodate sitesinden alınmıştır [66])

Kistik neoplazilerin pankreatografik bulguları ana pankreas kanalında kayma, striktür ve obstrüksiyonur. Duktal stenoz için kronik pankreatit yokluğunda, daralmış pankreatik kanal malignite düşündürülen bir bulgudur [67]. Ana pankreatik kanal ile bağlantı psödokist veya

İPMN'ye işaret eder fakat müsinöz veya seröz kistadenomalarda da nadiren görülebilmektedir. Genişlemiş veya kör yan dallar gibi kronik pankreatitin pankreatografik bulguları psödokist tanısını desteklemektedir ancak İPMN'de de benzer bulgular görülebilmektedir. Ana pankreas kanalının segmental veya diffüz dilatasyonu (olguların %70'inden fazlasında görülür) ya da fokal yan dal dilatasyonu (olguların %50'sinden fazlasında görülür) İPMN'nin diğer özellikleridir (Şekil 7)



Şekil 7: Mix tip IPMN'in genişlemiş ana pankreas kanalı ve yan dallarını gösteren MRKP görüntüsü (Uptodate sitesinden alınmıştır [68])

İPMN'deki genişlemiş papiller açıklık pankreatoskopiye olanak vererek mukus, taş veya tümörün direkt görüntülenmesini sağlar. İntraduktal USG (İDUS)'de ≥ 4 mm olan protrude lezyonların varlığı malign İPMN'ye işaret edebilir. İPMN'de pankreatografi ve İDUS kombinasyonunun %88 tanısal doğrulukla malign-benign lezyon ayırımında yeterli olduğu vurgulanmıştır [69]. ERCP ile sitopatolojik değerlendirme için pankreatik kanal sıvısı da sekretin stimülasyonu sonrası toplanarak değerlendirmeye alınabilir. ERCP daha önceden özellikle İPMN için tercih edilen görüntüleme yöntemi iken günümüzde bu kullanım yerini MRKP, EUS ve BT'ye bırakmıştır [70].

2.6.1. PET-BT

Pankreas kistik lezyonları için PET'nin fonksiyonel görüntülemeye tek başına tanınal önemi olmadığı BT ile kombinasyonu ile elde edilen PET-BT görüntülerinin özellikle lezyonların benign – malign ayrımında yarar sağlayacağı çalışmalarda gösterilmiştir [53, 71]. Ancak bu konuda daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.7. Pankreasın kistik lezyonlarında EUS

Endoskopik Ultrasonografi (EUS) Ekoendoskop olarak ta bilinir; bir fiberoptik endoskop ile ucundaki transduserdan oluşur. EUS'ta ultrasonografi görüntüleri gastrointestinal trakt içerisinden elde edilir ve gastrointestinal sistem duvar tabakalarının ve hemen komşuluğundaki yapıların yüksek frekanslı, yüksek rezolüsyonlu ve gerçek zamanlı olarak incelenebildiği görüntüleme yöntemidir. Pankreas anatomik olarak mide ve duodenuma komşu yapı olduğundan EUS ile incelemeye olanak sağlar. Bu sayede pankreastaki kistik lezyonların; lokalizasyonu, boyutu, uzanımı, eko yapısı, şekli, morfolojisi (duvar kalınlığı, mural nodül, septasyon gibi), pankreatik kanal yapısı ve kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısının değerlendirilmesi sağlanır. Bu yöntemle aynı zamanda işlem sırasında lezyonlardan İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilmektedir. Bu sayede kistik lezyonlardan kist sıvı analizi ve sitopatolojik inceleme için örnek alınabilmektedir [9, 72]. Bu özellikler ile EUS; diğer tanınal görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında pankreasın kistik lezyonları hakkında daha fazla bilgi sağlar.

EUS görüntülemesinde; septa içermeyen ve solid komponenti olmayan, uniloküler yapıda, duvar kalınlığı 4 mm'nin altında kistik lezyonlar, %94 duyarlılık ve %85 seçicilik ile psödokiste işaret eder [73]. **Şekil 8'**de merkezimizde Psödokist tanısı olan hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 8: Psödokist'in EUS görüntüsü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

SKN'nin EUS görüntüsü genellikle bal peteği görünümünde mikrokistik, santrali kalsifik görünümündedir [74]. Ancak literatürde tek veya birkaç makrokist halinde görünen SKN'lerde mevcuttur [75, 76]. SKN'lerin bu tarz makrokist görünimleri ve çok sayıda mikrokistlerin bazen solid kitle imajı vererek tanıda güçlükler yol açabilir [77] (Şekil 9)



Şekil 9: SKN'nin EUS görüntüsü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

EUS ile MKN'ler iyi sınırlı bir veya birkaç makrokist içeren ince duvarlı hipovasküler lezyonlar olarak izlenir. Müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli duvarında bazen kalsifik alanlar izlenebilir. Müsin içerikli makrokist alanları izlenen kitlelerde malignite veya malign

transformasyon ihtimali yüksektir [78]. **Şekil 10**'da merkezimizde MKN tanısı olan hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.

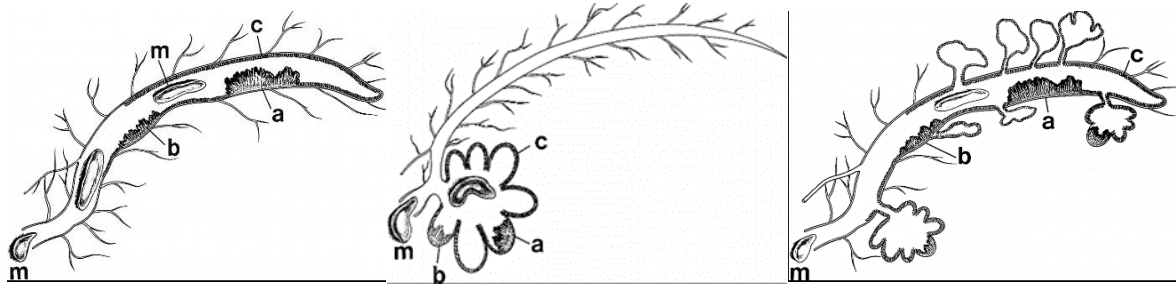


Şekil 10: MKN'nin EUS görüntüsü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

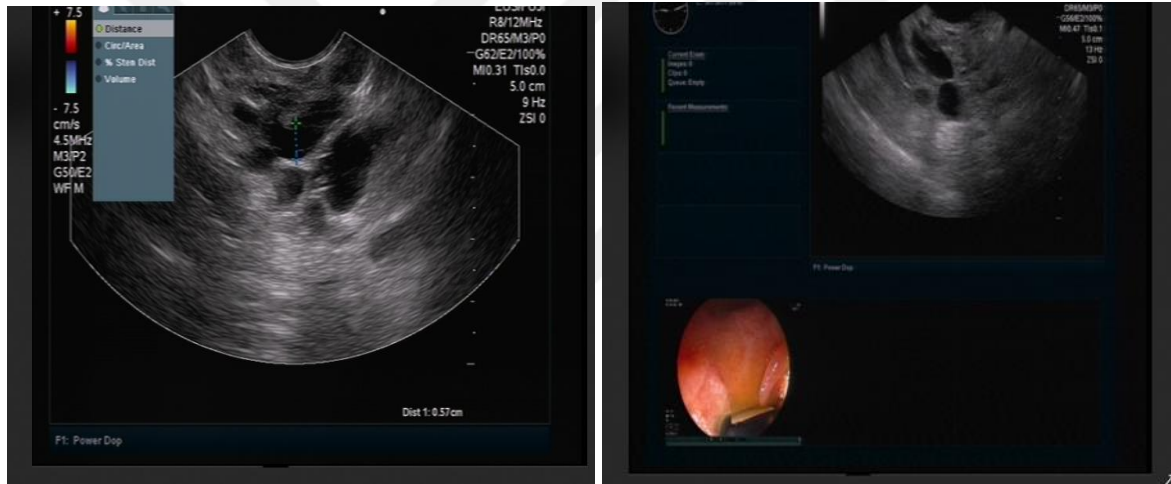
IPMN'de EUS ile genellikle pankreatik kanalda segmental veya diffüz dilatasyon izlenir. Bu dilatasyon minimal veya ciddi olabilir [35]. EUS'da pankreatik kanalın 10 mm' den geniş olması, genişlemiş pankreas kanalının düzensiz görünümde olması ve mural nodül varlığı gibi bulgulara malignite riskinin artmış olduğu gösterilmiştir [79].

Şekil 11'de İPMN tiplerinin şematik örnekleme gösterilmiştir [80] ve **Şekil 12**'de merkezimizde İPMN tanısı olan hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.

mix tip IPMN

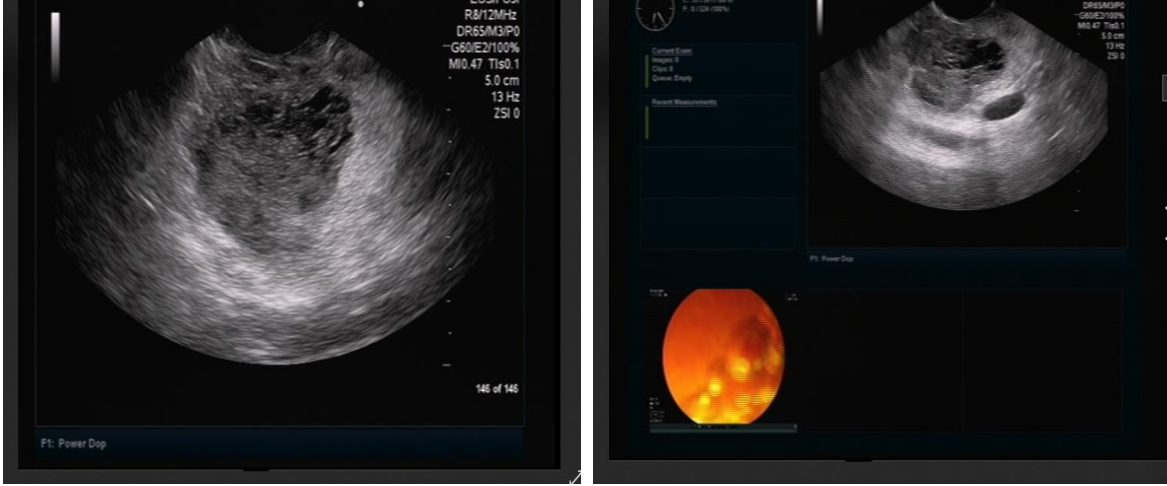


Şekil 11: IPMN tiplerinin şematik örnekleme (a:adenokarsinom, b:adenom, c:hiperplazi, m:mukus)



Şekil 12: İPMN'nin EUS görüntüsü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

SPPN de ise EUS’da solid ve kistik alanlar içeren kapsüllü, belirgin sınırları olan hipovasküler kitleler olarak izlenir. Kist içerisinde genellikle hemorajik sıvı izlenir ve bazen nekrotik debris alanları izlenebilir. Bu tümörler genellikle büyük çaplıdırlar ve bazen kalsifikasyon alanları izlenebilir [81]. **Şekil 13**’de merkezimizde SPPN tanısı olan hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 13: SPPN'nin EUS görüntüsü (DEÜTF Endoskopi Ünitesi arşivinden alınmıştır)

2.7.1. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu

EUS'a İİAB'nin ilave edilmesi ile PKN'lerin malign-benign kist ayrımında tanısal doğruluk oranı artar. Ayrıca EUS-İİAB'si pankreas kistik lezyonlarında yüksek özgüllüğe sahiptir, ancak duyarlılığı sadece %20-50'dir. Düşük duyarlılık aspiratta yeterli hücre olmaması, yetersiz örnek hacmi, gastrointestinal duvar hücrelerinin kontaminasyonu gibi nedenlerden kaynaklanabilir [82]. Duyarlılığı artırmak için hedeften biyopsi alınması, fırça sitoloji, farklı preperasyon teknikleri, sitopatoloji uzmanlarının dahil edilmesi gibi yaklaşımlar uygulansa da halen duyarlılık düşük olarak seyretmektedir.

Pankreasın kistik lezyonlarından aspirasyon işlemi için lineer EUS cihazları kullanılır. İşlem başarısını arttırmak ve olası komplikasyonları en aza indirebilmek için dikkat edilmesi gereken bazı kurallar vardır. Bunlar; işlemin rahat yapılabilmesi için orta derecede veya derin sedasyon uygulaması, renkli doppler ultrasonografi görüntülemesi ile damarsal yapıların dışlanması, olası enfeksiyonu önlemek için işlem öncesi profilaktik olarak intravenöz antibiyotik verilmesi ve oral yolla 3-5 gün antibiyotiğe devam edilmesi, mümkünse kist içine bir kez girilmesi, başarılılabilirse kistin tamamen aspire edilmesi ve kiste nodül ya da duvar kalınlığı varsa sıvının aspirasyonu sonrası bu bölgelere ponksiyon yapılmasıdır.

Aspirasyon için 22 gauge (Gy) iğneler işlem için tercih edilebilir. Müsin içeriği yüksek olan bazı kistlerde kistin tamamını aspire edebilmek amacıyla 19 Gy iğneler de kullanılabilir [83].

Kist sıvısı psödokistte kahverengi, seröz kist ve basit kistlerde berrak, müsinöz kistlerde ise sarımtırak renktedir. NET'ler ve diğer primer tümörün kistik degenerasyonuna bağlı kistlerde kanlı aspirat olabilir. Sıvının viskozitesi de kistlerin tiplerine göre değişkenlik gösterir. Seröz kist ve psödokistlerde viskozite düşük; buna karşın MKN ve İPMN gibi müsinöz kistlerde viskozite yüksektir.

Pankreas kistik lezyonlarının EUS-İİAB'si biyokimyasal ve tümör belirteçleri için, ilave olarak da sitopatolojik analiz ve DNA analizi için örnek sağlar. Ek olarak sitoloji için lezyon ile ilişkili solid lezyon ya da bölgesel lenf nodları da aspire edilebilir. Kist duvarının ince iğne aspirasyon biyopsisi de ek sitopatolojik materyal sağlar.

Ayrıca EUS-İİAB ile alınan örnek analiz için gönderilmeden önce "string sign" bakılmalıdır. "String sign": 1 saniyede en az 1 cm uzanan kist sıvısı olarak tanımlanır. Bu işlem ya iğne ucundan kist sıvısı ile ya da baş ve işaret parmağı arasına kist sıvısı konulup parmakların ayrılması ile yapılır. "String sign" müsinöz kistler için son derece spesifiktir (% 95) [84]. **Tablo 6**'da çeşitli çalışmalarda [84-89], İİAB ile elde edilebilen parametrelerin duyarlılık ve özgüllükleri genel olarak özetlenmiştir.

Tablo 6: EUS-İİAB ile edilebilen parametrelerin duyarlılık ve özgüllükleri

Kist sıvısı parametreleri	Testin özelliği	Yorum
String sign	%95 Özgüllük %94 Pozitif Prediktif Değer	Müsinöz
Sitoloji	%63 Duyarlılık	Müsinöz ya da Malign
Kist duvar İİAB	%29 artan tanı değeri	Müsinöz ya da Malign
CEA >192 ng/mL	%84 Özgüllük %75 Duyarlılık	Müsinöz
CEA < 5 ng/mL	%95 Özgüllük %50 Duyarlılık	SKN , Psödokist ya da kistik NET
Amilaz < 250 U/L	%98 Özgüllük %44 Duyarlılık	Psödoksit dışlanır
k-ras mutasyonu	%100 Özgüllük %54 Duyarlılık	Müsinöz
k-ras mutasyonu +heterojenite kaybı	%96 Özgüllük %37 Duyarlılık	Malign

2.7.1.1. Sitoloji

Sitopatolojik inceleme için alınan kist sıvısı lamlara yayılmalı, bir kısmı havada kurutulurken, diğer kısmı alkolde fikse edildikten sonra incelenmelidir. Sıvının kalan kısmı ise hücre bloğu için kullanılmalı ve immünohistokimyasal inceleme için imkan sağlanmalıdır.

Pankreas kistlerinin tanısında en doğru yöntemlerden biri sitolojidir. Ancak yeterli hücre elde edilememesi nedeniyle tanı sıklıkla zordur ve genel duyarlılığı %50'den düşüktür[90].

Kist sıvısının sitopatolojik değerlendirmesinin, glikojenden zengin veya müsin içeren hücreler bulunmasına göre tanıya olanak vermesiyle birlikte, duyarlılığı düşüktür. Glikojenden zengin küboid hücreler seröz kistadenomalar için anlamlıdır ve atipi içermez; müsin içeren kolumnar hücreler ise MKN ve İPMN için anlamlıdır ve değişen oranlarda atipi gözlenir. Müsinöz neoplazilerin %35'inden fazlasında müsin bulunmaktadır. Glikojen içeren hücreler ise SKN'lerin %10'undan fazlasında bulunmaktadır [50, 91-93].

İncelemede makrofaj, histiyosit ve nötrofil hakimiyeti psödokiste işaret eder [50]. SPPN'de ise miksoid stroma ve dallı görünüm izlenir. Sitopatoloji, SPPN'lerin %75'inde diagnostiktir [94].

2.7.1.2. Biyokimyasal Analiz ve Tümör Belirteçleri

Sitopatolojinin kısıtlı duyarlılığı olması nedeni ile tanıya destek olması için kist sıvısı amilaz, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen 19-9 (CA-19-9) gibi tümör belirteçleri açısından analiz edilebilir. Ancak biyokimyasal analizlerin duyarlılık ve seçiciliklerinin bildirilen geniş aralığı nedeni ile yorum yapmak zorlaşmaktadır [3, 92, 95-97].

2.7.1.3. Amilaz

Psödokist ve ana kanal İPMN'de amilaz düzeyi yüksektir bu nedenle bu iki kistik lezyon arasında ayırımı tek başına yapması mümkün değildir. Amilaz ayrıca Pankreatit öyküsü varlığında psödokist tanısını konfirme etmede faydalıdır. Kist amilaz düzeyi ≤ 250 uI/L eşik değeri alındığında; SKN, MKN ve müsinöz kistik adenokanseri ayırt etmede duyarlılık %44, seçicilik ise %98 olarak bildirilmiştir[28, 98].

2.7.1.4. Tümör Belirteçleri

Pankreatik kist sıvısı, epitelden sekrete edilen CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4, CA 125 gibi glikoproteinler içerebilir. Bunlardan pratikte en fazla kullanılanı ve faydalı olanı

CEA'dır. Yüksek CEA, müsinöz kistleri non-müsinöz olanlardan ayırır ancak benign-malign ayırımı yapamaz. Müsinöz-nonmüsinöz ayırımında CEA için gerçek kestirim değeri bilinmiyor. Prospektif bir çalışmada müsinöz kistler için kestirim değeri 192 ng/ml olarak alındığında %79 doğrulukla ayırım yaptığı gösterilmiş ve duyarlılığı % 73, özgüllüğü %84 saptanmıştır [3, 85]. Başka bir çalışmada 5 ng/ml kestirim değerinin non-müsinöz kistler için %95 özgüllükte, 800 ng/ml kestirim değerinin müsinöz kistler için %98 özgüllükte olduğu gösterilmiştir [85]. Yüksek CEA seviyesi kistin müsinöz olduğuna işaret eder. Malign neoplaziler en yüksek CEA seviyesine sahip olma eğiliminde olmakla birlikte yüksek CEA seviyesi ile malignite arasında direkt bir ilişki bildirilememiştir [85, 99].

Pankres kistlerinin sınıflandırılmasında yol gösterici olabilecek diğer bir gösterge olan CA-19.9 ise CEA kadar değerli değildir. 37 U/ml'den düşük değerlerin benign lezyonları düşündürebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır [90].

Üzerinde çalışılan bir diğer gösterge de CA-72.4'dir. Bir çalışmada CA-72.4 >40 U/ml kestirim değeri alındığında %63 duyarlılık ve %98 özgüllük ile müsinöz kistleri ve kist adenokarsinomları psödokistlerden ayırabileceğini saptanmıştır [100].

Kromogranin A; nöroendokrin sistem veya bazı kanser hücreleri tarafından salgılanan prehormondur. Anjiogenezis, inflamasyon ve doku tamirinde önemli işlevleri olduğu gösterilmiştir. Serum düzeyleri pankreasın nöroendokrin tümörlerinde belirteç olarak kullanılmaktadır [101]. PKL'ın ayırıcı tanısında kist sıvısında kromogranin A düzeyi ölçüm araştırmaları devam etmekte olup; yapılan bir çalışmada: ne kistik nöroendokrin tümörlerin ne de diğer PKL'ın ayırıcı tanısında yararlı olmadığı gösterilmiştir[102].

2.7.1.5. Moleküler Analiz

Preoperatif tanı; radyoloji, kist sıvısı analizi ve/veya sitolojiyi içine alan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Buna rağmen bir kısım hastada benign-malign ayırımı yapılamamaktadır. Bu nedenle, mevcut multidisipliner yaklaşıma moleküler analiz sağlayan testlerin eklenmesi kistlerin büyük bir kısmının oluşturan malign, benign müsinöz ve benign non-müsinöz kistler için duyarlılık ve özgüllüğü arttırmaktadır. Bu amaçla kist sıvısından mutasyon analizi ve DNA ölçümleri yapılabilmektedir [103]. Bunlardan bazıları: onkogenler (BRAF, CTNNB1, GNAS, KRAS, NRAS ve PIK3CA) deki mutasyonlar, tümör süpresör genlerin (CDK2NA, RNF43, SMAD4, TP53 ve vHL) analizi , kromozomlarda heterojenite kaybı ve anöploididir [104].

Müsinöz kistlerde pankreas kanseri gelişiminde rol alan bazı histolojik ve moleküler benzerlikler mevcuttur. Bunların bazıları: k-ras mutasyonu, p53 aşırı ekspresyonu, p16 kaybı ve SMAD4'tür [88].

Güncel çalışmalarda, kist sıvısı tümör belirteçleri ile moleküler çalışmaların kombinasyonu kistlerin tiplendirilmesine ve rezeksiyon gerekliliği açısından değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Müsinöz ve non-müsinöz kistleri ayırt etmek için CEA'ya ek olarak moleküler DNA analizinin malignite tahminindeki rolünün araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada; CEA >148 ng/mL olanlarda KRAS mutasyonu eklendiğinde müsinöz kistlerin tanısı konusundaki duyarlılığı % 70 civarından % 84'e yükselttiği ve özgüllüğü yaklaşık % 67 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada KRAS mutasyonu varlığı, müsinöz kistlerde % 96 oranında spesifiteye sahiptir [88]. Yapılan başka çalışmalarda da KRAS mutasyonu müsinöz kistlerin tanısında yüksek spesifiteye sahiptir (%93-100), ancak genel olarak sensitivitesi düşüktür (%11-57) [105]. GNAS mutasyonu PKN arasında özellikle İPMN'lerde saptanmakta olup İPMN için oldukça spesifik görünmekle birlikte displazi derecesi veya karsinoma ile ilişkisi bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada GNAS mutasyon varlığı IPMN tanısı için %76 duyarlılık ve %97 özgüllükte saptanmıştır [104]. Başka bir çalışmada da KRAS ve GNAS mutasyonlarının birlikteliği IPMN tanısı için %84 duyarlılık ve %98 özgüllük göstermiştir [106].

Kist sıvısı sitokinleri, klinik olarak ilgili diğer biyolojik belirteçlerdir. Sitokinler; bağışıklık yanıtı (inflamasyonu) düzenleyen sinyal ve haberleşme proteinleridir. Kronik pankreatitte displazi ve adenokarsinom riski artmış olduğu bilindiğinden kronik inflamasyonun fizyopatolojisine dayanarak, kronik pankreatit zeminde gelişen kistik lezyonlardan alınan sıvı örneklerinde spesifik lenfosit ve sitokinlerin malignite için bir belirteç olabileceği üzerinde çalışılmaktadır [107]. Bunlar: İnterlökin 1 β (IL-1 β), Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), Eotaksin, Hepatosit büyüme faktörüdür. Ancak bu konuda validasyona ve daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır[108].

Kist sıvısından analiz edilebilen bir diğer moleküler analiz de mikro RNA'lardır. Mikro RNA'lar; küçük, protein kodlamayan RNA molekülleridir. Bir ya da birden fazla hedef geni baskılayarak gelişim, farklılaşma, çoğalma, hücre ölümü gibi süreçlerde rol oynar, protein kodlayan genlerin eksonik ve intronik bölgelerinde ve genler arası bölgelerde bulunabilirler. Mikro RNA'ların ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler pankreas adenokarsinomu dahil bir

çok malignite de tanı ve prognoz ile korele bulunmuştur [109, 110]. Kist sıvısı analizlerinde yapılan mikro RNA çalışmaları malign-benign kist ayrımında yararlı olabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada müsinöz kistler ile non-müsinöz kist ayrımında mikro RNA-21'in %80 duyarlılık ve %76 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [111].

Kist sıvısında genetik incelemeler yapmanın dezavantajı tetkikin çok pahalı olmasıdır. Bu nedenle DNA analizinin rutinde yapılması önerilmemektedir. Ancak sitopatoloji ve CEA ölçümünün müsinöz neoplazi ayrımında yetersiz olduğu ve cerrahi rezeksiyon endikasyonu net olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir.

2.7.2. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu ve Fırçalama

Bu yöntemin epitel hücrelerini ve intrasellüler müsinini göstermede başarı oranı yüksektir. Bu işlem için özel üretilmiş fırçalar vardır (Echobrush, Cook). Fırçalama için kistin çapı en az 2 cm olmalıdır. İşlem sırasında 19 Gy iğne kullanılması nedeniyle boyun, gövde ve kuyruk yerleşimli kistler tercih edilmektedir. Pankreas başı ve uncinat process'te kullanımı iğne sert olduğu için sınırlıdır. Kist veya mural nodule fırça ile 4-6 kez dokunmak yeterlidir. İntrasellüler müsin varlığını göstermede tek başına EUS-İİAB ile sitopatolojinin başarısı %23 iken; EUS-İİAB'ne ilave fırçalamanın başarısı %62 olarak gösterilmiştir [112-114].

2.7.3. Kontrastlı EUS

Kontrastlı EUS: damar yolundan hastaya kontrast madde verilerek pankreasın EUS ile değerlendirilmesi işlemidir. Kontrastlı EUS, pankreasın solid tümörlerinin ayırıcı tanısında yararlı iken PKL'lerin değerlendirilmesinde sınırlı deneyime sahiptir. İlk çalışmalar İPMN olgularında vasküleritenin değerlendirilmesi ile mural nodül ile mukus topacının ayrımında yararlı olabileceği göstermiştir [115]. Yapılan diğer çalışmalarda özellikle psödokistleri diğer kistik lezyonlardan ve kistik neoplazilerden ayrımında yararlı olabildiği ancak SKN ile MKN arasındaki ayrımda yararlı olmadığına dair veriler mevcut olup bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [116, 117].

2.7.4. Konfokal Lazer Endomikroskopi

Konfokal lazer endomikroskopi (cellvizio): Lazer destekli canlı doku histopatolojisini mikroskobik olarak görüntüleme yöntemidir. EUS eşliğinde kist içerisine 19 G iğne içerisinden miniprob ile girilerek inceleme yapılır. Aynı zamanda damarlanmayı ve doku yapılarını tanımlamak için damar yolundan floresanlı kontrast madde kullanılır [103]. Yapılan kısıtlı

çalışmalardan birinde cellvizio yöntemi ile; neoplastik kistik lezyonlarla ilişkili epitelyal villöz yapılar %59 duyarlılık, %100 özgüllük ve % 100 PPD ile gösterilmiştir [118]. Bu yöntem ile kistik lezyonların in vivo histopatolojik sınıflandırmaları yapılan çalışmalarda sürmektedir [119-122].

2.7.5. Komplikasyonlar

EUS-İİA komplikasyonlarının en sık görüleni %2-3 oranla akut pankreatittir [123]. Kist içine kanama [3, 65] ve enfeksiyon [92, 123, 124] < %1 oranla daha nadir görülen komplikasyonlardır. Enfeksiyon profilaksisi amacıyla kistik lezyonların EUS-İİAB'si sırasında ve işlem sonrasında 3-5 gün süreyle florokinolon gibi bir ampirik antibiyotik tedavisi verilmesi en çok kabul gören görüştür.

2.8. Pankreas kistik lezyonlarının yönetiminde kılavuzlar

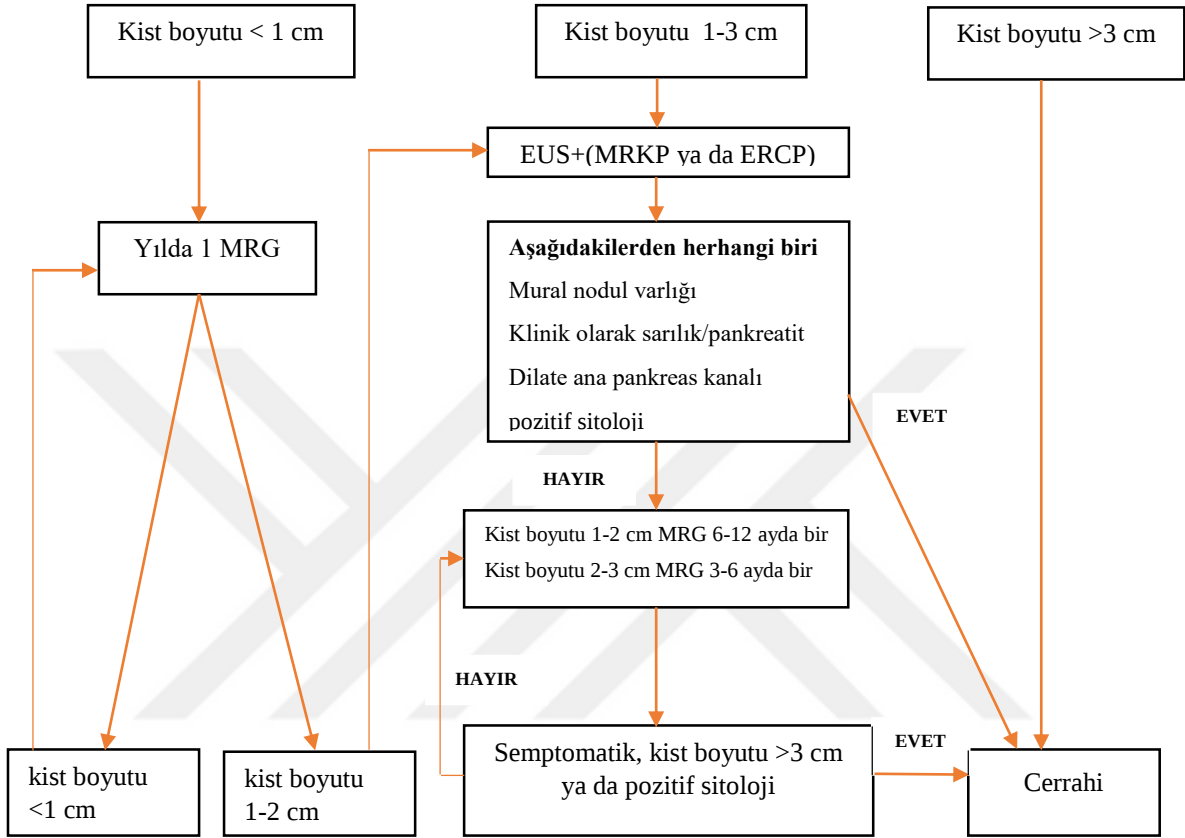
Pankreasın kistik lezyonlarında maligniteyi gösteren güvenilir görüntüleme ve biyolojik belirteçlerin olmaması, klinisyene yol gösterici kılavuzların geliştirilmesine neden olmuştur [35, 42, 125, 126]. Kılavuzlar; klinik olarak sarılık veya pankreatit varlığı, görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen kist boyutu, ana pankreas kanal genişliği, mural nodul ya da solid komponent varlığı, kist sıvısı elde edilmiş ise sıvı analizi ve sitolojik bulgular gibi verileri kullanır. Pratikte bu kılavuzlar; klinisyeni kistik lezyonlara sahip hastaların, takibe alınmasını veya cerrahi müdahaleye yönlendirmesini amaçlar. Takiplerde gözetim açısından kiste yönelik görüntüleme yönteminin seçimi, takip aralığı veya takipten çıkarılması açısından da önerilerde bulunur.

2.8.1. Sendai Kılavuzu

2006 yılında Japonya'nın Sendai kentinde Pankreas uzmanlarının ortak görüşüyle yayınlanan bu kılavuzda; pankreasın müsinöz kistik lezyonları (MKN ve IPMN) için öneriler bulunmaktadır. MKN ya da pankreas ana kanal genişliği 5-9 mm olup Ana kanal IPMN veya mix tip IPMN düşünülen olguların cerrahi rezeksiyona yönlendirilmesini önerir.

Yan dal IPMN düşünülen olguların ise kist boyutu 3 cm ve üzeri boyutlarda ise cerrahi rezeksiyon; kist boyutu 1 cm ve altında ise yılda bir kez MRG ile, kist boyutu 1-2 cm ise 6-12 ayda bir MRG ile, kist boyutu 2-3 cm ise 3-6 ayda bir MRG ile takip edilmesini önerir. Kist boyutu 1-3 cm arasında olup kist içinde mural nodül varlığı, kist nedenli sarılık veya pankreatit gibi klinik durumun varlığı, ana pankreatik kanal genişliğinin 6 mm üzerinde olması ya da

malignite açısından anlamlı sitolojinin varlığından her hangi biri olması durumunda cerrahi rezeksiyona yönlendirilmesini önermektedir [35] (Şekil 14).



Şekil 14: Sendai kılavuzuna göre yan dal IPMN yönetimi

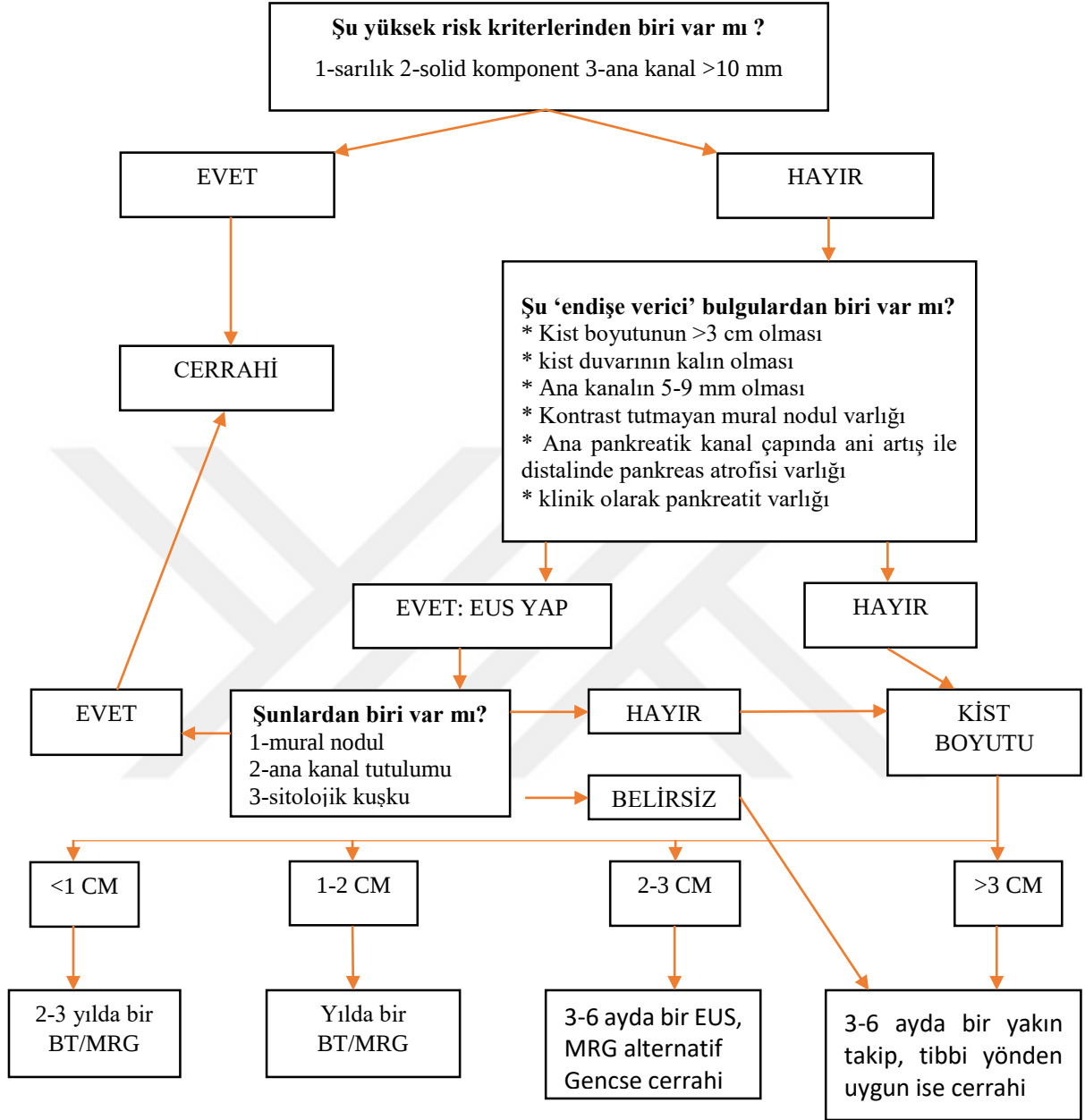
2.8.2. Fukuoka kılavuzu

2012 yılında Sendai kılavuzunun revizyonu şeklinde yayınlanan bu kılavuz yine aynı şekilde pankreasın müsinöz kistik lezyonları (MKN ve IPMN) için önerilerde bulunur. Sendai kılavuzu önerilerine göre; cerrahi rezeksiyon materyali patolojisinde düşük pozitif prediktif değer (%11-52) olmasına bağlı gereksiz cerrahi rezeksiyon sonucu artmış mortalite ve morbiditenin olması, yan dal IPMN için önerilen mural nodül görülmeden 3 cm ve üzeri lezyonların boyut olarak cerrahi rezeksiyonu kararını belirleyemeyeceğinin gösterilmesi [127], kılavuzun revizyonun gerekli kılmasıdır.

Fukuoka kılavuzu; aynı şekilde MKN düşünölen olguların hepsinin cerrahi rezeksiyona yönlendirilmesini önerir. Diğer yandan yan dal IPMN ve diğer sınıflandırılmayan müsinöz kistik lezyonlar ile ilgili önerilerini genişletmiştir.

Kılavuz; yan dal IPMN leri: >1 cm den büyük kistlerin tamamına BT veya MRG/MRKP görüntölenmesi neticesinde malignite için ‘‘yüksek riskli grup’’ ve ‘‘endişe verici grup’’ olarak 2’ye ayırır. Tıkanma sarılığı olması, ana kanalın >10 mm genişlemiş olması, kontrast ile enhancement veren solid komponent varlığından herhangi birinin olması ‘‘yüksek riskli grup’’ olarak tanımlar ve bu hastaların tıbbi yönden uygun olanlarına cerrahi rezeksiyon önerilir. Yüksek riskli gruba EUS ile değerlendirme yapılmayabilir ancak beraberinde EUS yapılması kistin değerlendirilmesi ve İİAB olanağı ile kist sıvı analizi /sitolojik bulgu sağlama açısından tanıyı güçlendirmesi bakımından ek bilgi sağlayabilir. Kist boyutunun >3 cm olması, kist duvarının kalın olması, ana kanalın 5-9 mm olması, kontrast tutmayan mural nodul varlığı, ana pankreatik kanal çapında ani artış ve distalinde pankreas atrofisi varlığından herhangi birinin olması ve klinik olarak pankreatit varlığı ‘‘endişe verici grup’’ olarak tanımlanır. ‘‘Endişe verici olan’’ grupta olanlara EUS yapılmasını önerir. Eğer EUS ile mural nodul varlığı, ana kanal tutulumu veya İİAB de malignite için şüpheli bulgulardan herhangi biri elde edilmesi halinde cerrahi rezeksiyon önerilir. Ana kanal İPMN de ise; malignite/invaziv kanser gelişim oranının yüksek olması nedeniyle tüm hastalara cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Bununla birlikte ana kanal genişliğinin 5-9 mm olması yan dal IPMN de olduğu gibi ‘‘endişe verici grup’’ olarak düşünölüp yakın takip şartıyla hemen cerrahi rezeksiyon yapılmayabilir.

Takip açısından; ‘‘yüksek riskli grup’’ ve ‘‘endişe verici grup’’ olmayanlarda kist boyutu 1 cm’nin altında ise 2-3 yılda bir BT veya MRG ile, kist boyutu 1-2 cm arasında ise yılda bir BT veya MRG ile 2 yıl takipte boyut sabit ise görüntöleme aralığı uzatılabilir, kist boyutu 2-3 cm arasında ise 3-6 ayda bir EUS ile değerlendirme takiplerde boyut sabit kalması halinde EUS veya alternatif olarak MRG ile görüntöleme aralığı uzatılabilir. Kist boyutu 3 cm.den büyük ise 3-6 ayda bir MRG ve EUS ile yakın takip önerilir. Ek olarak kist boyutu 2-3 cm arasında olup uzun takip süresi düşünölüyorsa ve kist boyutu 3 cm üzeri olan hastalarda tıbbi yönden uygun olanlara cerrahi rezeksiyona yönlendirilmenin de değerlendirilmesini önermektedir [42]. **Şekil 15**’de Fukuoka kılavuzu özetlenmiştir.



Şekil 15: Fukuoka kılavuzunun özeti

2.8.3. European Experts Consensus Bildirimi

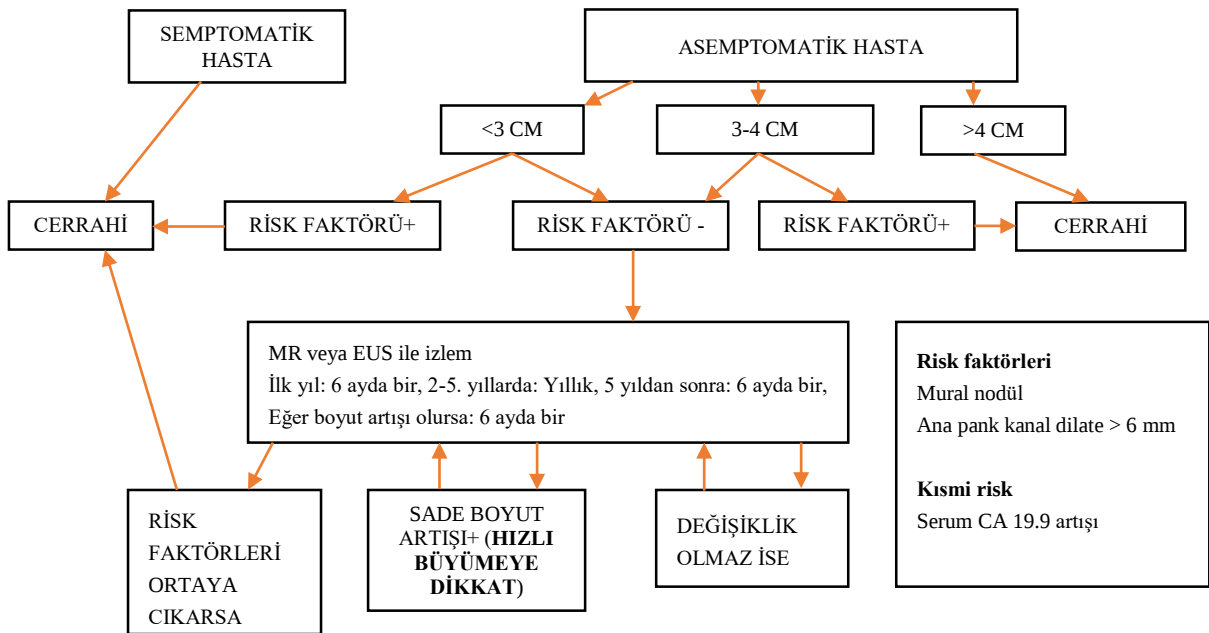
European Experts Consensus Bildirimi; 2013 yılında Avrupa da pankreas uzmanları tarafından yayınlanmış olup Fukuoka kılavuzuna çok benzerdir [125]. Farklı olarak pankreasın kistik neoplazilerinin dördü (SKN, MKN, İPMN, SPPN) içinde önerilerde bulunur.

Bildiri; SKN düşünülen olgulara cerrahi rezeksiyon önermez iken MKN, Ana kanal İPMN ve SPPN için cerrahi rezeksiyon önermektedir. Ek olarak ana kanal İPMN ve SPPN’lerde cerrahi rezeksiyon sonrası olguların nüks açısından takip edilmesini önermektedir.

Yan dal İPMN lerde sınır değer olarak 4 cm alınmakta olup; olgular asemptomatik dahi olsa 4 cm ve üzeri ise cerrahi rezeksiyon, 4 cm altında olanlara: semptom varlığı, mural nodul varlığı veya görüntülemelerde ana pankreatik kanalın 6 mm üzerinde olan durumların herhangi birinin olması halinde cerrahi rezeksiyon, eğer bunlardan hiçbiri yok ise takip önermektedir.

Kist boyutu yılda 2 mm’den fazla büyüme gösteriyorsa, serum CA 19-9 düzey takibinin de yararlı olacağını önermektedir.

Takip açısından ilk yıl için her 6 ayda bir MRG veya EUS ile, daha sonra ki 2-5 yıl boyunca yıllık takip, 5 yıl sonra veya kist boyutlarında artış olması halinde takip aralığının 6 ayda bir yapılmasını önermektedir [125]. **Şekil 16**’da European Experts Consensus Bildirimi özetlenmiştir.



Şekil 16: European Experts Consensus Bildirimi’nin özeti

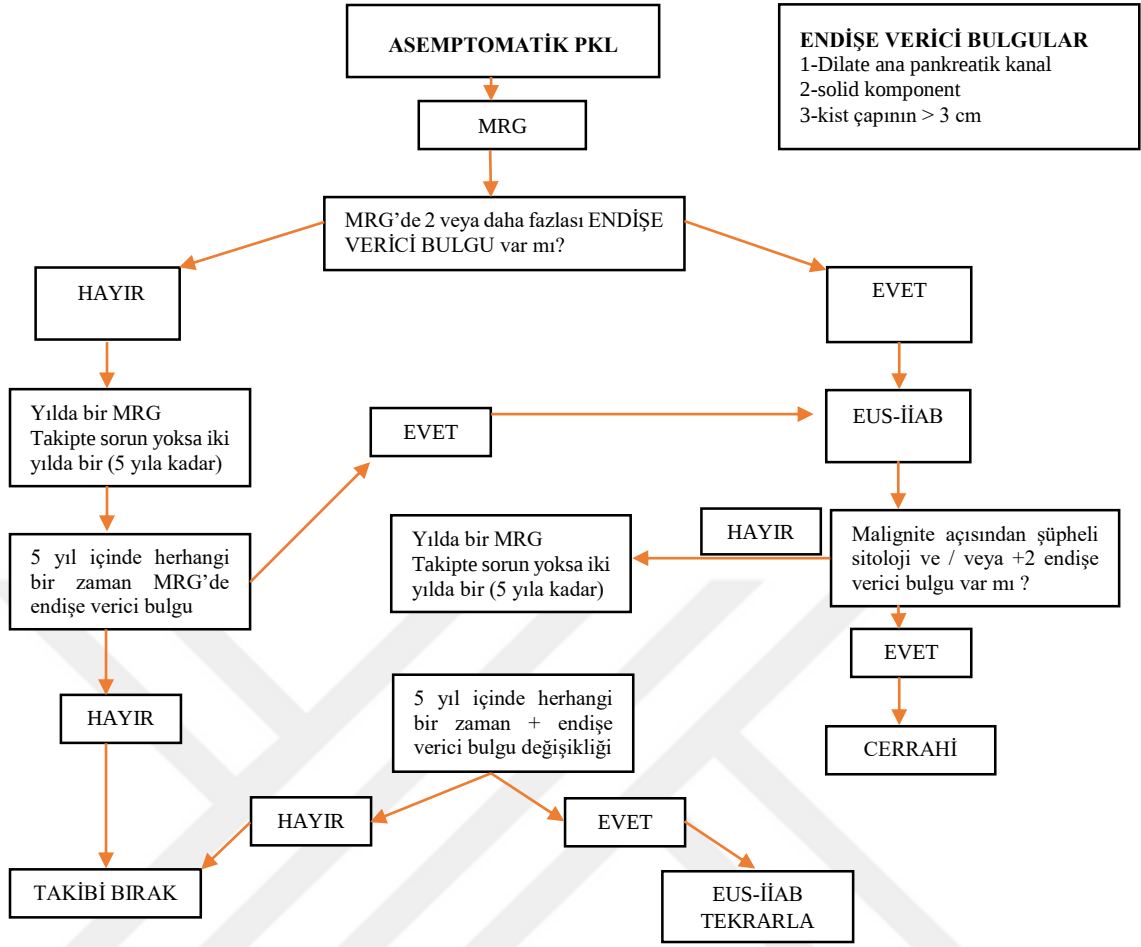
2.8.4. Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzu

Pankreas kistik lezyonlarının klinik önemi ve tanıdaki zorluk nedeniyle Amerikan Gastroenteroloji Birliği asemptomatik pankreas kistik lezyonlarının yönetimi için önerilerini sunduğu kılavuzu 2015 yılında yayınlamıştır [126, 128]. Kılavuz önerileri asemptomatik pankreas kistleri için olup; SPPN, kistik dejenerasyon içeren nöroendokrin tümör, kistik dejenerasyon içeren adenokarsinom ve ana kanal İPMN ler için öneride bulunmamıştır.

Kılavuz; radyolojik görüntülemelerde (MRG gibi) kist boyutunun 3 cm ve üzeri olması, ana pankreatik kanalın geniş olması veya solid komponent varlığından herhangi ikisi olması halinde kistlerin ileri inceleme için EUS/EUS-İİAB yapılmasını önerir. EUS/EUS-İİAB ile değerlendirmede malignite açısından şüpheli sitoloji, ana kanal genişliği ve solid nodul'den herhangi biri yok ise olguların takibe alınmasını önerir.

Kist boyutu 3 cm altında olan olguların, radyolojik görüntülemelerde solid komponent varlığı olmaması, pankreas ana kanalda genişleme olmaması durumunda ya da EUS/EUS-İİAB takibi olup EUS/EUS-İİAB'de malignite açısından şüpheli sitolojik bulgular, pankreas ana kanalda genişleme veya solid nodül'den herhangi biri yok ise başlangıçta yılda bir sonraki dönemlerde iki yılda bir MRG ile takibin yapılmasını önermektedir. Kılavuz ayrıca olguların MRG ile takiplerde kist boyutunun 3 cm üzerinde olması, pankreatik kanalda genişleme görülmesi veya solid komponent varlığından herhangi birinin görülmesi halinde EUS/EUS-İİAB değerlendirme önermektedir. 5 yıl takip süresinde kist bulguları stabil ise olguların takipten çıkarılabileceği önerilmektedir.

Ek olarak kılavuz pankreas kistik lezyon nedenli cerrahi rezeksiyon olan ve patolojisinde invaziv kanser ya da displazi saptanan kistik neoplazilerin postoperatif her iki yılda bir MRG ile takip edilmesini önermektedir [128]. **Şekil 17'**de Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzu özetlenmiştir.



Şekil 17: Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzu özeti

2.8.5. Kılavuzların karşılaştırılması

Sendai kılavuzu yayınlandıktan sonra yapılan validasyon çalışmaları; yüksek NPD'e (%75-100) (örneğin; neoplastik kistlerin çoğu tespit edilmekte) ancak nispeten düşük PPD'e (%11-52) (örneğin; neoplastik kist olmayıp gereksiz cerrahi rezeksiyon yapılan olgular) sahipti [129-134]. Gereksiz cerrahi rezeksiyon yapılan olguların azaltılması umuduyla yayınlanan Fukuoka kılavuzunun validasyonunda da yüksek NPD (%82-100) saptanırken PPD(%27-62)'de önemli düzeyde artma olmamıştır [135-142].

Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzu nispeten yeni yayınlanması nedeniyle kısıtlı sayıda yapılmış validasyon çalışmaları bulunmaktadır. Pankreas kistik lezyon nedeni EUS/EUS-İİAB yapılan 225 hastanın dahil edildiği bir çalışmada bu kılavuzun önerileri uygulandığında; PPD %57, NPD %82 olarak bulunmuştur. Kılavuz önerileri; kistik

nöroendokrin tümörler dahil tüm neoplastik kist olgularının %38'ini ve yüksek dereceli displazili ya da adenokarsinomlu IPMN olgularının %45'ini belirleyemeyecektir. Hastaların %43'ü gereksiz cerrahi rezeksiyon yapılacaktır [143].

Validasyon çalışmaları yorumlanırken; pankreas kistik lezyon nedenli cerrahi rezeksiyon yapılan (tüm pankreas kistine sahip hastalar arasında azınlık sayılabilecek en önemli grup olmasına rağmen) hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği unutulmamalıdır.

2.8.6. Gelecekteki kılavuz önerileri

Pankreas kistik lezyonlarına yönelik tanı, tedavi, yönetim açısından üstün bir gayret gösterilmesine rağmen mevcut kılavuzların yetersiz olduğu açıktır. Bunun başlıca nedenleri; güvenilir görüntüleme yönteminin (BT/MRG/EUS) eksikliği ve yüksek ya da düşük riskli hastaları belirleyecek kist analizinin yapılamamasıdır. Mural nodül varlığının saptanması ve IPMN'lerin değerlendirilmesi için kontrastlı EUS, pankreatoskopi ve diğer gelişmiş görüntüleme teknolojilerinin birleştirilmesi gelecekteki kılavuzlarda zorunlu olabilir [116, 142, 144, 145]. Bu nedenle, pankreas kistik lezyonlarının değerlendirilmesi ve takiplerinde EUS'un rolünün daha iyi tanımlanması gereklidir. EUS; radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre invaziv ve kullanıcı gözlemine bağlı değerlendirme yapmasına rağmen, düşük riskli hasta grubunda radyolojik görüntülemenin tespit edemediği mural nodül varlığını %28 kadar daha iyi saptayarak halen pankreasın kistik lezyonları için üstün görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmektedir [146-151]. Kist sıvı analizlerinde; özellikle müsinöz lezyonların daha doğru teşhis edilebilmesi için yeni moleküler ve biyobelirteçlerin keşfedilmesi, gelecekteki kılavuzlarda yer alacaktır [142, 152]. Benzer şekilde; premalign pankreas kistlerinin tedavisinde EUS eşliğinde kist içine alkol enjeksiyonu ve alkolle birlikte paklitaksel enjeksiyonu yapılan kist ablasyon yöntemi, hastaların uzun dönemdeki sonuçlarının yararlı bulunması halinde kılavuzlarda yer alacağı düşünülmektedir [153, 154].

2.9. Pankreas kistik lezyonlarda tedavi seçenekleri

2.9.1. Psödokistlerde tedavi

Pankreatik psödokistlerin tedavisinde uygulanacak tedavi yöntemi kistin yerleşimi, boyutu, altta yatan etyolojik neden ve ekibin deneyimi göz önüne alınarak belirlenmelidir. Endoskopik, perkütan ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.

Endoskopik tedavide amaç psödokist ile GİS lümeni arasında bağlantı oluşturmaktır. Transpapiller ve transmural olarak iki yolla yapılabilir. Psödokist ile pankreatik kanal arasında bağlantı varsa veya pankreatik kanalın proksimalinde taş ve ya striktür nedeniyle tıkanıklık oluşmuşsa transpapiller yolla pankreatik kanala kılavuz tel üzerinden stent yerleştirilebilir. Kuyruk yerleşimli kistlerde başarı şansı düşüktür. Psödokist içeriği heterojen ise, nekroz ve ya debris içeriyorsa ve ya pankreatik apse şüphesi varsa nazokistik kateter yerleştirilerek kistin aspirasyonu ve irrigasyonu sağlanabilir [155]. Psödokist mide veya duodenum duvarına dıştan bası oluşturuyorsa transmural drenaj yapılabilir. Endoskopik olarak mide veya duodenum duvarında dıştan bası görülebilmelidir. Drenaj için en uygun yer belirlenerek ponksiyon yapılır. Kist içeriği aspire edilir ve kılavuz tel gönderilir. Ardından insizyon yapılır ve balon veya pig tail kateter kılavuz tel üzerinden kist içine yerleştirilir (kistogastrostomi veya kistoduodenostomi) [156]. Endoskopik drenajda başarı oranı %65-81, nüks oranı %6-23 ve komplikasyon oranı %5-19 arasında değişmektedir [157].

Perkütan drenaj, USG ve BT eşliğinde sadece aspirasyon veya stent yerleştirme şeklinde yapılabilir. Semptomatik, olgunlaşmamış ve infekte kistlerde uygulanabilir. Cerrahi tedaviye alternatiftir ve kistin olgunlaşmasını beklemek gerekmez. Perkütan drenaj transperitoneal, retroperitoneal, transgastrik, transhepatik ve transduodenal yolla yapılabilir. Psödokist ile pankreatik kanal arasında bağlantı olmayan akut psödokistlerde en iyi sonuç elde edilir[158].

Cerrahi tedavi seçenekleri internal drenaj, eksternal drenaj ve psödokist eksizyonudur. Komplike olmamış olgunlaşmış kistlerde internal drenaj uygun yöntemdir. Mide arka duvarına direkt olarak komşu olan kistlerde kistogastrostomi yapılır. Pankreas başı ve uncinat proçeste yerleşmiş küçük (<4 cm) kistlerde kistoduodenostomi uygun seçimdir. Diğer kistlerde (15 cm'den büyük kistler dahil) kistojejunostomi yapılabilir [159]. Dalak koruyucu parsiyel distal pankreatektomi, Whipple ameliyatı, Beger ameliyatı, Frey prosedürü; psödokist eksizyonu için uygulanan girişimlerdir. İnfekte olgunlaşmamış kistlerde ve rüptüre olmuş kistlerde eksternal drenaj yapılması gerekir. Laparoskopik kistogastrostomi ve kistojejunostomi ile kist drenajı

düşük morbidite ile yapılabilir. Ancak, bu konuda deneyimler sınırlıdır ve uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir [160].

2.9.2. Neoplastik pankreas kistlerinde cerrahi tedavi yöntemleri

Pankreasın kistik neoplazmlarının tedavisi tiplere hatta subtiplere göre belirgin ölçüde değişiklik gösterir. Fakat en önemli konu müsinöz kistik neoplazmin latent malign transformasyon eğiliminin belirgin olması nedeniyle rezeke edilmelerinin gerekliliğidir.

SKN'ler genelde benign bir seyir izlemeleri nedeniyle ve pankreastaki rezeksiyonların yüksek operatif mortalite ve morbidite oranları gözetilerek tarihi süreç içerisinde hastaların gözlemine dayalı bir yaklaşım belirmiştir [161]. Bazı çalışmalarda; yaşı ileri hastalarda asemptomatik, benign görünümlü SKN'lerin dışında tüm seröz kistik neoplazmlar için küratif rezeksiyon yönünde daha agresif bir yaklaşımı savunmaktadır [161, 162]. Önemli komorbiditeleri olan hastalarda bilhassa pankreas başındaki asemptomatik lezyonlarla ilişkili tedavi halen tartışmalıdır. Bu lezyonların benign SKN'ler olduğu güvenle ortaya konuyorsa söz konusu lezyonların yavaş progresyon gösterdiği dikkate alınarak asemptomatik hastalarda agresif olmayan yaklaşım tercih edilir. Fakat cerrah ve hasta tarafından MCN'lerin yanlışlıkla SKN olarak değerlendirilebileceği unutulmamalıdır.

Cerrahların çoğu MKN'ler için proksimal yada distal yerleşimli olsun latent malignite riski nedeniyle rezeke edilmesini savunur [163]. MKN'lerde standart anatomik parsiyel pankreatektomiler (Pankreatikoduedonektomi, Distal pankreatektomi) önerilir. Hastaların çoğunda splenektomi ile yapılan bir distal pankreatektomi iyi seçenek olabilir. Pankreas baş kısmında yerleşen tümörlerde enükleasyon, duodenum koruyucu pankreatektomi, teorik olarak uygulanabilir ancak invaziv karsinom varlığını ekarte etmek preoperatif ve peroperatif dönemde zordur[164]. Enükleasyon sonrası kistin başka bir uzantısının pankreas içinde kalma ihtimali, işlem sonrası pankreatik fistül, psödokist ve pankreatit sık karşılaşılan morbiditeler olması nedeniyle genellikle önerilmez [165]. MKN' lerde pankreas komşuluğunda lenf nodlarının disseksiyonun faydası yoktur. İnvaziv karsinom yönünde şüphe olsa bile lenfadenektomi önerilmez çünkü MKN' lerin lenf nodu metastazı nadir gözlenir [165].

IPMN'ler daha büyük bir latent malignite riski taşıdıklarından pek çok pankreas cerrahi rezeksiyonu zorunlu görmektedir. IPMN'lerde rezeksiyonun amacı tüm adenomatöz ya da malign mukozayı ortadan kaldırmak ve geride kalan pankreas dokusunda nüks şansını en aza indirmektir. Baş ve uncinata process lezyonları için tercihan pilor koruyucu

pancreatikoduodenektomi gövde ve kuyruk lezyonları için distal pankreatektomi yapılabilir. Ameliyat esnasında cerrahi sınır açısından frozen çalışılması önemlidir [166]. Ana duktustaki IPMN'lerin tedavi tercihi daha da karmaşıktır. Eğer yalnız gövde ve kuyrukta duktal dilatasyon varsa cerrahların çoğu distal pankreatektomi ile proksimal pankreasın duktal sınırından frozen çalışmayı savunmaktadırlar. Eğer frozen sonucu negatif olarak rapor edilirse total pankreatektomi desteklenmemektedir. Buna karşın cerrahi sınır pozitif olarak rapor edilirse (invaziv ya da noninvaziv IPMN için) tümörsüz bir cerrahi sınır elde edilinceye kadar pankreas rezeksiyonunda adım adım ilerlemek ve gerekirse total pancreatektomi yapmak tercih edilen bir yöntemdir. Eğer tüm pankreas duktusu dilate ise ve hastalığın en azından pankreasın başında tutulum gösterdiği kabul edilirse Whipple Ameliyatı uygun olup yine distal cerrahi sınırdan frozen çalışılmalıdır. Ana duktusun IPMN'leri için nonanatomik rezeksiyon kontrendikedir. Çünkü bu hastalarda invaziv kanser riski %40'ın üzerindedir[167].

SPPN'lerde en iyi tedavi seçeneği cerrahidir. Küçük ve kapsüllü tümörlerde lokal rezeksiyon veya enükleasyon önerilse de SPPN'lerde önerilen tedavi R0 rezeksiyondur. Tümör boyutu uzak organ metastazı veya lokal invazyon gibi kriterler rezeksiyon kararını etkilememektedir[168, 169].

2.9.3. Neoplastik pankreas kistlerinde endoskopik tedavi yöntemleri

Günümüzde pankreasın kistik lezyonlarına yönelik kabul görmüş endoskopik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda EUS eşliğinde kist içine alkol enjeksiyonu ve alkolle birlikte paklitaksel enjeksiyonu yapılan kist ablasyon yönteminin etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Tedavi mutlaka lezyonun riskine ve tedavi yönteminin etkinliğine, cerrahi risklere göre belirlenmelidir. EUS eşliğinde ablasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların uzun süreli takibini yapacak çalışmalara ihtiyaç vardır [153, 154].

3. MATERYAL VE METOD

Hastalar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi ünitesinde Temmuz 2009-Ağustos 2017 tarihleri arasında pankreas kistik lezyon nedenli değerlendirme amacıyla EUS yapılan ve EUS raporlarında pankreasında kistik lezyon saptanan 306 hasta değerlendirildi. Hastaların; demografik özellikleri; kronik ve akut pankreatit öyküleri; bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık gibi klinik bulgu ve semptomları; laboratuvar (serum Amilaz ve CA 19-9 düzeyleri) verileri; kistlerin radyolojik/EUS görüntü raporları; EUS-İAAB yapılan hastaların kist sıvı biyokimyasal analizleri (Amilaz, CEA, CA 19-9 düzeyleri); sitopatolojik tanıları ve kistik lezyon nedenli cerrahi yapılmış olan hastaların cerrahi operasyon tipi ve cerrahi patoloji sonuçları hastane kayıt sistemi olan Probel ortamında retrospektif olarak analiz edildi.

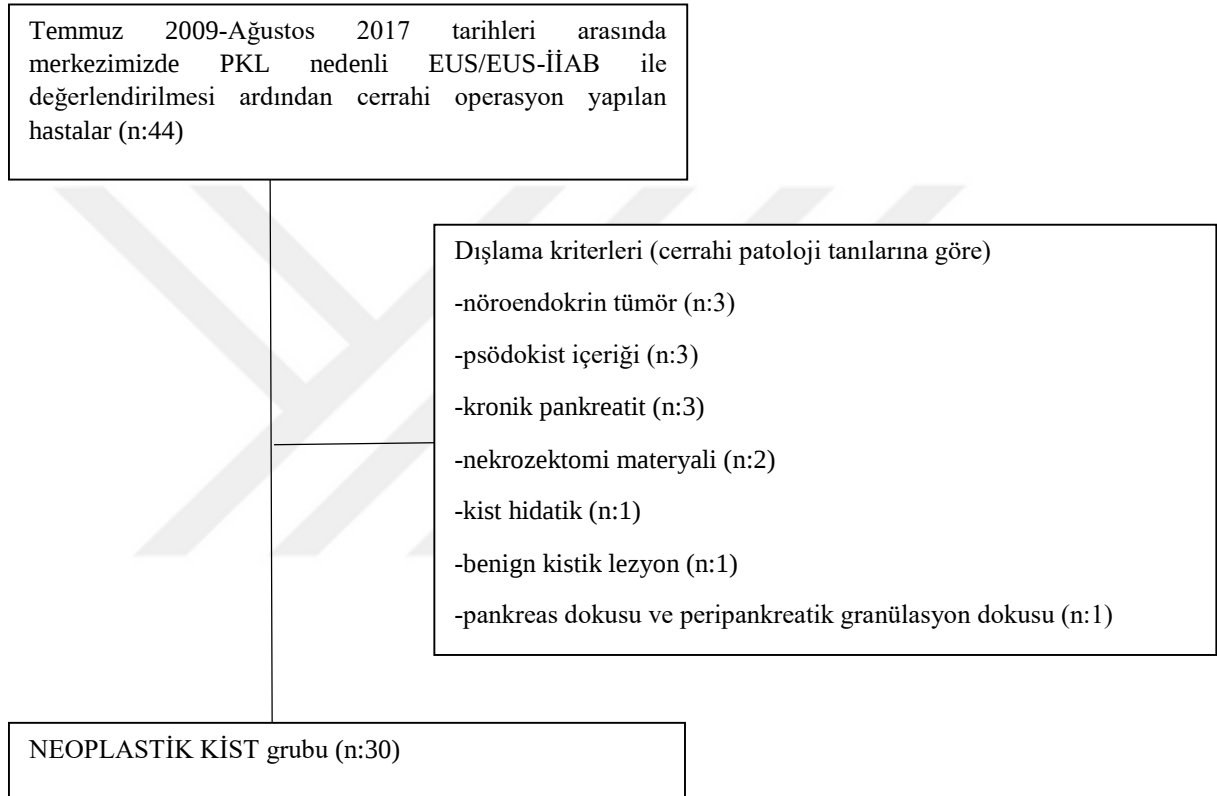
Çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterleri

Merkezimizde; pankreas kistik lezyon nedenli EUS/EUS-İİAB değerlendirilmesi sonrası 44 (%14,3) hasta kist nedenli cerrahi operasyon geçirmişti. Bu hastaların cerrahi patoloji tanıları; 9 hastanın IPMN, 6 hastanın IPMN zeminde ADENOKARSİNOM, 6 hastanın ADENOKARSİNOM, 4 hastanın SPPN, 3 hastanın MKN, 3 hastanın NET, 3 hastanın PSÖDOKİST İÇERİĞİ, 3 hastanın KRONİK PANKREATİT, 2 hastanın SKN, 2 hastanın NEKROZEKTOMİ materyali, 1 hastanın KİST HİDATİK, 1 hastanın BENİGN KİSTİK LEZYON, 1 hastanın PANKREAS DOKUSU VE PERİPANKREATİK GRANÜLASYON DOKUSU idi.

Cerrahi patoloji tanısı: NET, PSÖDOKİST İÇERİĞİ, KRONİK PANKREATİT, NEKROZEKTOMİ, KİST HİDATİK, BENİGN KİSTİK LEZYON ve PANKREAS DOKUSU VE PERİPANKREATİK GRANÜLASYON DOKUSU olan 14 hasta dışlandı.

IPMN, IPMN zemininde ADENOKARSİNOM, ADENOKARSİNOM, MKN, SKN ve SPPN cerrahi patoloji tanıları olan toplam 30 hasta neoplastik kist grubumuzu oluşturdu. (Şekil 18’de neoplastik kist grubu özetlenmiştir)

Pankreas kistik lezyon nedenli EUS/EUS-İİAB değerlendirildikten sonra EUS raporunda ‘psödokist’ tanısı olup öykülerinde son 6 ay içinde akut pankreatit olan toplam 46 hasta psödokist grubumuzu oluşturdu. Psödokist grubu olan hastaların sadece 3’ünde kistik lezyon nedenli cerrahi öykü mevcuttu. Bu 3 hasta neoplastik kist grubunu oluşturmak üzere dışladığımız hastalar içindeydi ve cerrahi patoloji tanıları: 2 hastanın PSÖDOKİST İÇERİĞİ ve 1 hastanın NEKROZEKTOMİ materyali idi.



Şekil 18: neoplastik kist grubu

(PKL: pankreas kistik lezyon, EUS: Endosonografik Ultrasonografi, İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi)

Neoplastik kist grubunda 30 hasta (%39,5), Psödokist grubunda 46 hasta (%60,5) toplam 76 hasta çalışmaya dahil edildi.

Radyolojik görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen hastaların PKL'ye yönelik radyodiagnostik görüntüleme yapılmış olanlarından BT, MRG, MRKP raporları incelendi. BT ve MR'nin kistik lezyonu

tespit etme ve tanısal olarak cerrahi patoloji tanı ile aynı tanıyı ayırt edebilmesi; MRKP'nin kistik lezyonu tespit etme ve kistin pankreatik kanalla olan ilişkisini gösterebilmesi incelendi.

Endosonografik Ultrasonografi

Tüm EUS/EUS-İİAB değerlendirmeleri DEÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji bölümünde bu konuda deneyimli iki Gastroenterolog tarafından yapılmıştır.

İşlem aç karna yapılmış, işlem den bir gece önce saat 22:00'den itibaren hastalara oral yolla gıda almamaları söylenmiştir. EUS öncesi midazolam veya midazolam-propofol-fentanil ile hastalara sedasyon uygulanmış, EUS işlemi sol lateral pozisyonda yapılmıştır.

İşlem için Fujinon EG-530UT lineer ekoendoskop kullanılmıştır. Fujinon EG-530UT lineer ekoendoskop ile EUS değerlendirilmesi, duodenumdan başlanıp mide korpusuna kadar çekilerek pankreasın tüm alanları incelenmiştir. EUS sırasında; akut ve kronik pankreatit bulguları (Rosemont kriterlerine göre (Tablo *)); saptanan lezyonun solid veya kistik oluşu, boyutu, yerleşim yeri, sayısı, morfolojik özellikleri (septasyon, lobulasyon, duvar kalınlığı, mural nodül, kalsifikasyon, pankreas kanalıyla bağlantı, ana kanal genişliği, yan dal genişliği), vasküler yapılar invazyon, lenf bezi varlığı, komşu veya çevre organ metastazı araştırılmıştır.

Tablo 7: Kronik pankreatit tanısında Rosemont kriterleri [170]

EUS kriteri	Kriter
Parankimal değişiklikler	
Akustik gölge veren hiperekoik odak	Major A
Akustik gölge vermeyen hiperekoik odak	Minör
Bal peteği görünümü veren lobülarite	Major B
Bal peteği görünümü olmaksızın lobülarite	Minör
Kistler	Minör
Çizgilenme	Minör
Duktal değişiklikler	
Ana pankreatik kanalda taş	Major A
Duktal irregülarite	Minör
Hiperekoik ana pankreatik kanal kenarı	Minör
Görülebilir yan dallar	Minör
Ana pankreatik kanal dilatasyonu	Minör

Bu kriterlere göre;

Kesin kronik pankreatit	Kronik pankreatit telkin eden durumlar
2 Majör A	1 Majör A + < 3 Minör
1 Majör A + 1 Majör B	1 Majör B + $\geq$ 3 Minör
1 Majör A + $\geq$ 3 Minör	$\geq$ 5 Minör

Endoskopik ultrasonografi eşliğinde kistik lezyondan aspirasyon biyopsi işlemi

Aspirasyon biyopsisi işlemi için Lineer EUS (Fujinon EG-53UT) cihazı kullanılmıştır. İşlem öncesi hastaların trombosit değeri, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı ölçülmüştür. Hastalar koagülopati, antikoagülan ve/veya antiagregan kullanımı açısından sorgulanmıştır. İşlem orta dereceli veya derin sedasyon altında yapılmış ve sedasyon için midazolam ve/veya propofol kullanılmıştır. İşlem öncesi renkli doppler ultrasonografi ile damarsal yapılar dışlanmıştır. Aspirasyonu yapılacak hastalara işlemden 30 dakika önce İV yolla antibiyotik verilmiş ve işlem sonrasında oral yolla 3 gün antibiyotik tedavisine devam edilmiştir. Aspirasyon işlemi için, çoğunluğu 19 Gy iğne olmak üzere; 19 Gy veya 22 Gy iğneler kullanılmıştır. Çoğunlukla kistler içine bir kez girilmiş ve mümkün olduğunca kist kaybolana kadar aspirasyona devam edilmiştir. Pankreas kist sıvısı “string sign” değerlendirmesi sonrası sitopatolojik inceleme için ayrılmıştır. Eğer 1 cc üzerinde sıvı aspire edilmişse bu olgulardan CEA ve CA 19-9 gibi tümör belirteçleri ve Amilaz için biyokimya laboratuvarına örnek gönderilmiştir.

EUS-İİAB sonrası patolojik değerlendirme

Çalışma grubu olgularının 60 (%78,9)’ına EUS-İİAB uygulanmış ve örnekler patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Bu olguların 29 (%96,7)’u neoplastik kist grubunda, 31 (%67)’i psödokist grubundakilerdir. Gönderilen materyal lama yayıldıktan sonra, havada kurutma veya alkol ile fiksasyon teknikleri ile kurutulup, May-Grunwald Giemsa veya Papanicolaou (PAP) ile boyandıktan sonra değerlendirilmiştir. PKL nedenli gönderilen tüm örneklerde müsin boyama çalışılmıştır.

Kist sıvısı ve kan serum analizleri DEÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. Kan biyokimyası serum analizinde Amilaz BECKMAN COULTER AU5800

cihazında fotometri enzimatik, CA 19-9 BECKMAN COULTER UNICEL DXI 800 cihazında kemiluminesans İmmunometrik yöntem ile çalışılmıştır. Kist sıvısı analizinde Amilaz, BECKMAN COULTER UNİCELL DxC 800 cihazında enzimatik, CEA ve CA 19-9 BECKMAN COULTER UNİCELL DxC 800 cihazında kemilüminesans immünometrik yöntem ile çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür. Veriler Statitistical package for the Social Sciences (SPSS) (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Pankreas kistlerinin tüm özellikleri için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler uygulandı. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortalama (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik veriler ise frekans ve yüzdelerle özetlendi. Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler için, non-parametrik testler uygulandı. Çok değişkenli analizde Logistik Regresyon Modeli oluşturulmuştur ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada Radyolojik görüntüleme, EUS, EUS-İİAB'nin duyarlılık ve seçicilik değerleri ile bu değerlere ilişkin %95 güven aralıkları, cerrahi patoloji sonuçları altın standart alınarak hesaplandı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 9 Kasım 2017 ve 2017/26-25 Karar no ile onay alınmıştı.

4. SONUÇLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi ünitesinde Temmuz 2009-Ağustos 2017 tarihleri arasında pankreas kistik lezyon nedenli EUS/EUS-İİAB yapılan toplam 76 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 46 (%60,5; 17 kadın, 29 erkek)'sı EUS raporunda "psödokist" tanısı olup öykülerinde son 6 ay içinde akut pankreatit geçmişi vardı. 30 (%39,5; 16 kadın, 14 erkek)'u cerrahi opere olup patoloji sonucu IPMN, MKN, SKN, SPPN ve Kistik Adenokarsinom tanıları vardı. Hastaların 43 (% 56,6)'ü erkek, 33 (% 43,4)'ü kadın ve yaş ortalaması $60,28 \pm 15,46$ yıl (min: 21 yıl, max: 91 yıl) idi.

Olguların 38 (%50)'inde karın ağrısı, sarılık, kusma, kilo kaybı gibi semptomlardan herhangi biri varken; 20 (%26,3)'si asemptomatikti, 18 (%23,7)'inde ise semptom olup olmadığı kayıtlarda belirtilmemişti.

En sık görülen semptom 35 (%46,1) hastada olan karın ağrısıydı ve sarılık 2 (%2,6) hastada saptandı. Akut pankreatit öyküsü 47 (%61,8) hastada, kronik pankreatit öyküsü ise 3 (%3,9) hastada mevcuttu. Diyabet varlığı 14 (%18,4) hastada mevcuttu.

Neoplastik kist grubunda 30 hastanın 14 (%46,7)'ü erkek, 16 (%53,3)'sı kadındı. Tüm neoplastik kist grubundaki hastaların yaş ortalaması $63,3 \pm 13,6$ yıl (min: 32 yıl, max: 91 yıl) idi. Psödokist grubunda ise 46 hastanın 29 (%63)'ü erkek, 17 (%37)'si kadındı. Psödoksit grubunun yaş ortalaması $58,3 \pm 16,4$ yıl (min: 21 yıl, max:87 yıl) idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Neoplastik kist grubunda 9 (%30) hasta semptomatik, 11 (%36,7) hasta asemptomatik idi. 8 (%26,7) hastanın karın ağrısı ve 1 (%3,3) hastanın sarılığı mevcuttu. Psödokist grubunda ise 29 (%63) hasta semptomatik, 9 (%19,6) hasta asemptomatik idi. 27 (%58,7) hastanın karın ağrısı ve 1 (%2,2) hastanın sarılığı mevcuttu. Psödokist grubunda karın ağrısı, sarılık, kusma, kilo kaybı gibi semptomların neoplastik kist grubuna göre daha belirgin olduğu tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0,019$). Semptomlar açısından en sık görülen karın ağrısıydı ve psödokist grubundaki hastaların neoplastik kist grubundaki hastalara göre karın ağrısının belirgin olarak fazla olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0,022$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar; diyabet öyküsü açısından ele alındığında: Neoplastik kist grubunda 7 (%23,3) hastanın diyabeti vardı, Psödokist grubunda ise 7 (%15,2) hastanın diyabeti vardı. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Neoplastik kist grubunda 1 (%3,3) hastanın akut pankreatit öyküsü, 1 (%3,3) hastanın kronik pankreatit öyküsü vardı. Psödokist grubundaki hastaların ise 2 (%4,3) hastada kronik pankreatit öyküsü vardı (**Tablo 8**).

Tablo 8: Pankreasta neoplastik kist ve psödokist bulunan hastaların demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellik	Neoplastik kist grubu (n: 30)	Psödokist grubu (n: 46)	p
Yaş (Ort±SD)	63,3±13,6	58,3±16,4	AD
Cinsiyet (n, %)			
*Kadın	16, %53,3	17, %37	AD
*Erkek	14, %46,7	29, %63	AD
Semptom (n, %)			
*Var	9, %30	29, %63	0,019
*Yok	11, %36,7	9, %19,6	
*Bilinmiyor	10, %33,3	8, %17,4	
Semptom (n, %)			
*karın ağrısı	8, %26,7	27, %58,7	0,022
*Sarılık	1, %3,3	1, %2,2	
Kronik pankreatit öyküsü (n, %)	1, %3,3	2, %4,3	
Diyabet varlığı (n, %)	7, %23,3	7, %15,2	AD

AD:Anlamlı Değil

Neoplastik kist grubunda kan biyokimyasında; serum amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla 70,62 ± 40,5 U/L (min: 10, max: 177) ve 1.208,92 ± 3.265,84 U/mL (min: 4,35, max: 14.244) idi. Psödokist grubunda ise serum Amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla 167,18 ± 167 U/L (min: 12, max: 753) ve 29,58 ± 44,58 U/mL (min: 0,8, max: 158) idi. Serum amilaz ortalama değerleri; Psödoksit grubunda anlamlı olarak yüksek

bulundu (p: 0,006), Serum CA 19-9 ortalama değerleri ise neoplastik kist grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0,001) (**Tablo 9**).

Tablo 9: Çalışma gruplarında ortalama serum amilaz ve CA 19-9 düzeyleri

Parametreler	Neoplastik kist grubu (n: 30)	Psödokist grubu (n: 46)	p
Serum amilaz (U/L) Ort±SD (min-max)	70,62 ± 40,5 (10-177)	167,18 ± 167 (12-753)	0,006
Serum CA 19-9 (U/mL) Ort±SD (min-max)	1.208,92 ± 3.265,84 (4,35-14.244)	29,58 ± 44,58 (0,8-158)	0,001

EUS ve kist sıvısı laboratuvar analizlerinin özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların EUS'ta kistlerin ortalama çapı $40,78 \pm 19,6$ mm (min: 9 mm, max: 100 mm) idi. EUS'ta neoplastik kistlerin ortalama çapı $34 \pm 18,03$ mm (min: 9 mm, max: 100 mm) ve psödokist grubundaki kistlerin ortalama çapı $47,12 \pm 19,13$ mm (min: 15 mm, max: 100 mm) olarak bulundu. Kist çapı, psödokist grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük bulundu (p=0,003).

Olguların 69'unda (% 90,8) 1 kist, 6'sında (% 7,9) 2 kist, 1'inde (% 1,3) 3 kist saptandı. EUS'ta saptanan kistlerin 26 hastada (% 34,2) baş kesiminde, 31 hastada (% 40,8) gövde kesiminde, 13 hastada (% 17,1) kuyruk kesiminde, 4 hastada (% 5,3) baş ve gövde kesiminde, 1 hastada (% 1,3) gövde ve kuyruk kesiminde, 1 hastada (% 1,3) baş, gövde ve kuyruk kesiminde idi. Neoplastik kistler pankreasın baş kısmında daha çok görülürken, Psödokistler daha çok pankreasın gövde kısmında görülmekteydi ve gruplar arasında lokalizasyon açısından istatistiksel anlam mevcuttu (p=0,008).

EUS incelemesinde pankreas ve kistlerin morfolojik özelliklerine bakıldığında; neoplastik kist grubunda 2 (% 6,7) hastada kronik pankreatit bulguları, 6 (% 20) hastada ana pankreas kanalında genişleme, 2 (% 6,7) hastada yan dal pankreas kanallarında genişleme, 6 (% 20) hastada kistin pankreatik kanal ile bağlantılı olduğu, 9 (% 30) hastada septasyon, 5 (% 16,7) hastada lobulasyon, 5 (% 16,7) hastada kalsifikasyon, 4 (% 13,3) hastada kist duvarında kalınlaşma mevcuttu. Psödokist grubunda ise 4 (% 8,7) hastada kronik pankreatit bulguları, 2 (% 4,3) hastada ana pankreas kanalında genişleme, bu grupta yan dal pankreas kanallarında genişleme saptanmadı, 4 (% 8,7) hastada kistin pankreatik kanal ile bağlantılı olduğu, 1 (% 2,2) hastada septasyon, 1 (% 2,2) hastada lobulasyon, 6 (% 13) hastada kalsifikasyon, 8 (% 17,4) hastada kist duvarında kalınlaşma mevcuttu. Hiçbir hastada EUS görüntülemelerinde kist içinde mural nodül izlenmemiştir.

EUS ile pankreas incelemesinde; kronik pankreatit bulguları açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Ana pankreas kanalında genişleme neoplastik kist grubunda daha çok görüldüğü tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p: 0,031$). Yan dal pankreas kanallarının genişlemesi açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Kistik lezyonların pankreas kanalı ile olan bağlantısı, neoplastik kist grubunda daha fazla idi ve gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p: 0,000$). EUS ile kistik lezyonların morfolojik incelenmesinde; neoplastik kistlerin septalı ve lobüle görünümeleri daha belirgin olduğu tespit edildi, gruplar arasında septasyon varlığı ($p: 0,000$) ve lobüle görünüm ($p: 0,023$) açısından anlamlı fark vardı. Kistik lezyonların duvar kalınlaşması ve kalsifikasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Neoplastik kist grubunda 29 (% 96,7) hastaya ve psödokist grubunda 31 (% 67,4) hastaya EUS/İİAB yapılmıştır. Neoplastik kist grubunda kist analizinde bakılan amilaz ortalama değeri: $28.808,8 \pm 60.961,01$ U/L (min: 13 U/L, max:184.694 U/L), CEA ortalama değeri: $1.055,29 \pm 1.548,14$ ng/mL (min: 0,2 ng/mL, max: 5.739 ng/mL) ve CA 19-9 ortalama değeri: $34.676,94 \pm 42.790,15$ U/mL (min: 43,9 U/mL, max: 100.000 U/mL) olarak; Psödokist grubunun kist analizinde ise amilaz ortalama değeri: $28.246,13 \pm 29.858,56$ U/L (min: 52 U/L, max: 104.135 U/L), CEA ortalama değeri: $7,31 \pm 10,02$ ng/mL (min: 0,2 ng/mL, max: 42,77 ng/mL) ve CA 19-9 ortalama değeri: $22.892,63 \pm 62.624,29$ U/mL (min: 2,5 U/mL, max: 200.300 U/mL) olarak saptanmıştır.

Kist sıvı analizlerinde; Amilaz ve CA 19-9 ortalama değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmezken ($p > 0.05$), CEA ortalama değerleri neoplastik kist grubunda daha yüksek bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark vardı ($p: 0,000$) (**Tablo 10**).

Tablo 10: Çalışma gruplarında EUS bulguları ve kist sıvısı laboratuvar analiz sonuçları

	Neoplastik kistler (n: 30)	Psödokistler (n: 46)	p
Kistlerin çapı (mm) Ort±SD	34 ± 18,03	47,12 ± 19,13	0,003
Kist lokalizasyonu n (%)			0,008
Baş	16 (%53,3)	10 (%21,7)	
Gövde	6 (%20)	25 (%54,3)	
Kuyruk	8 (%26,7)	5 (%10,9)	
Baş+gövde	0(%0)	4 (%8,7)	
Gövde+kuyruk	0(%0)	1(%2,1)	
Baş+gövde+kuyruk	0(%0)	1(%2,1)	
EUS ile kronik pankreatit varlığı n (%)	2 (%6,7)	4 (%8,7)	AD
EUS ile ana pankreatik kanalda genişleme n (%)	6 (%20)	2 (%4,3)	0,031
EUS ile yan dal pankreas kanallarında genişleme n (%)	2 (%6,7)	0 (%0)	AD
EUS ile kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısı n (%)	6 (%20)	4 (%8,7)	0,000
Septasyon n (%)	9 (%30)	1 (%2,2)	0,000
Lobulasyon n (%)	5 (%16,7)	1 (%2,2)	0,023
Kalsifikasyon n (%)	5 (%16,7)	6 (%13)	AD
Kist duvarında kalınlaşma n (%)	4 (%13,3)	8 (%17,4)	AD

İİAB yapılan n (%)	29 (%96,7)	31 (%67,4)	
Kist sıvısı amilaz değeri (U/L) Ort±SD (min-max)	28.808,8 ± 60.961,01 (13–184.694)	28.246,13 ± 29.858,56 (52–104.135)	AD
Kist sıvısı CEA değeri (ng/mL) Ort±SD (min-max)	1.055,29 ± 1.548,14 (0,2–5.739)	7,31 ± 10,02 (0,2–42,77)	0,000
Kist sıvısı CA 19-9 değeri (U/mL) Ort±SD (min-max)	34.676,94 ± 42.790,15 (43,9–100.000)	22.892,63 ± 62.624,29 (2,5–200.300)	AD

AD: Anlamlı değil

Çalışma gruplarındaki hastalarda; neoplastik kist açısından anlamlı farklılık bulunan faktörlerin neoplazi ile ilişkisi açısından çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında; istatistiksel paket programı tarafından sadece kist sıvısı CEA açısından model oluşturmuş olup diğer faktörlerde oluşturmamıştır.

Tablo 11: Neoplastik kist ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonucu

	Odds ratio	%95 güven aralığı	p
Kist sıvısı CEA yüksekliği	1,041	0,987 – 1,098	0,04

Neoplastik kistlerin özellikleri

Neoplastik kist grubunda 30 hastanın 14'ü (%46,7) erkek, 16'sı (%53,3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 63,3 ± 13,6 yıl (min: 32 yıl, max: 91 yıl) idi.

Pankreasta kistik lezyon nedenli kiste yönelik cerrahi operasyon geçiren 30 hastanın cerrahi patoloji sonuçları; 15 hastanın (%50) IPMN, 6 hastanın (%20) kistik adenokarsinom, 4 hastanın (%13,3) SPPN, 3 hastanın (%10) MKN ve 2 hastanın (% 6,7) SKN' idi.

IPMN olgularının; 9 (%60)'u erkek, 6 (%40)'sı kadındı. Ortalama yaşları $68,13 \pm 7,08$ yıl (min: 52 yıl, max: 78 yıl) idi. 4 hasta (%26,7) semptomatik, 6 hasta (%40) asemptomatikti 3 (%20) hastanın karın ağrısı mevcuttu. 6 (%40) hastanın diyabeti ve 1 (%6,7) hastanın akut pankreatit öyküsü vardı. Kan biyokimyasında; serum amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla $86,58 \pm 45,71$ U/L (min: 10 U/L, max: 177 U/L) ve $1.710,29 \pm 4.202,83$ U/mL (min: 10,5 U/mL, max: 14.244 U/mL) idi.

IPMN olguları diğer neoplastik kist olguları ile karşılaştırıldığında; ortalama yaş, cinsiyet, semptom varlığı ve akut pankreatit öyküsü olması açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Diyabeti olan hastalarda IPMN tanısı daha fazla olduğu tespit edildi ve yapılan istatistiksel analizde diyabeti olan hastalarda diğer neoplastik kistlere göre IPMN görülmesi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p: 0,034$). Serum amilaz ortalama değeri; IPMN olgularında diğer neoplastik kist olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p: 0,035$). Serum CA 19- 9 ortalama değeri açısından IPMN olgularında diğer neoplastik kist olgularına göre anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Kistik Adenokarsinom olgularının; 4 (%66,7)'ü erkek, 2 (%33,3)'si kadındı. Ortalama yaşları $71,5 \pm 11,18$ yıl (min: 59, max: 91) idi. 2 hasta (%33,3) semptomatik, 2 hasta (%33,3) asemptomatikti. 2 (%33,3) hastanın karın ağrısı ve 1 (%16,7) hastanın sarılığı mevcuttu. 1 (%16,7) hastanın diyabeti ve 1 (%16,7) hastanın kronik pankreatit öyküsü vardı. Kan biyokimyasında; serum Amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla; $44,8 \pm 16,17$ U/L (min: 29 U/L, max: 72 U/L) ve $1.528,04 \pm 2.984,88$ U/mL (min: 12,8 U/mL, max: 6.856 U/mL) idi.

Kistik Adenokarsinom olguları diğer neoplastik kist olguları ile karşılaştırıldığında; ortalama yaş, cinsiyet, semptom varlığı ve diyabet öyküsü olması açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Diğer neoplastik kist olgularına göre Kistik Adenokarsinom olgularında sarılık daha sık görüldüğü tespit edildi ve yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark vardı ($p: 0,046$). Kronik pankreatit öyküsü olan hastalarda; Kistik Adenokarsinom tanısının daha fazla olduğu tespit edildi ve diğer neoplastik kistlere göre Kistik Adenokarsinom görülmesi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p: 0,046$). Serum Amilaz ve CA 19- 9 ortalama değerleri açısından Kistik

Adenokarsinom olgularında diğer neoplastik kist olgularına göre anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

SPPN olgularının; tümü (n:4) kadındı. Ortalama yaşları $43,25 \pm 9,21$ yıl (min: 32, max: 53) idi. 1 hasta (%25) semptomatikti. 1 (%25) hastanın karın ağrısı mevcuttu. Olguların hiçbirinde diyabet varlığı ve akut/kronik pankreatit öyküsü yoktu. Kan biyokimyasında; serum Amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla $46 \pm 21,7$ U/L (min: 32 U/L, max: 71 U/L) ve $11 \pm 6,04$ U/mL (min: 4,35 U/mL, max: 16,16 U/mL) idi.

SPPN olguları diğer neoplastik kist olguları ile karşılaştırıldığında; SPPN'lerin ortalama görülme yaşı diğer neoplastik kistlerden daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p: 0,005$). Olguların tümü kadın cinsiyette olup diğer neoplastik kist olgularının cinsiyetine göre anlamlı fark vardı ($p: 0,048$). Semptom varlığı açısından SPPN'ler diğer neoplastik kistlere göre daha semptomatik idi ve istatistiksel analiz ile anlamlı fark vardı ($p: 0,048$). Karın ağrısı açısından SPPN'ler ile diğer neoplastik kistler arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Serum Amilaz ortalama değerleri açısından SPPN olgularında diğer neoplastik kist olgularına göre anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$). Serum CA 19-9 ortalama değerleri SPPN olgularında diğer neoplastik kist olgularına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p: 0,025$).

MKN olgularının; tümü (n:3) kadındı. Ortalama yaşları $54 \pm 19,05$ yıl (min: 32, max: 65) idi. 1 hasta (%33,3) semptomatik, 2 hasta (%66,7) asemptomatikti. 1 (%33,3) hastanın karın ağrısı mevcuttu. Olguların hiçbirinde diyabet varlığı ve akut/kronik pankreatit öyküsü yoktu. Kan biyokimyasında; serum Amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla; $54,5 \pm 16,26$ U/L (min: 43 U/L, max: 66 U/L) ve $51,79 \pm 17,81$ U/mL (min: 39,2 U/mL, max: 64,39 U/mL) idi.

MKN olguları diğer neoplastik kist olguları ile karşılaştırıldığında; ortalama yaş, cinsiyet, semptom varlığı, diyabet öyküsü, serum Amilaz ve CA 19-9 ortalama değerleri açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

SKN olgularının; 1 (%50)'i erkek, 1 (%50)'i kadındı. Ortalama yaşları $56,5 \pm 19,09$ yıl (min: 43, max: 70) idi. 1 hasta (%50) semptomatik, 1 hasta (%50) asemptomatikti. 1 (%50) hastanın karın ağrısı mevcuttu. Olguların hiçbirinde diyabet varlığı ve akut/kronik pankreatit öyküsü yoktu. Kan biyokimyasında; serum Amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri

sırasıyla; $92,5 \pm 53,03$ U/L (min: 55 U/L, max: 130 U/L) ve 6,37 U/mL (min: 6,37 U/mL, max: 6,37 U/mL) idi.

SKN olguları diğer neoplastik kist olguları ile karşılaştırıldığında; ortalama yaş, cinsiyet, semptom varlığı, diyabet öyküsü, serum Amilaz ve CA 19-9 ortalama değerleri açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$) (**Tablo 12**).



Tablo 12: Neoplastik kistlerin hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırılması

	IPMN (n: 15)	MKN (n: 3)	SKN (n: 2)	SPPN (n: 4)	Kistik Adenokarsinom (n: 6)
Ortalama yaş (Ort±SD) yıl	68,13 ± 7,08	54 ± 19,05	56,5 ± 19,09	43,25 ± 9,21 * (p: 0,005)	71,5 ± 11,18
Cinsiyet, n (%) *Kadın *Erkek	6 (40) 9 (60)	3 (100) 0 (0)	1 (50) 1 (50)	*(p: 0,048) 4 (100) 0 (0)	2 (33,3) 4 (66,7)
Semptom, n (%)	4 (26,7)	1 (33,3)	1 (50)	1 (25) *(p: 0,048)	2 (33,3)
Karın ağrısı, n (%)	3 (20)	1 (33,3)	1 (50)	1 (25)	2 (33,3)
Sarılık, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7) ** (p: 0,046)
Diyabet varlığı, n (%)	6 (40) *** (p: 0,034)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (%16,7)
Akut pankreatit öyküsü, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Kronik pankreatit öyküsü, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (%16,7) ** (p: 0,046)
Serum Amilaz (U/L) Ort±SD (min-max)	86,58 ± 45,71 (10-177) *** (p: 0,035)	54,5 ± 16,26 (43-66)	92,5 ± 53,03 (55-130)	46 ± 21,7 (32-71)	44,8 ± 16,17 (29-72)
Serum CA 19-9 (U/mL) Ort±SD (min-max)	1.710,29 ± 4.202,83 (10,5-14.244)	51,79 ± 17,81 (39,2-64,39)	6,37 (6,37-6,37)	11 ± 6,04 (4,35-16,16) *(p: 0,025)	1.528,04 ± 2.984,88 (12,8-6.856)

* SPPN vs diğer neoplastik kistler; yaş ortalaması istatistiksel anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur (p: 0,005), kadınlarda istatistiksel anlamlı düzeyde görülmektedir (p: 0,048), istatistiksel anlamlı düzeyde semptomatiktir (p: 0,048) ve serum CA 19-9 ortalaması istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p: 0,025)

** Kistik Adenokarsinom vs diğer neoplastik kistler; sarılık görülmesi istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,046) ve kronik pankreatit öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,046)

*** IPMN vs diğer neoplastik kistler; diyabeti olan hastalarda istatistiksel olarak daha sık görülmektedir (p: 0,034) ve serum amilaz seviyesi istatistiksel olarak daha yüksektir (p: 0,035).

Neoplastik kistlerin EUS ve EUS-İİAB sonuçları

Çalışma gruplarının EUS özellikleri tanıtılırken neoplastik kistlerin genel verileri açıklanmıştı. EUS raporlarında tanı alan neoplastik kistlerin; 14'ü (%46,7) neoplastik kist, 4'ü (%13,3) IPMN, 4'ü (%13,3) pankreas kisti, 4'ü (%13,3) MKN, 2'si (%6,7) psödokist, 1'i (%3,3) SKN, 1'i (%3,3) kronik pankreatit zemininde psödokist olarak belirtilmişti. EUS; neoplastik kistlerin 13'ünü (%43,3) tanısal olarak doğru tanımlamıştı.

Neoplastik kist olgularının 29'una (%96,7) EUS-İİAB yapıldı. Kiste yönelik İİAB işleminde 24 hastaya (%80) 19 G iğne ve 5 hastaya (%16,7) 22 G iğne kullanıldı. Bakılan 'string sign' 13 hastada (%43,3) pozitif bulundu.

EUS-İİAB ile alınan örneklerin patoloji raporları; asellüler / hiposellüler / diagnostik hücresel elemanlar görülmeyenler: non-diagnostik olarak, benign hücresel elemanlar / malignite yönünden negatif bulgu / inflamasyon bulguları olanlar: benign olarak ve malign hücresel elemanlar / atipik hücresel elemanlar / müsinöz neoplaziyi temsil eden yayma bulgusu olanlar: neoplastik olarak gruplandırılmıştır. Buna göre; olguların 14'ü (%46,7) neoplastik grupta, 5'i (%16,7) benign grupta ve 10'u (%33,3) non-diagnostik grupta yer almakta idi. Patolojik incelemelerde örneklerin tümüne müsin varlığı açısından değerlendirme yapılmış olup, 10 hastada (%33,3) müsin pozitif bulunmuştur.

EUS-İİAB ile yeterli miktarda örnek giden; 10 hastadan (%33,3) amilaz, 15 hastadan (%50) CEA ve 9 hastadan (%30) CA 19-9 kist sıvısında analiz edilebilmişti. Kist sıvısında bakılan Amilaz, CEA ve CA 19/9 ortalama değerleri sırasıyla; $28.808.8 \pm 60.961,01$ U/L (min: 13 U/L, max: 184.694 U/L), $1.055,29 \pm 1.548,14$ ng/mL (min: 0,2 ng/mL, max: 5.739 ng/mL) ve $34.676,94 \pm 42.790,15$ U/mL (min: 43,9 U/mL, max: 100.000 U/mL) olarak saptanmıştır.

Neoplastik kist bazında olguların; EUS/EUS-İİAB bulguları ile her bir kist tipinin diğer kistlerle olan tanısal açıdan ayırıcı özelliğindeki anlamlılık değerleri ile **Tablo 13**'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Neoplastik kistlerin EUS ve EUS-İİAB sonuçlarına göre karşılaştırılması

	IPMN (n: 15)	MKN (n: 3)	SKN (n: 2)	SPPN (n: 4)	Kistik Adenokarsinom (n: 6)
Kistlerin çapı (mm)Ort ± SD	30,13 ± 11,86	43,5 ± 23,33	68,5 ± 44,54	37,5 ± 16,05	26,66 ± 11,69
Kist lokalizasyonu, n (%)					
Baş	11 (73,3)	0	1 (50)	2 (50)	2 (33,3)
Gövde	3 (20)	1 (33,3)	0	0	2 (33,3)
Kuyruk	1 (6,7)	2 (66,7)	1 (50)	2 (50)	2 (33,3)
Baş+gövde	0	0	0	0	0
Gövde+kuyruk	0	0	0	0	0
Baş+gövde+kuyruk	0	0	0	0	0
	*(p: 0,014)	** (p: 0,047)			
EUS ile kronik pankreatit varlığı, n (%)	1 (6,7)	0	0	0	1 (16,7)
EUS ile ana pankreatik kanalda genişleme, n (%)	3 (20)	0	0	0	3 (50) ***** (p: 0,043)
EUS ile yan dal pankreas kanallarında genişleme, n (%)	2 (13,3)	0	0	0	0
EUS ile kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısı, n (%)	4 (%26,7)	1 (%33,7)	0	0	1 (%16,7)

Septasyon, n (%)	4 (26,7)	2 (66,7)	2 (100) *** (p: 0,028)	1 (25)	0
Lobulasyon, n (%)	3 (20)	1 (33,3)	1 (50)	0	0
Kalsifikasyon, n (%)	1 (6,7)	1 (33,3)	0	3 (75) **** (p: 0,001)	0
Kist duvarında kalınlaşma, n (%)	3 (20)	0	0	0	1 (16,7)
EUS-İİAB patoloji grupları, n (%) *non-diagnostik *benign *neoplastik	5 (33,3) 3 (20) 7 (46,7)	2 (66,7) 1 (33,3) 0	2 (100) 0 0	1 (25) 0 3 (75)	0 1 (16,7) 4 (66,7)
String sign, n (%)	9 (60)	2 (66,7)	1 (50)	1 (25)	0
Müsin pozitifliği, n (%)	6 (40)	2 (66,7)	0	0	2 (33,3)
EUS ile tanısal olarak ayırt edilen, n (%)	7 (46,7)	1 (33,7)	0	0	5 (83,3) ***** (p: 0,03)
Kist sıvısı amilaz değeri (U/L) Ort±SD (min-max)	56.580,6 ± 80.199,04 (160-184.694)	13 (13-13)	241 (241-241)	216 (216-216)	2.357,5 ± 303,34 (2.143-2.572)
Kist sıvısı CEA değeri (ng/mL) Ort±SD (min-max)	1.119,06 ± 1.883,33 (106,2-5.739)	1.348,9 ± 1.349,06 (492,4-2904)	0,2 (0,2-0,2)	9,8 (9,8-9,8)	1.410,09 ± 1.528,55 (329,24-2.490,9)

Kist sıvısı CA 19-9 değeri (U/mL) Ort±SD (min-max)	56.003,2 ± 50.403,16 (1.009,5-100.000)	42.586,43 ± 51.419,47 (775,3-100.000)	43,9 (43,9-43,9)	422,7 (422,7-422,7)	15.857 (15.857-15.857)

*IPMN vs diğer neoplastik kistler; istatistiksel anlamlı olarak IPMN'ler pankreasın baş kısmında bulunmaktadır (p: 0,014).

**MKN vs diğer neoplastik kistler; istatistiksel anlamlı olarak MKN'ler pankreasın kuyruk kısmında bulunmaktadır (p: 0,047).

***SKN vs diğer neoplastik kistler; SKN'lerde septasyon istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmektedir (p: 0,028).

****SPPN vs diğer neoplastik kistler; SPPN'lerde kalsifikasyon istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmektedir (p: 0,001).

*****Kistik Adenokarsinom vs diğer neoplastik kistler; ana pankreas kanalında genişleme Kistik Adenokarinom'da istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmektedir (p: 0,043) ve EUS tanısı olarak Kistik Adenokarsinom'u istatistiksel anlamlı olarak daha iyi ayırt etmektedir (p: 0,03).

Neoplastik kistlerin Radyolojik görüntüleme özellikleri

Neoplastik kist olgularının; 23 hastada (%76,7) BT mevcuttu. BT ile inceleme yapılan 18 hastada (18/23; %78,2) pankreasında kistik lezyon tespit edilmişti ve 4 hastada (4/23; %17,3) nihai cerrahi patoloji ile aynı tanı olarak raporlanmıştı. BT’de neoplastik kistlerin ortalama çapı $40,05 \pm 19,16$ mm (min: 20 mm, max: 100 mm) idi. 10 hastaya (10/30; %33,3) MRG mevcuttu. MRG ile inceleme yapılan 8 hastanın (8/10; %80) pankreasında kistik lezyon tespit edilmişti ve 4 hastada (4/10; %40) nihai cerrahi patoloji ile aynı tanı olarak raporlanmıştı. MRG’de kistlerin ortalama çapı $38,75 \pm 28,37$ mm (min: 14 mm, max: 100 mm) idi.

6 IPMN hastasında (%40) MRKP mevcuttu. MRKP ile inceleme yapılan 4 IPMN hastasında (%66,7) kistik lezyonun pankreas kanalı ile olan bağlantısı saptanmıştır.

IPMN hastalarında EUS ve MRKP’nin kistin pankreas kanal bağlantısını göstermesi karşılaştırıldığında; MRKP kistin pankres kanalını ile olan bağlantısını daha iyi göstermektedir (p: 0,025) (**Tablo 16**).

Tablo 14: Neoplastik kistlerde radyolojik görüntülemenin kistik lezyonu tespit etme özelliği

Neoplastik kistler	BT (n: 23)	MRG (n: 10)	p
IPMN, n (%)	8 (53,3)	5 (33,3)	AD
MKN, n (%)	2 (66,7)	1 (33,3)	AD
SKN, n (%)	2 (100)	1 (50)	AD
SPPN, n (%)	3 (75)	1 (25)	AD
Kistik Adenokarsinom, n (%)	3 (50)	0	AD

AD: Anlamli değil

Tablo 15: Neoplastik kistlerde radyolojik görüntüleme ve EUS'un tanısal olarak ayırt etme özelliği

Neoplastik kistler	EUS (n: 30)	BT (n: 23)	MRG (n: 10)	p
IPMN, n(%)	7 (46,7)	3 (20)	3 (20)	AD
MKN, n(%)	1 (33,3)	0	0	AD
SKN, n(%)	0	0	0	AD
SPPN, n(%)	0	0	1 (25)	AD
Kistik Adenokarsinom, n(%)	5 (83,3)	1 (16,7)	0	*0,03

*EUS vs radyolojik görüntüleme (BT ve MRG); Kistik Adenokarsinom olgularını istatistiksel anlamlı olarak tanıma daha üstündür (p: 0,03).

Tablo 16: IPMN olgularında EUS ve MRKP'nin kistik lezyonun pankreas kanalı ile olan bağlantısını göstermedeki özellikleri

Özellik	EUS (n: 15)	MRKP (n: 6)	p
Kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısı , n (%)	4 (%26,7)	4 (%66,7)	0,025

Müsinöz kistlerde EUS ve EUS-İİAB sonuçlarının tanısal açıdan ayırt etme özellikleri

Neoplastik kist grubundaki 18 hasta (%60) müsinöz kist (IPMN+MKN) idi. Müsinöz kistlerde; EUS'un tek başına ayırt etme özelliğine EUS-İİAB bulguları eklendiğinde artan tanısal doğruluk değerleri **Tablo 17'**de verilmiştir.

Tablo 17: EUS $\pm$ EUS-İİAB sonuçlarının müsinöz kistleri ayırmada tanısal özellikleri

	Müsinöz kistler (n: 18)	Duyarlılık, (%)	Seçicilik, (%)	PPD, (%)	NPD, (%)	Tanısal doğruluk,(%)
EUS tanısal olarak ayırt etme, n (%)	8 (44,4)	44,4	58,3	61,5	41,2	50
Müsin, n (%)	8 (44,4)	44,4	81,8	80	47,4	58,6
String sign, n (%)	11 (61,1)	61,1	81,8	84,6	56,3	68,9
EUS tanısal olarak ayırt etme $\pm$ string sign, n (%)	12 (66,7)	66,7	41,7	63,2	45,5	56,6
EUS tanısal olarak ayırt etme $\pm$ müsin	15 (83,3)	83,3	58,3	75	70	73,3
EUS tanısal olarak ayırt etme $\pm$ Kist sıvısı CEA >192 ng/mL, n (%)	12 (66,7)	66,7	58,3	70,6	53,8	63,3
EUS tanısal olarak ayırt etme $\pm$ İİAB'de patolojisi: neoplastik olanlar, n (%)	12 (66,7)	66,7	33,3	60	40	53,3
EUS tanısal olarak ayırt etme $\pm$ Kist sıvısı CEA >192 ng/mL $\pm$ İİAB'de patolojisi: neoplastik olanlar, n (%)	15 (83,3)	83,3	33,3	65,2	57,1	63,3
EUS tanısal olarak ayırt etme $\pm$ string sign $\pm$ müsin $\pm$ Kist sıvısı CEA >192 ng/mL $\pm$ İİAB'de patolojisi: neoplastik olanlar, n (%)	16 (88,9)	88,9	8,3	59,3	33,3	56,6

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer.

Neoplastik kistlerin cerrahi operasyon tipleri

Olguların 16'sına (%53,3) whipple, 6'sına (%20) distal pankreatektomi, 5'ine (%16,7) de subtotal pankreatektomi prosedürü uygulanmış olduğu görüldü (**Tablo 18**). 1 olguya (%3,3) olguya ileus ve peritoneal karsinomatozis nedeniyle pankreas'a yönelik cerrahi operasyon yapılmayıp ince bağıрак rezeksiyonu yapıldığı görüldü. Bu olgu adenokarsinom metastazı olardı. 1 olgu (%3,3) olgu PKL nedeniyle merkezimizde EUS değerlendirmesi sonrası dış merkez de pankreas cerrahi operasyonu olduğundan cerrahi operasyon tipi bilinmemektedir ve bu hastanın cerrahi operasyon sonrası takipleri merkezimizde olduğundan "dış merkez cerrahi patoloji sonucu" bilinmemektedir. Olgunun dış merkez cerrahi patoloji sonucu: IPMN idi. SKN olgularından birinin pankreas baş kesiminde olan lezyonu bası semptomları olmasından dolayı cerrahi operasyon ile kist eksizyonu yapılmıştır. Diğer SKN olgusunda ise; lezyonun distal pankreasta olması, EUS ve EUS-İİAB'nde tanısal açıdan bulgu edilmemiş olup, neoplastik kist düşünülerek distal pankreatektomi yapılmıştır.

Tablo 18: Neoplastik kist grubuna uygulanan cerrahi operasyon tipi

Operasyon tipi, n (%)	IPMN (n: 15)	MKN (n: 3)	SKN (n: 2)	SPPN (n: 4)	Kistik Adenokarsinom (n: 6)
Whipple, n (%)	11 (73,3)	0	0	2 (50)	3 (50)
Subtotal pankreatektomi, n (%)	3 (20)	1 (33,3)	0	1 (25)	0
Distal pankreatektomi, n (%)	0	2 (66,7)	1 (50)	1 (25)	2 (33,3)
Diğer, n (%)	0	0	1 (50)	0	0

Diyabetik hasta grubunda neoplastik kistlerin özellikleri

Neoplastik kist grubunda 7 (%23,3) hastanın diyabeti vardı. **Tablo 19**'de neoplastik kist grubundaki diyabetik hastaların demografik, EUS / EUS-İİAB bulguları; diyabetik olmayan hasta grubunkiler ile karşılaştırılarak yapılan istatistiksel analizin anlamlı olup olmadığı ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 19: Neoplastik kist özelliklerinin diyabetik olan ve olmayanlar ile olan ilişkisi

Özellikler	Diyabetik olan (n: 7)	Diyabetik olmayan (n: 23)	p
Ortalama yaş (Ort±SD)	67,43 ± 6,18	62,04 ± 15,07	AD
Cinsiyet, n (%)			0,02
*Kadın	1 (14,3)	15 (65,2)	
*Erkek	6 (85,7)	8 (34,8)	
Semptom, n (%)			AD
*Var	2 (28,6)	7 (30,4)	
Semptom, n (%)			AD
*karın ağrısı	2 (28,6)	6 (26,1)	AD
*Sarılık	0	1 (4,3)	AD
Kronik pankreatit öyküsü n (%)	0	1 (4,3)	AD
Akut pankreatit öyküsü n (%)	1 (14,3)	0	AD
Serum amilaz (U/L) Ort±SD (min-max)	75 ± 30,75 (44-131)	69,16 ± 43,96 (10-177)	AD
Serum CA 19-9 (U/mL) Ort±SD (min-max)	1.592,9 ± 2.419,7 (29,2-6.856)	1.029,73 ± 3.658,02 (4,35-14.244)	0,018
Kist tipleri			
IPMN, n (%)	6 (85,7)	9 (39,1)	0,034
MKN, n (%)	0	3 (13,1)	AD
SKN, n (%)	0	2 (8,7)	AD
SPPN, n (%)	0	4 (17,4)	AD
Kistik Adenokarsinom, n (%)	1 (14,3)	5 (21,7)	AD
EUS/EUS-İİAB bulguları			

Kistlerin çapı (mm) Ort±SD	30,57 ± 12,99	35,09 ± 19,5	AD
Kist lokalizasyonu, n (%)			AD
Baş	5 (71,4)	11 (47,8)	
Gövde	1 (14,3)	5 (21,7)	
Kuyruk	1 (14,3)	7 (30,4)	
EUS ile kronik pankreatit varlığı, n (%)	0	2 (8,7)	AD
EUS ile ana pankreatik kanalda genişleme, n (%)	1 (14,3)	5 (21,7)	AD
EUS ile yan dal pankreas kanallarında genişleme n (%)	1 (14,3)	1 (4,3)	AD
EUS ile kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısı n (%)	2 (28,6)	4 (17,4)	AD
Septasyon, n (%)	0	9 (39,1)	AD
Lobulasyon, n (%)	0	5 (21,7)	AD
Kalsifikasyon, n (%)	1 (14,3)	4 (17,4)	AD
Kist duvarında kalınlaşma, n (%)	3 (42,9)	1 (4,3)	0,01
String sign, n (%)	3 (42,9)	10 (43,5)	AD
Müsin pozitifliği, n (%)	3 (42,9)	7 (30,4)	AD
EUS'un tanısal olarak ayırt ettiği, n (%)	4 (57,1)	9 (39,1)	AD
Kist sıvısı amilaz değeri (U/L) Ort±SD (min-max)	5.637 ± 5.386,73 (1.828–9446)	34.601,75 ± 67.691,38 (13–184.694)	AD
Kist sıvısı CEA değeri (ng/mL) Ort±SD (min-max)	454,3 ± 50,63 (395,9–485,94)	1.205,53 ± 1.710,78 (0,2–5.739)	AD

Kist sıvısı CA 19-9 değeri (U/mL) Ort±SD (min-max)	83.500,05 ± 23.334,45 (67.000–100.000)	20.727,48 ± 36.455,4 (43,9–100.000)	AD
--	--	-------------------------------------	----

AD: Anlamlı Değil

Altmış yaş üstü ve altı hasta grubunda neoplastik kistlerin özellikleri

Neoplastik kist grubunda 21 (%70) hastanın yaşı, altmışın üzerinde idi. **Tablo 20**'de Neoplastik kistlerde altmış yaş üstü hastaların demografik, EUS / EUS-İİAB bulguları; altmış yaş altı hasta grubundakiler ile karşılaştırılarak yapılan istatistiksel analizin anlamlı olup olmadığı ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 20: Altmış yaş üstü ve altı hasta gruplarına göre neoplastik kistlerin özellikleri

Özellikler	60 yaş üstü (n: 21)	60 yaş altı (n: 9)	p
Ortalama yaş (Ort±SD)	70,6 ± 6,4	46,22 ± 10,09	0,000
Cinsiyet, n (%)			0,012
*Kadın	8 (38,1)	8 (88,9)	
*Erkek	13 (61,9)	1 (11,1)	
Semptom, n (%)			AD
*Var	7 (33,3)	2 (22,2)	
Semptom, n (%)			AD
*karın ağrısı	6 (28,6)	2 (22,2)	
*Sarılık	1 (4,8)	0	AD
Diyabet, n (%)	6 (28,6)	1 (11,1)	AD
Kronik pankreatit öyküsü n (%)	1 (4,8)	0	AD
Akut pankreatit öyküsü n (%)	1 (4,8)	0	AD

Serum amilaz (U/L) Ort±SD (min-max)	75,75 ± 45,67 (10-177)	60,37 ± 27,22 (32-116)	AD
Serum CA 19-9 (U/mL) Ort±SD (min-max)	1.797,38 ± 4.013,05 (10,5-14.244)	179,12 ± 428,98 (4,35-1.239,3)	0,048
Kist tipleri			
IPMN, n (%)	13 (61,9)	2 (22,2)	0,05
MKN, n (%)	2 (9,5)	1 (11,1)	AD
SKN, n (%)	1 (4,8)	1 (11,1)	AD
SPPN, n (%)	0	4 (44,4)	0,001
Kistik Adenokarsinom, n (%)	5 (23,8)	1 (11,1)	AD
EUS/EUS-İİİAB bulguları			
Kistlerin çapı Ort±SD (mm)	27,8 ± 10,33	47,77 ± 23,98	0,016
Kist lokalizasyonu, n (%)			AD
Baş	11 (52,4)	5 (55,6)	
Gövde	5 (23,8)	1 (11,1)	
Kuyruk	5 (23,8)	3 (33,3)	
EUS ile kronik pankreatit varlığı, n (%)	2 (9,5)	0	AD
EUS ile ana pankreatik kanalda genişleme, n (%)	5 (23,8)	1 (11,1)	AD
EUS ile yan dal pankreas kanallarında genişleme n (%)	2 (9,5)	0	AD
EUS ile kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısı, n (%)	4 (19)	2 (22,2)	AD
Septasyon, n (%)	5 (23,8)	4 (44,4)	AD
Lobulasyon, n (%)	5 (23,8)	0	AD
Kalsifikasyon, n (%)	2 (9,5)	3 (33,3)	AD
Kist duvarında kalınlaşma, n (%)	4 (19)	0	AD

String sign, n (%)	9 (42,9)	4 (44,4)	AD
Müsin pozitifliği, n (%)	9 (42,9)	1 (11,1)	AD
EUS'un tanısal olarak ayırt ettiği, n (%)	10 (47,6)	3 (33,3)	AD
Kist sıvısı amilaz değeri (U/L) Ort±SD (min-max)	40.734,29 ± 70.856,68 (13–184.694)	982,67 ± 1.376,78 (160–2572)	AD
Kist sıvısı CEA değeri (ng/mL) Ort±SD (min-max)	1.444,7 ± 1.786,77 (106,2–5.739)	276,46 ± 260,79 (0,2–550,7)	AD
Kist sıvısı CA 19-9 değeri (U/mL) Ort±SD (min-max)	39.153,78 ± 43.455,94 (775,3–100.000)	29.080,9 ± 47.849,86 (43,9–100.000)	AD

AD: Anlamlı Değil

Kistik Nöroendokrin tümörler

Çalışmamızda PKL'in cerrahi patoloji sonucuna göre Neoplastik kist grubunu belirlerken; 14 hastamızı dışlamıştık ancak bu hastalar arasından 3 hastamızın tanısı Kistik Nöroendokrin tümördü ve Kistik Nöroendokrin tümörlerin bazı özelliklerini belirtmek istedik.

Kistik NET olgularının; cinsiyeti tümü kadındı. Ortalama yaşları $66,33 \pm 9,50$ yıl (min: 57, max: 76) idi. 1 hasta (%33,3) semptomatikti. 1 (%33,3) hastanın diyabeti mevcuttu. Kan biyokimyasında; serum amilaz ve CA 19-9 düzeylerinin ortalama değerleri sırasıyla $91,5 \pm 9,19$ U/L (min: 85 U/L, max: 98 U/L) ve $8,06 \pm 7,27$ U/mL (min: 2,5 U/mL, max: 16,3 U/mL) idi.

EUS'ta kistik NET'lerin ortalama çapı $31,33 \pm 29,14$ mm (min: 8 mm, max: 64 mm) idi. EUS'ta saptanan kistler; 2 hastada (%66,7) pankreas gövdesinde, 1 hastada (%33,3) pankreasın kuyruk kesiminde idi. 1 hastada (%33,3) septasyon, 1 hastada (%33,3) lobulasyon, 1 hastada (%33,3) mural nodül ve 2 hastada (%66,7) kalsifikasyon varlığı mevcuttu.

EUS-İİAB incelemesinde; kist sıvısı biyokimyasal analizi yapılan yoktu. Sitopatolojik incelemede 1 hasta (%33,3) benign grupta, 2 hasta (%66,7) neoplazi grubunda idi.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yoğun kullanımı ile birlikte pankreasta kist saptanma oranları artmıştır [12]. Pankreas kistlerinin alt tiplerinden bazılarının malign potansiyele sahip olması, pankreas kistlerinin tipinin belirlenmesi ve tedavisinin önemini daha da arttırmaktadır. Pankreas kistlerinin ayırıcı tanısında klinik, laboratuvar, radyolojik, endosonografik ve sitopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; pankreasın neoplastik kistlerinde klinik, laboratuvar, radyolojik, endosonografik ve patolojik incelemelerin tanıya katkısının psödokistlerle karşılaştırılarak araştırılmasıdır.

Neoplastik kistleri ortalama görüldüğü yaş ve cinsiyet açısından incelersek, çalışmamızda neoplastik kistlerin alt tiplerinin saptandıkları ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından literatür ile benzer oldukları görüldü. SPPN'li 4 hastamızın 4 'ü de kadındı ve cinsiyet açısından dağılıma bakıldığında SPPN'lerin diğer neoplastik kistlere göre kadınlarda daha sık görüldüğü bulundu (p: 0,048). MKN'lerin patofizyolojik oluşum mekanizmasında östrojen/progesteron reseptörlerini rol oynadığı için nerdeyse tüm MKN olguları kadınlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 3 MKN hastamızın 3'ü de kadındı ve literatür ile uyumluydu.

PKL'a sahip hastalar asemptomatik olabileceği gibi dispepsiden karın ağrısı ve obstruktif (sarılık, kusma) semptomlara kadar geniş bir yelpazede klinik sergileyebilir [5, 32]. Yapılan çalışmalarda PKL'a sahip hastaların %60 oranında semptomatik olduğu ve en sık görülen semptomun ise karın ağrısı olduğu bildirilmiştir [171-173]. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar göz önüne alındığında hastaların %50'si semptomatikti ve en sık görülen semptom %46,1 ile karın ağrısı idi. Bilindiği gibi akut pankreatit sonrası oluşan psödokistlerin çoğu semptomatiktir ve en sık görülen semptom karın ağrısıdır (%63-76) [173-175]. Psödokistler inflamasyona bağlı bir süreci takiben oluştuğundan, akut pankreatit atağı sonrası özellikle karın ağrısı gibi semptomların daha fazla görülmesi beklenen bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da psödokist grubunda 29 (%63) hasta semptomatikti ve en sık görülen semptom 27 (%58,7) hastada karın ağrısıydı. Neoplastik kistler ise genellikle pankreas dışı yapılan abdomen görüntülemelerinde raslantısal olarak bulunurlar ve çoğu asemptomatiktir [176]. Neoplastik kist grubunda 9 (%30) hasta semptomatik olup en sık görülen semptom yine 8 (%26,7) hastada

karın ağrısıydı. Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda psödokistler neoplastik kistlere göre daha semptomatikti (sırasıyla %63 ve %30, p: 0,019) ve karın ağrısı psödokistlerde neoplastik kistlere göre daha sıkı (sırasıyla %58,7 ve %26,7, p: 0,022).

Serum amilazı; normalin 3 katından daha fazla yükselmesi pankreatit tanısında yardımcı laboratuvar parametrelerden biridir ve akut dönem geçtikten sonrada pankreas hasarına bağlı olarak serum amilaz düzeyleri hafifçe yüksek bulunabilir [177]. Bu çalışmada, psödokist grubundaki hastaların tümünde akut pankreatit öyküsü mevcuttu ve bekleneceği gibi serum amilaz düzeyi ortalama değeri, neoplastik kistlere göre anlamlı olarak yüksekti (p: 0,006). IPMN, wirsung kanal kökenli bir kistik neoplazi olduğu için hastalarda serum amilaz değerinin genellikle yüksek bulunması beklenir. Alexandra ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; pankreatit öyküsü olmayan 127 IPMN'li hastada artmış serum amilaz değerlerinin malign (invaziv) IPMN ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [178]. Bizim çalışmamızda da; IPMN'de serum amilaz ortalama değerleri diğer neoplastik kistlerin serum amilaz ortalama değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0,035).

Serum tümör belirteçlerinden biri olan CA 19-9, pankreas kanseri tanısında ve hastaların tedaviye verdiği yanıtı takipte kullanılan bir göstergedir. Ancak serum CA 19-9, pankreas kanseri henüz küçük veya asemptomatik iken normal sınırlarda olabildiği gibi benign biliyer hastalıklar, kolestatik hastalıklar, akut veya kronik pankreatit, safra taşları gibi benign hastalıklarda da yükselebilmektedir [179]. Sperti ve ark.'nın yaptığı, PKL'u olan 48 olgunun serum tümör belirteçlerinin incelendiği çalışmada neoplastik kisti olan hastalarda serum CA 19-9 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [180]. Bizim çalışmamızda da, neoplastik pankreas kisti olan hastaların serum CA 19-9 ortalama değeri, psödokistlere göre daha yüksek saptanmıştır (p: 0,001). Ancak çalışmaya dahil pankreas adenokarsinomlu hastalar çıkarıldığında, pankreasın neoplastik kistleri ile psödokistlerde serum CA 19-9 değerlerinin benzer olduğu görülmüştür. Sonuç olarak PKL'u olan hastalarda serum CA 19-9 düzeylerinin neoplastik pankreas kistlerini benign pankreatik kistik lezyonlardan ayırmada faydalı olmadığı görülmüştür.

Pankreasın hem neoplastik kistlerinin hem de psödokistlerin %40-63 arasında değişen oranlarda pankreas başında yerleştiği bilinmektedir [181]. Bu çalışmada da neoplastik kistlerin daha çok pankreas başında yerleştiği (%53,3), psödokistlerin ise literatürden farklı olarak pankreasın gövde kesiminde bulunduğu (%54,3) görülmüştür.

Neoplastik kist alt tiplerine göre değerlendirildiğinde; IPMN'ler diğer neoplastik kistlere göre anlamlı olarak yüksek oranda pankreasın baş kesiminde (p: 0,014) yerleşirken, MKN'lerin pankreasın kuyruk kesiminde daha sık yerleştiği görülmüştür (p: 0,047). Bu bulgular literatür ile benzerdir [4].

EUS ile pankreasın ve kistlerin morfolojik olarak değerlendirilmesi ile elde edilen bulgular (ana veya yan dal pankreas kanalında genişleme, kistin pankreatik kanal ile bağlantılı olması, kist içinde septasyon olması, mural nodül varlığı, kist konturlarında lobulasyon olması, kalsifikasyon varlığı, kist duvarında kalınlaşma gibi) neoplastik kist alt tiplerini ve psödokistleri birbirinden ayırt etmede ve malignite riskini belirlemede faydalı olabilmektedir [54].

Bu çalışmada ana pankreas kanalında genişleme varlığının neoplastik kistlerde psödokistlere göre literatürle uyumlu şekilde daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (p: 0,031). Benzer şekilde pankreas kanalı ile bağlantılı olma da neoplastik kistlerde daha yüksek oranda saptanmıştır (p: 0,000). Sonuç olarak pankreas kanal bağlantısı ve/veya pankreas kanal dilatasyonunun varlığı bir kistin neoplastik olma olasılığını artıran bulgulardır. Gerçekte psödokistler de pankreas kanalı ile bağlantılı olmasına rağmen bu özellik çoğunlukla EUS ya da radyolojik görüntüleme ile saptanamamaktadır [182]. Pankreas kanalı ile olan bağlantı ve ana pankreas kanalında genişleme özellikle IPMN'lere özgü bir bulgudur [183]. Pais ve ark.nın yaptığı çalışmaya PKL nedeni ile opere olan ve cerrahi patoloji sonucu IPMN olan 74 hasta dahil edilmiştir. Operasyon öncesi EUS incelemelerinde; solid lezyon varlığı, kist duvarında kalınlaşma ve ana pankreas kanalında dilatasyon bulgularının malignite için ön görücü özellikler olduğu gösterilmiştir [184]. Çalışmamıza dahil edilen IPMN'li hastanın 2'sinde (%13,3) yan dal genişlemesi saptanırken psödokist grubunda hiçbir hastada saptanmamıştır. Yan dal genişliği olan 1 IPMN hastasında invaziv (malign) adenokarsinom mevcut olup literatür ile uyumlu olarak ana ve yan dal genişliği malignite bulgusu olduğu söylenebilir.

Septasyonlar ile oluşan mikrokistik görünüm SKN'lerin %85'inde mevcuttur ve bu özellik tanıda değerlidir [185]. SKN'lerin yaklaşık %10'u septasyon içermez. Bu durumda kistin duvarında kalınlaşma olmaması, lobüle konturlu olması ve uniloküler görünüm kistin tanısı açısından yol göstericidir [73]. Yapılan çalışmalarda, kist içinde septasyon bulunması tek başına malignite için bir risk faktörü olarak görülme de diğer risk faktörleri (kist boyutu, ana kanal genişliği, mural nodul varlığı) ile beraber maligniteyi göstermede destekleyici bir bulgu olarak yer almaktadır [186]. Bizim çalışmamızda da neoplastik kistlerde septasyon görülme

oranı psödokistlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0,000). Neoplastik kist alt tiplerine bakıldığında SKN'ler diğerlerine göre daha yüksek oranda septasyon göstermekteydi (p: 0,028).

PKL'nda lobulasyon görülmesi kist tipleri için tanımlayıcı özellik olarak kabul edilmemektedir. Ancak kistin lobule konturlu ve kalın duvarlı olmasının SKN'nin oligokistik varyantı açısından anlamlı olabileceği bildirilmiştir [187]. Psödokistlerde ise lobulasyon nadiren görülmektedir [188]. Çalışmamızda neoplastik pankreas kistlerinde psödokistlere göre lobulasyon görülme oranının fazla olduğu saptanmıştır (p: 0,023). Buradan yola çıkarak kist içinde septasyon varlığının ve lobülasyonun kistin neoplastik olma olasılığını artıran bulgular olduğu söylenebilir.

PKL'de kist içinde veya duvarında kalsifikasyon görülebildiği bilinmektedir [73]. Bu çalışmada neoplastik kistler ile psödokistler arasında kalsifikasyon varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ancak 4 SPPN hastamızın 3'ünde kalsifikasyon görülmesi anlamlı idi (p: 0,001).

PKL'in duvar yapıları incelendiğinde; MKN'lerin kist duvarı genelde kalındır (> 2 mm) [73]. O'Tool ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; EUS incelemesinde MKN'lerde kistin mikrokistik görüntüde olmayıp kalın duvarlı olmasının SKN'lerin makrokistik varyantlarından %100 duyarlılık ve %78 özgüllük ile ayrımını sağlayabileceğini göstermişlerdir [73]. Kist duvarının kalın olması veya kist duvarında mural nodül varlığı malignite için risk faktörlerinden biridir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada EUS görüntülemelerinde kist içinde mural nodül izlenmemiştir. Buna ek olarak hem neoplastik kistler kendi içinde hem de psödokistler ile karşılaştırıldığında duvar kalınlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

EUS-İİAB ile alınan kist sıvı örneğinde bakılacak amilaz ve CEA değerleri neoplastik kistlerin kendi içine ve psödokistlerle ayrımında yardımcı olabilmektedir [5]. Psödokistlerde ve IPMN'lerde pankreatik kanal ilişkileri nedeniyle kist sıvısında amilaz düzeyleri yüksek bulunabilir.

Kist sıvısında amilaz düzeyinin 250 U/L'den düşük olması psödokist olasılığını çok zayıflatır [90]. SKN ve MKN'lerde ise düşük amilaz düzeyleri beklenir [90]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak neoplastik kist alt tiplerinde MKN, SKN ve SPPN'nin kist sıvısı ortalama amilaz değeri 250 U/L'nin altında idi. Psödokistlerde ortalama amilaz değeri 28.808,8

$\pm 60.961,01$ U/L (nım: 13, max: 184.694) idi ve neoplastik kistlerle psödokistler arasında anlamlı farklılık yoktu.

Kist sıvısında CEA düzeyi, müsinöz kistik lezyonları non-müsinöz kistlerden ayırt etmede yüksek doğruluğa sahiptir. Brugge ve ark.nın yaptığı çok merkezli bir prospektif çalışmada sıvı CEA düzeyinde cut-off değeri 192 ng/mL alındığında MKL için sensitivite %73, spesifite %83 saptanmıştır [85]. Cizginer ve ark. nın yaptığı tek merkezli prospektif çalışmada ise sıvı CEA düzeyinin cut-off değeri 110 ng/mL alındığında MKL'ler için sensitivite %81, spesifite %98 bulunmuştur [99]. Sonuçta, yüksek CEA düzeyleri ile müsinöz kist arasında doğrusal ilişki gözlenirse de CEA düzeyleri ile malignite arasında direkt bir korelasyon gösterilememiştir [85, 99]. Oniki çalışmanın değerlendirmeye alındığı bir meta analizde, CEA düzeyinin cut-off değeri 800 ng/mL alındığında MKL'ler için sensitivite %48, spesifite %98 bulunmuş yine aynı analizde CEA düzeyi <5 ng/mL olduğunda SKN ve psödokistler için sensitivitesi %50 spesifitesi %97 olarak bildirilmiştir [90]. Literatürde psödokistlerin kist sıvısında değişken aralıkta CEA düzeyi olduğu ve %5-14'inde CEA değerinin 192 ng/mL üzerinde olduğu gösterilmiştir [189, 190]. Birkaç çalışmada, kist sıvı CEA değeri 200 ng/mL - 5.000 ng/mL gibi yüksek değerlerde olmasının malignite açısından anlamlı olduğu belirtilirken, kist sıvısı CEA değerinin malign kistik lezyonları benign kistik lezyonlardan ayırt etmede yararlı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [85, 90, 190, 191]. Kist sıvısı CEA değerinin kısıtlılıklarından biri de; IPMN ve MKN gibi müsinöz kistleri ayırt edememesidir. Bu gibi müsinöz kistik lezyon açısından klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda kist sıvısından; K-RAS/N-RAS mutasyon analizi gibi moleküler belirteçlerin kist sıvısından çalışılması önerilmektedir [192]. Çalışmamızda kist sıvısı CEA ortalama değerleri neoplastik kistlerde psödokistlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p: 0,000$), neoplastik kistlerin alt tipleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Psödokistlerin kist sıvısı ortalama CEA değeri ise düşüktü ($7,31 \pm 10,02$ ng/mL). IPMN ve MKN'lerde ortalama kist sıvısı CEA değerleri sırasıyla $1.119,06 \pm 1.883,33$ ng/mL ve $1.348,9 \pm 1.349,06$ ng/mL olarak bulundu. Amerikan Gastroenteroloji Birliği Kılavuzu, kist sıvı miktarının az olması halinde öncelikli olarak CEA analizi yapılmasını önermektedir [128]. Çalışmamızda da bu öneriyi destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir.

Preoperatif EUS-İİAB ile kist sıvısı patolojik incelemesi yapılan ve sonuçların cerrahi patoloji ile konfirme edildiği 112 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, sitopatolojik değerlendirmenin %51 tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir [193]. Yüzkırküç hastanın

dahil edildiği 2 merkezli prospektif bir çalışmada, hastaların %90'ına İİAB yapılabilmiş, ancak %31'nde tanısal sellüler elemanlar elde edilmiş ve yetersiz sıvı miktarı veya yüksek viskoziteden dolayı sıvı elde edilemediğinden ancak %49'una kist sıvısı biyokimyasal analizi yapılabilmektedir [194]. Başka bir çalışmada ise İİAB yapılan 127 hastanın 98'inde (%77) tanısal hücresel elemanlar elde edilmiştir. EUS-İİAB ile alınan kist sıvısı sitopatolojik değerlendirmesini cerrahi patoloji sonucu veya histoloji ile karşılaştıran ve 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, EUS İİAB'nin duyarlılığı %63, özgüllüğü %88 ve tanısal doğruluk oranı %88 bulunmuştur [195]. Bizim çalışmamızda neoplastik kist grubundaki 29 hastadan (%96,6) EUS-İİAB ile sitopatolojik örnek alınmıştır. Sitopatolojik inceleme sonucuna göre 10'unda (%33,3) non diagnostik, 5'inde (%16,7) benign/inflamatuvar bulgular ve 14'ünde (%46,7) neoplazi ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

EUS-İİAB ile alınan kist sıvısında string sign bulgusuna bakılması müsin içeriğini değerlendirme açısından önemli testlerden biridir. String sign'ın pozitif olması müsinöz kistleri göstermede %95 özgüllüğe sahiptir ancak duyarlılığı düşüktür [84]. Bu çalışmada neoplastik kist grubunda 13 hastada (%43,3) string sign pozitif bulunmuştur. Müsinöz kistik lezyonlarda viskositenin yüksek olmasını sağlayan müsinlerdir ancak non-müsinöz kistik lezyonlarda da kist sıvısı viskositesinin yüksek olabileceği gösterilmiştir [196]. Bu nedenle non müsinöz kistik lezyonlarda da string sign pozitifliği olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre; müsinöz kistlerde EUS'un kistin morfolojik özelliklerine göre tanısal olarak ayırt ediciliğine string sign pozitifliğini eklediğimizde tanısal duyarlılığın %44,4'ten %61,1'e, müsin pozitifliği eklediğimizde %83,3'e, kist sıvısı CEA değerini eklediğimizde %66,7'e, sitopatoloji pozitifliğini eklediğimizde ise %66,7'ye yükseldiğini saptadık. Özetle EUS'un tanısal olarak ayırt ediciliğine EUS-İİAB bulgularından (sitopatoloji, müsin, string sign ve CEA >192 ng/mL) herhangi birini ya da birden fazlasını eklediğimizde tanısal duyarlılık %88,9'a varan oranlara ulaşmaktadır.

PKL'ın değerlendirilmesinde BT ve MRG'nin tanısal doğruluğu kist tipine bağlı olarak değişmekle birlikte %20-90 arasında iken EUS ile %51-90 olarak bildirilmektedir. [32, 197-203]. Çok merkezli prospektif bir çalışmada, pankreas kanseri açısından yüksek riske sahip 220 hastanın tarama çalışmasında BT, MR ve EUS'un tanısal performans özellikleri karşılaştırılmıştır [204]. Pankreastaki kistik lezyonların, BT %14'ünü, MR %77'sini ve EUS

%79'unu tespit edebilmiştir. Pankreas lezyonlarını saptamada MR ve EUS, BT'den daha iyi performansa sahiptir [40, 205, 206]. Çalışmamızda BT ve MRG ile 4'er hastada (4/23; %17,3), EUS ile 13 hastada (13/30; %43,3) cerrahi öncesi kist tanısı doğru olarak saptanmıştır. Neoplastik kist bazında incelendiğinde, EUS'un tanısasal olarak kistik adenokarsinom'u MRG ve BT'ye göre daha iyi ayırt ettiğini bulduk (p: 0,03). Sonuç olarak BT, MRG ve EUS'un tanısasal açıdan doğruluk oranları literatür ile benzer bulunmuştur.

IPMN'leri diğer PKL'dan ayıran en önemli tanı yöntemlerinden biri; lezyonun pankreas kanalı ile olan bağlantısının belirlenmesidir [183]. Bu özelliği belirlemede MRKP'nin, BT ve EUS'tan üstün olduğu gösterilmiştir [42]. Kim ve ark.nın yaptığı bir çalışmada PKL'ın pankreas kanalı ile olan bağlantısını göstermede MRKP ile EUS arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir [207]. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda IPMN'lerde MRKP'nin EUS'a göre pankreas kanal bağlantısını göstermede daha başarılı olduğu görülmüştür (p: 0,025).

Diyabet; pankreasın duktal adenokarsinom hastalarında sık görülmekte olup özellikle yeni başlangıç diyabet olan hastalarda; duktal adenokarsinom ve IPMN görülmesi daha sıktır [208-210]. Yapılan çalışmalarda IPMN olgularında diyabet sıklığının %11-42 oranında olduğu görülmektedir [211-214]. Diyabetin IPMN'lerde displazi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir ancak malign (invaziv) transformasyon ile ilişkili olup olmadığı iyi bilinmemektedir. Malign (invaziv) IPMN riskinin özellikle yeni başlangıçlı diyabet hastalarında artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [212, 213, 215]. Diyabetin; IPMN dışında PKL'da risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut değildir. Çalışmamızda neoplastik kist grubunda diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre erkek hakimiyeti olduğunu (p: 0,02), serum CA 19-9 ortalama değerlerinin yüksek olduğunu (p: 0,018), neoplastik kist alt tiplerinden IPMN hastalarında sık görüldüğünü (p: 0,034) ve kist duvar kalınlaşmanın anlamlı olarak fazla olduğunu (p: 0,01) saptadık. Serum CA 19-9 ortalama değerleri neoplastik kist hastalarında yüksek olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte diyabeti olan neoplastik kist hastalarında serum CA 19-9 düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda diyabeti olan neoplastik kist hastalarında serum CA 19-9 ortalama değerlerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu farklılığa hastaların çoğunda IPMN olması sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda neoplastik kistlerin 60 yaş üstü ve altındaki hastalarda özelliklerini karşılaştırdık. Bilindiği gibi neoplastik kistlerin görülmekle sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve cinsiyet açısından kadınlarda daha sık görülmektedir [3, 14, 83, 172, 181]. Çalışmamızda

literatür ile uyumlu olarak neoplastik kist grubu hastaların %70'i altmış yaş üzerinde idi ancak literatürden farklı olarak altmış yaş üzerinde neoplastik kistler erkeklerde daha sık görülmekte idi. Bu farklılık hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Neoplastik kistlerde malignite riski kist çapı ile doğru orantılı artmaktadır [35, 42]. Çalışmamızda neoplastik kistlerin altmış yaş üzerinde olan hastalarda literatür ile uyumlu olarak kist boyut ortalaması benzerdi ($27,8 \pm 10,33$ mm) ancak altmış yaş altı hastaların ortalama kist boyutu anlamlı olarak yüksek bulundu ($47,77 \pm 23,98$ mm; p: 0,016). Bu farklılık, genç hastalarda kist boyutu tek başına malignite için risk faktörü olarak düşünülüp cerrahi rezeksiyon kararının daha kolay alınıyor olmasından veya kist boyutu küçük olduğunda malignite için başka risk faktörü yoksa cerrahi rezeksiyona yönlendirilmeden hastanın takip ediliyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması, radyolojik değerlendirmenin tanıya katkısını değerlendirme yönünden tüm hastalara BT ve MRG/MRKP yapılmamış olması ve olgu sayısının az olması başlıca kısıtlılardır.

Sonuç olarak; pankreasın neoplastik kistlerinin tanısında EUS ve EUS-İİAB en yüksek tanısal duyarlılığa sahip yöntemdir. Buna rağmen %15'e varan oranda neoplastik / benign kist ayrımını yapmada yeterli olmamaktadır. Radyolojik yöntemlerle birlikte kullanımı tanısal doğruluğu arttırmaktadır. Pankreas kisti bulunan diyabetik hastalarda serum CA 19-9 düzeylerinin bakılması neoplastik kist tanısında yardımcı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Jacobson, B.C., et al., *ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas*. Gastrointestinal endoscopy, 2005. **61**(3): p. 363-370.
2. Spinelli, K.S., et al., *Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate*. Annals of surgery, 2004. **239**(5): p. 651.
3. Brugge, W.R., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(12): p. 1218-1226.
4. Brugge, W.R., *Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas*. Journal of gastrointestinal oncology, 2015. **6**(4): p. 375.
5. Yoon, W.J. and W.R. Brugge, *Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management*. Gastroenterology Clinics, 2012. **41**(1): p. 103-118.
6. Cui, M.L., et al., *Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis*. Digestive diseases and sciences, 2014. **59**(5): p. 1055-1062.
7. Sarr, M.G., *2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis*. Pol Arch Med Wewn, 2013. **123**(3): p. 118-124.
8. Hamilton, S.R. and L.A. Aaltonen, *WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Geneva: World health organization, 2000.
9. Samarasena, J.B., Y. Nakai, and K.J. Chang, *Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions: a practical approach to diagnosis and management*. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America, 2012. **22**(2): p. 169-185.
10. Lennon, A.M. and C. Wolfgang, *Cystic neoplasms of the pancreas*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013. **17**(4): p. 645-653.
11. Farrell, J.J., *Pancreatic Cysts and Guidelines*. Digestive Diseases and Sciences, 2017: p. 1-13.
12. de Jong, K., et al., *High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(9): p. 806-811.
13. 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.
14. Kimura, W., et al., *Analysis of small cystic lesions of the pancreas*. International Journal of Gastrointestinal Cancer, 1995. **18**(3): p. 197-206.
15. Carpizo, D., P. Allen, and M. Brennan, *Current management of cystic neoplasms of the pancreas*. The Surgeon, 2008. **6**(5): p. 298-307.
16. Hammel, P.R., et al., *Pancreatic involvement in von Hippel–Lindau disease*. Gastroenterology, 2000. **119**(4): p. 1087-1095.
17. Kim, J.A., et al., *Pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence and association with PKD2 gene mutations*. Radiology, 2016. **280**(3): p. 762-770.
18. Adsay, N.V., *Cystic lesions of the pancreas*. Modern Pathology, 2007. **20**: p. S71-S93.
19. Assifi, M.M., et al., *Non-neoplastic epithelial cysts of the pancreas: a rare, benign entity*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2014. **18**(3): p. 523-531.

20. Garcea, G., et al., *Cystic lesions of the pancreas: a diagnostic and management dilemma*. Pancreatology, 2008. **8**(3): p. 236-251.
21. Vyas, S., et al., *Cystic lesions of the pancreas: current trends in approach and management*. Postgraduate medical journal, 2010: p. pgmj. 2010.097279.
22. Kosmahl, M., et al., *Mucinous nonneoplastic cyst of the pancreas: a novel nonneoplastic cystic change?* Modern pathology, 2002. **15**(2): p. 154-158.
23. Ramsden, K. and J. Newman, *Lymphoepithelial cyst of the pancreas*. Histopathology, 1991. **18**(3): p. 267-268.
24. Pins, M.R., et al., *Ciliated enteric duplication cyst presenting as a pancreatic cystic neoplasm: report of a case with cyst fluid analysis*. Clinical chemistry, 1992. **38**(8): p. 1501-1503.
25. Enestvedt, B.K. and N. Ahmad, *To cease or 'de-cyst'? The evaluation and management of pancreatic cystic lesions*. Current gastroenterology reports, 2013. **15**(10): p. 348.
26. Horvath, K.D. and J.A. Chabot, *An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas*. The American journal of surgery, 1999. **178**(4): p. 269-274.
27. 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): p. S4-S12.
28. Khalid, A. and W. Brugge, *ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts*. The American journal of gastroenterology, 2007. **102**(10): p. 2339-2349.
29. Kadiyala, V. and L.S. Lee, *Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts*. World journal of gastrointestinal endoscopy, 2015. **7**(3): p. 213.
30. Brugge, O.B.a.W.R., *Cystic Lesions of the Pancreas*, K.D.a.R. Shaker, Editor. 2016, Springer Nature p. 155-201.
31. Adsay, N.V., *Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(3): p. 401-404.
32. Curry, C.A., et al., *CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment?* American Journal of Roentgenology, 2000. **175**(1): p. 99-103.
33. 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.
34. Bassi, C., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas*. International journal of pancreatology, 2000. **27**(3): p. 181-193.
35. 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.
36. Canto, M.I., et al., *Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004. **2**(7): p. 606-621.
37. Capurso, G., et al., *Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study*. The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(6): p. 1003-1009.
38. Fukushima, N. and K. Mukai, *Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors*. Advances in anatomic pathology, 1999. **6**(2): p. 65-77.

39. Maire, F., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis*. Gastrointestinal endoscopy, 2003. **58**(5): p. 701-706.
40. Poley, J.-W., et al., *The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer*. The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(9): p. 2175-2181.
41. Sato, N., et al., *STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas*. The American journal of pathology, 2001. **159**(6): p. 2017-2022.
42. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. Pancreatology, 2012. **12**(3): p. 183-197.
43. Klöppel, G., *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas*. 1996: Springer Science & Business Media.
44. Grützmann, R., et al., *Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment*. The oncologist, 2010. **15**(12): p. 1294-1309.
45. Distler, M., et al., *Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas*. Annals of surgery, 2013. **258**(2): p. 324-330.
46. Kang, M.J., et al., *Evaluation of clinical meaning of histological subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Pancreas, 2013. **42**(6): p. 959-966.
47. Yu, P.-F., et al., *Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature*. World journal of gastroenterology: WJG, 2010. **16**(10): p. 1209.
48. Şentürk, H., *Management of cystic diseases of the pancreas*. Turk J Gastroenterol, 2014. **25**: p. 1-18.
49. Ahrendt, S.A., et al., *Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible?* Journal of gastrointestinal surgery, 2002. **6**(1): p. 66-74.
50. Martin, A.K. and Z. Zhou, *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cysts by combined cytopathology and cystic content analysis*. World journal of gastrointestinal endoscopy, 2015. **7**(15): p. 1157.
51. Albores-Saavedra, J., *Acinar cystadenoma of the pancreas: a previously undescribed tumor*. Annals of diagnostic pathology, 2002. **6**(2): p. 113-115.
52. Scheiman, J.M., *Management of cystic lesions of the pancreas*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(3): p. 405-407.
53. Jones, M., et al., *Imaging of indeterminate pancreatic cystic lesions: a systematic review*. Pancreatology, 2013. **13**(4): p. 436-442.
54. Koito, K., et al., *Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation*. Gastrointestinal endoscopy, 1997. **45**(3): p. 268-276.
55. Sahani, D.V., et al., *Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management*. Radiographics, 2005. **25**(6): p. 1471-1484.
56. Klöppel, G. and J. Lüttges, *WHO-classification 2000: exocrine pancreatic tumors*. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 2001. **85**: p. 219-228.
57. 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.
58. Degen, L., W. Wiesner, and C. Beglinger, *Cystic and solid lesions of the pancreas*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2008. **22**(1): p. 91-103.

59. Kevin McGrath, M. *Graphic 66608* Available from:
https://www.uptodate.com/contents/image?rank=3~150&imageKey=GAST%2F66608&source=graphics_search&search=serous%20cystadenoma%20of%20pancreas&sp=4
60. Michael L Steer, M. *Graphic 61511*. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/image?rank=3~47&imageKey=GAST%2F61511&source=graphics_search&search=serous%20cystadenocarcinoma&sp=4.
61. Gress, F., et al., *Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(4): p. 961-965.
62. Kevin McGrath, M., and Asif Khalid, MD. *Graphic 65253*. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F65253&topicKey=GAST%2F5642&source=outline_link&search=mucinous%20cystic%20neoplasm&selectedTitle=1~150.
63. Minami, M., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas: comparison of MR imaging with CT*. Radiology, 1989. **171**(1): p. 53-56.
64. Ming, F., *Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Gastrointestinal endoscopy, 1999. **50**(4): p. 591.
65. Azar, C., et al., *Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients*. Gut, 1996. **39**(3): p. 457-464.
66. Kevin McGrath, M., and Asif Khalid, MD. *Graphic 52643*. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/image?rank=12~150&imageKey=GAST%2F52643&source=graphics_search&search=intraductal%20papillary%20mucinous%20neoplasm&sp=4.
67. Telford, J.J. and D.L. Carr-Locke, *The role of ERCP and pancreatoscopy in cystic and intraductal tumors*. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America, 2002. **12**(4): p. 747-757.
68. Kevin McGrath, M. *Graphic 101892*. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/image?rank=10~150&imageKey=GAST%2F101892&source=graphics_search&search=intraductal%20papillary%20mucinous%20neoplasm&sp=4.
69. Hara, T., et al., *Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography*. Gastroenterology, 2002. **122**(1): p. 34-43.
70. Dumlu, E.G., D. Karakoç, and A. Özdemir, *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: current perspectives*. International surgery, 2015. **100**(6): p. 1060-1068.
71. Ohta, K., et al., *Usefulness of positron emission tomography (PET)/contrast-enhanced computed tomography (CE-CT) in discriminating between malignant and benign intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs)*. Pancreatology, 2017.
72. https://www.olympus.co.uk/medical/en/medical_systems/applications/gastroenterology_1/endoscopic_ultrasound/endoscopic_ultrasound_2.html.
73. O'Toole, D., et al., *Macrocytic pancreatic cystadenoma: the role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions*. Gastrointestinal endoscopy, 2004. **59**(7): p. 823-829.
74. CİNDORUK, M. and H. ERDAL, *Pankreas Kistlerinin Tanısında Endoskopik Ultrasonografi*. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 2015. **8**(1): p. 68-72.

75. Federle, M.P. and K.M. McGrath, *Cystic neoplasms of the pancreas*. Gastroenterology Clinics of North America, 2007. **36**(2): p. 365-376.
76. Khurana, B., et al., *Macrocystic serous adenoma of the pancreas: radiologic—pathologic correlation*. American Journal of Roentgenology, 2003. **181**(1): p. 119-123.
77. Cohen-Scali, F., et al., *Discrimination of unilocular macrocystic serous cystadenoma from pancreatic pseudocyst and mucinous cystadenoma with CT: initial observations*. Radiology, 2003. **228**(3): p. 727-733.
78. Grogan, J.R., et al., *Making sense of mucin-producing pancreatic tumors*. American Journal of Roentgenology, 2001. **176**(4): p. 921-929.
79. Kubo, H., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(5): p. 1429-1434.
80. Lim, J.H., G. Lee, and Y.L. Oh, *Radiologic spectrum of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. Radiographics, 2001. **21**(2): p. 323-337.
81. Dietrich, C. and C. Jenssen, *Benign and malignant (cystic) tumors of the pancreas*. Endoscopic ultrasound—an introductory manual and atlas. 1st ed. New York: Thieme, 2006: p. 208-229.
82. Genevay, M., et al., *Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts*. Annals of surgery, 2011. **254**(6).
83. Al-Haddad, M., et al., *Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts*. Gastrointestinal endoscopy, 2014. **79**(1): p. 79-87.
84. Bick, B.L., et al., *The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts*. Endoscopy, 2015. **47**(07): p. 626-631.
85. Brugge, W.R., et al., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. Gastroenterology, 2004. **126**(5): p. 1330-1336.
86. Maker, A.V., et al., *Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making*. Annals of surgical oncology, 2008. **15**(11): p. 3187-3192.
87. Hong, S.-K.S., et al., *Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts*. Gastrointestinal endoscopy, 2012. **75**(4): p. 775-782.
88. Khalid, A., et al., *Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study*. Gastrointestinal endoscopy, 2009. **69**(6): p. 1095-1102.
89. Nikiforova, M.N., et al., *Integration of KRAS testing in the diagnosis of pancreatic cystic lesions: a clinical experience of 618 pancreatic cysts*. Modern Pathology, 2013. **26**(11): p. 1478-1487.
90. van der Waaij, L.A., H.M. van Dullemen, and R.J. Porte, *Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis*. Gastrointestinal endoscopy, 2005. **62**(3): p. 383-389.
91. Centeno, B.A., et al., *Cyst fluid cytologic analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions*. American journal of clinical pathology, 1994. **101**(4): p. 483-487.
92. Frossard, J.L., et al., *Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(7): p. 1516-1524.
93. Smith, A.L., F.W. Abdul-Karim, and A. Goyal, *Cytologic categorization of pancreatic neoplastic mucinous cysts with an assessment of the risk of malignancy: A*

- retrospective study based on the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Cancer cytopathology*, 2016. **124**(4): p. 285-293.
94. Fasanella, K.E. and K. McGrath, *Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2009. **23**(1): p. 35-48.
 95. Hammel, P., et al., *Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas*. *Gastroenterology*, 1995. **108**(4): p. 1230-1235.
 96. Alkaade, S., E. Chahla, and M. Levy, *Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, viscosity, and carcinoembryonic antigen in pancreatic cyst fluid*. *Endoscopic ultrasound*, 2015. **4**(4): p. 299.
 97. Hoffman, R.L., et al., *Analysis of cyst size and tumor markers in the management of pancreatic cysts: support for the original Sendai criteria*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2015. **220**(6): p. 1087-1095.
 98. Pelaez-Luna, M. and S.T. Chari, *Cyst fluid analysis to diagnose pancreatic cystic lesions: an as yet unfulfilled promise*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(3): p. 1007-1009.
 99. Cizginer, S., et al., *Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts*. *Pancreas*, 2011. **40**(7): p. 1024-1028.
 100. Hammel, P., et al., *Diagnostic value of CA 72-4 and carcinoembryonic antigen determination in the fluid of pancreatic cystic lesions*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 1998. **10**(4): p. 345-348.
 101. D'amico, M.A., et al., *Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides*. *Endocrine connections*, 2014. **3**(2): p. R45-R54.
 102. Oruç, N., et al., *Cystic fluid chromogranin A levels in different pancreatic cystic lesions*. *Turk J Gastroenterol*, 2015. **26**: p. 522-7.
 103. Vilas-Boas, F. and G. Macedo, *Pancreatic Cystic Lesions: New Endoscopic Trends in Diagnosis*. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2017.
 104. Springer, S., et al., *A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(6): p. 1501-1510.
 105. Garud, S.S. and F.F. Willingham, *Molecular analysis of cyst fluid aspiration in the diagnosis and risk assessment of cystic lesions of the pancreas*. *Clinical and Translational Science*, 2012. **5**(1): p. 102-107.
 106. Singhi, A.D., et al., *Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts*. *Clinical Cancer Research*, 2014. **20**(16): p. 4381-4389.
 107. Hiraoka, N., et al., *Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions*. *Clinical Cancer Research*, 2006. **12**(18): p. 5423-5434.
 108. Lee, L.S., et al., *Inflammatory protein profiling of pancreatic cyst fluid using EUS-FNA in tandem with cytokine microarray differentiates between branch duct IPMN and inflammatory cysts*. *Journal of immunological methods*, 2012. **382**(1): p. 142-149.
 109. Lee, E.J., et al., *Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer*. *International journal of cancer*, 2007. **120**(5): p. 1046-1054.
 110. Szafranska, A., et al., *MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Oncogene*, 2007. **26**(30): p. 4442-4452.
 111. Ryu, J.K., et al., *Elevated microRNA miR-21 levels in pancreatic cyst fluid are predictive of mucinous precursor lesions of ductal adenocarcinoma*. *Pancreatology*, 2011. **11**(3): p. 343-350.

112. Al-Haddad, M., et al., *Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of the pancreas: a pilot study*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2007. **65**(6): p. 894-898.
113. Bruno, M., et al., *Preliminary experience with a new cytology brush in EUS-guided FNA*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2009. **70**(6): p. 1220-1224.
114. Sendino, O., et al., *Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study*. *Digestive and Liver Disease*, 2010. **42**(12): p. 877-881.
115. Yamashita, Y., et al., *Usefulness of Contrast-Enhanced Endoscopic Sonography for Discriminating Mural Nodules From Mucous Clots in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms*. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2013. **32**(1): p. 61-68.
116. Hocke, M., et al., *Pancreatic cystic lesions: The value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway*. *Endoscopic ultrasound*, 2014. **3**(2): p. 123.
117. Fusaroli, P., et al., *Contrast harmonic-endoscopic ultrasound is useful to identify neoplastic features of pancreatic cysts (with videos)*. *Pancreas*, 2016. **45**(2): p. 265-268.
118. Konda, V.J., et al., *A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance*. *Endoscopy*, 2013. **45**(12): p. 1006-1013.
119. Nakai, Y., et al., *Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2015. **81**(5): p. 1204-1214.
120. Napoléon, B., et al., *A novel approach to the diagnosis of pancreatic serous cystadenoma: needle-based confocal laser endomicroscopy*. *Endoscopy*, 2015. **47**(01): p. 26-32.
121. Karia, K. and M. Kahaleh, *A Review of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy for Pancreaticobiliary Disease*. *Clinical endoscopy*, 2016. **49**(5): p. 462.
122. Karia, K., et al., *Needle-based confocal endomicroscopy for pancreatic cysts: the current agreement in interpretation*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2016. **83**(5): p. 924-927.
123. O'Toole, D., et al., *Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2001. **53**(4): p. 470-474.
124. Le Borgne, J., et al., *Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases*. *Annals of surgery*, 1999. **230**(2): p. 152.
125. 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.
126. 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. 819-822.
127. Tanno, S., et al., *Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results*. *Gut*, 2008. **57**(3): p. 339-343.
128. 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. 824-848. e22.

129. Pelaez-Luna, M., et al., *Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients.* The American journal of gastroenterology, 2007. **102**(8): p. 1759-1764.
130. Rodriguez, J.R., et al., *Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection.* Gastroenterology, 2007. **133**(1): p. 72-79.
131. Tang, R.S., et al., *Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm.* Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(7): p. 815-819.
132. Nagai, K., et al., *Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.* Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2009. **16**(3): p. 353-358.
133. Fritz, S., et al., *Clinicopathologic characteristics of patients with resected multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.* Surgery, 2012. **152**(3): p. S74-S80.
134. 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.
135. Sahora, K., et al., *Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series.* Annals of surgery, 2013. **258**(3): p. 466-475.
136. Aso, T., et al., *"High-risk stigmata" of the 2012 international consensus guidelines correlate with the malignant grade of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.* Pancreas, 2014. **43**(8): p. 1239-1243.
137. Fritz, S., et al., *Pancreatic main-duct involvement in branch-duct IPMNs: an underestimated risk.* Annals of surgery, 2014. **260**(5): p. 848-856.
138. Goh, B.K., et al., *Are the Sendai and Fukuoka consensus guidelines for cystic mucinous neoplasms of the pancreas useful in the initial triage of all suspected pancreatic cystic neoplasms? A single-institution experience with 317 surgically-treated patients.* Annals of surgical oncology, 2014. **21**(6): p. 1919-1926.
139. Jang, J.Y., et al., *Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms.* British Journal of Surgery, 2014. **101**(6): p. 686-692.
140. Roch, A.M., et al., *International Consensus Guidelines parameters for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm are not properly weighted and are not cumulative.* HPB, 2014. **16**(10): p. 929-935.
141. Nguyen, A.H., et al., *Current recommendations for surveillance and surgery of intraductal papillary mucinous neoplasms may overlook some patients with cancer.* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. **19**(2): p. 258-265.
142. Yamada, S., et al., *Comparison of the international consensus guidelines for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms.* Surgery, 2016. **159**(3): p. 878-884.
143. Singhi, A.D., et al., *American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data.* Gastrointestinal endoscopy, 2016. **83**(6): p. 1107-1117. e2.

144. Ohno, E., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules*. Annals of surgery, 2009. **249**(4): p. 628-634.
145. Zhong, N., et al., *Histologic and imaging features of mural nodules in mucinous pancreatic cysts*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012. **10**(2): p. 192-198. e2.
146. de Jong, K., et al., *Interobserver agreement for endosonography in the diagnosis of pancreatic cysts*. Endoscopy, 2011. **43**(07): p. 579-584.
147. Kim, J.H., et al., *Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct*. European journal of radiology, 2012. **81**(11): p. 2927-2935.
148. Khashab, M.A., et al., *Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms*. Pancreas, 2013. **42**(4): p. 717-721.
149. Do, R.K., et al., *Interobserver agreement for detection of malignant features of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas on MDCT*. American Journal of Roentgenology, 2014. **203**(5): p. 973-979.
150. Harinck, F., et al., *A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals*. Gut, 2016. **65**(9): p. 1505-1513.
151. Ridditid, W., et al., *Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes*. Gastrointestinal endoscopy, 2016. **84**(3): p. 436-445.
152. Farrell, J.J., et al., *Endoscopically acquired pancreatic cyst fluid microRNA 21 and 221 are associated with invasive cancer*. The American journal of gastroenterology, 2013. **108**(8): p. 1352-1359.
153. DeWitt, J., et al., *EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study*. Gastrointestinal endoscopy, 2009. **70**(4): p. 710-723.
154. Oh, H.-C. and W.R. Brugge, *EUS-guided pancreatic cyst ablation: a critical review (with video)*. Gastrointestinal endoscopy, 2013. **77**(4): p. 526-533.
155. Barthet, M., et al., *Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts*. Gastrointestinal endoscopy, 1995. **42**(3): p. 208-213.
156. AKYÜZ, M. and H. AKYILDIZ, *Pankreas Psödokisti*. Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics, 2011. **4**(1): p. 70-76.
157. Aghdassi, A., et al., *Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis*. Pancreas, 2008. **36**(2): p. 105-112.
158. Nealon, W.H. and E. Walser, *Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage)*. Annals of surgery, 2002. **235**(6): p. 751.
159. Newell, K., et al., *Are cystgastrostomy and cystjejunostomy equivalent operations for pancreatic pseudocysts?* Surgery, 1990. **108**(4): p. 635-9; discussion 639-40.
160. Heider, R., et al., *Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients*. Annals of surgery, 1999. **229**(6): p. 781.
161. Pyke, C.M., et al., *The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects*. Annals of surgery, 1992. **215**(2): p. 132.

162. Talamini, M.A., et al., *Spectrum of cystic tumors of the pancreas*. The American journal of surgery, 1992. **163**(1): p. 117-124.
163. 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.
164. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms*. Surgical Oncology, 2011. **20**(2): p. e84-e92.
165. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms*. Surgical Oncology, 2011. **20**(2): p. e93-e101.
166. Gerry, J.M. and G.A. Poultides, *Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection*. Digestive Diseases and Sciences, 2017: p. 1-11.
167. Sheehan, M.K., et al., *Spectrum of cystic neoplasms of the pancreas and their surgical management*. Archives of Surgery, 2003. **138**(6): p. 657-662.
168. Salvia, R., et al., *Clinical and biological behavior of pancreatic solid pseudopapillary tumors: report on 31 consecutive patients*. Journal of surgical oncology, 2007. **95**(4): p. 304-310.
169. Özkara, S., et al., *Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case series of 9 patients*. The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 2012. **23**(6): p. 727-735.
170. Hookey, L.C., et al., *Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes*. Gastrointestinal endoscopy, 2006. **63**(4): p. 635-643.
171. Fernández-del Castillo, C., et al., *Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients*. Archives of Surgery, 2003. **138**(4): p. 427-434.
172. Attasaranya, S., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts*. JOP. Journal of the Pancreas, 2007.
173. Şenol, K., et al., *Can outcome of pancreatic pseudocysts be predicted? Proposal for a new scoring system*. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2016. **22**(2): p. 150-154.
174. Warshaw, A.L. and D.W. Rattner, *Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria*. Annals of surgery, 1985. **202**(6): p. 720.
175. Maringhini, A., et al., *Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis (incidence and natural history)*. Digestive diseases and sciences, 1999. **44**(8): p. 1669-1673.
176. Sakorafas, G.H. and M.G. Sarr, *Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know*. Cancer treatment reviews, 2005. **31**(7): p. 507-535.
177. Toouli, J., et al., *Guidelines for the management of acute pancreatitis*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**(s1).
178. Roch, A.M., et al., *Abnormal serum pancreatic enzymes, but not pancreatitis, are associated with an increased risk of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms*. Surgery, 2014. **156**(4): p. 923-930.
179. Bünger, S., et al., *Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2011. **137**(3): p. 375-389.
180. Sperti, C., et al., *Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors*. Cancer, 1996. **78**(2): p. 237-243.
181. Cho, C.S., et al., *Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy*. Annals of surgical oncology, 2013. **20**(9): p. 3112-3119.

182. Bhosale, P., A. Balachandran, and E. Tamm, *Imaging of benign and malignant cystic pancreatic lesions and a strategy for follow up*. World journal of radiology, 2010. **2**(9): p. 345.
183. Song, S.J., et al., *Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: Comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(1): p. 86-93.
184. Pais, S.A., et al., *Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. **5**(4): p. 489-495.
185. Kubo, H., et al., *Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography*. Endoscopy, 2009. **41**(08): p. 684-689.
186. Chung, J.W., et al., *Clinicopathologic features and outcomes of pancreatic cysts during a 12-year period*. Pancreas, 2013. **42**(2): p. 230-238.
187. Bai, X.-l., et al., *Pancreatic cystic neoplasms: a review of preoperative diagnosis and management*. Journal of Zhejiang University Science B, 2013. **14**(3): p. 185-194.
188. Demir, A., et al., *A giant adrenal pseudocyst: case report and review of the literature*. International urology and nephrology, 2006. **38**(1): p. 167-169.
189. Gonzalez Obeso, E., et al., *Pseudocyst of the pancreas*. Cancer Cytopathology, 2009. **117**(2): p. 101-107.
190. Park, W.G., et al., *Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts*. Pancreas, 2011. **40**(1): p. 42.
191. Correa-Gallego, C., A.L. Warshaw, and C. Fernandez-del Castillo, *Fluid CEA in IPMNs: a useful test or the flip of a coin?* The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(3): p. 796.
192. Chai, S.M., et al., *Optimizing the multimodal approach to pancreatic cyst fluid diagnosis*. Cancer cytopathology, 2013. **121**(2): p. 86-100.
193. Goh, B.K., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. Gastroenterology, 2005. **128**(5): p. 1529.
194. de Jong, K., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study*. Endoscopy, 2011. **43**(07): p. 585-590.
195. Thosani, N., et al., *Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis*. Digestive diseases and sciences, 2010. **55**(10): p. 2756-2766.
196. Lewandrowski, K.B., et al., *Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma*. Annals of surgery, 1993. **217**(1): p. 41.
197. Procacci, C., et al., *Characterization of cystic tumors of the pancreas: CT accuracy*. Journal of computer assisted tomography, 1999. **23**(6): p. 906-912.
198. Visser, B.C., et al., *Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI*. American Journal of Roentgenology, 2007. **189**(3): p. 648-656.
199. Fisher, W.E., et al., *Accuracy of CT in predicting malignant potential of cystic pancreatic neoplasms*. HPB, 2008. **10**(6): p. 483-490.
200. Oh, H.-C., et al., *Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(1): p. 229-239.
201. Lee, H.-J., et al., *Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions*. Clinical radiology, 2011. **66**(4): p. 315-321.

202. de Jong, K., et al., *Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2012. **47**(8-9): p. 1056-1063.
203. Lu, X., et al., *The diagnostic value of EUS in pancreatic cystic neoplasms compared with CT and MRI*. Endoscopic ultrasound, 2015. **4**(4): p. 324.
204. Canto, M.I., et al., *Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals*. Gastroenterology, 2012. **142**(4): p. 796-804.
205. Canto, M.I., et al., *Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2006. **4**(6): p. 766-781.
206. Langer, P., et al., *Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer*. Gut, 2009. **58**(10): p. 1410-1418.
207. Kim, Y.C., et al., *Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions*. American Journal of Roentgenology, 2010. **195**(4): p. 947-952.
208. Permert, J., et al., *Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism*. The European journal of surgery= Acta chirurgica, 1993. **159**(2): p. 101-107.
209. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. **129**(2): p. 504-511.
210. Pannala, R., et al., *Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus*. Gastroenterology, 2008. **134**(4): p. 981-987.
211. Wiesenauer, C.A., et al., *Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms*. Archives of Surgery, 2003. **138**(6): p. 610-618.
212. Mimura, T., et al., *Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Journal of clinical gastroenterology, 2010. **44**(9): p. e224-e229.
213. Leal, J.N., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms and the risk of diabetes mellitus in patients undergoing resection versus observation*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. **19**(11): p. 1974-1981.
214. Moris, M., et al., *Risk factors for malignant progression of intraductal papillary mucinous neoplasms*. Digestive and Liver Disease, 2015. **47**(6): p. 495-501.
215. Morales-Oyarvide, V., et al., *Diabetes Mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with high-grade dysplasia, intestinal differentiation, and colloid type carcinoma*. Pancreatology, 2017. **17**(4): p. S19.