

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS KİSTLERİNDE METABOLİK VE KİST İLE İLİŞKİLİ
YENİ MALİGNİTE PREDİKTÖRLERİ VAR MIDIR?**

Dr. Kadir Uluç ANIL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Filiz AKYÜZ



İSTANBUL

2022

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANKREAS KİSTLERİNDE METABOLİK VE KİST İLE İLİŞKİLİ
YENİ MALİGNİTE PREDİKTÖRLERİ VAR MIDIR?**

Dr. Kadir Uluç ANIL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Filiz AKYÜZ



İSTANBUL

2022

I. TEŞEKKÜR

Her zaman rahatlıkla iletişime geçebildiğim, kafama takılan her konuyu rahatlıkla sorup hızlıca yanıt alabildiğim, tez hazırlama sürecimde benden yardımımı hiç esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Filiz Akyüz'e,

Özverili çalışmaları ve emekleriyle tez hazırlama sürecimde bana katkıları oldukça büyük olan Doç. Dr. Aslı Çifcibaşı Örmeci ve Uzm. Dr. Bilger Çavuş'a,

İç Hastalıkları asistanlık sürem boyunca eğitimime katkı sağlayan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, yeri geldiğinde destek aldığım, yeri geldiğinde destek olduğum, dört yılımın hızlı geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimin ilk aylarından tez hazırlığıma kadar geçen sürede her zaman tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Zülal İstemihan'a,

Desteğini ve bana inancını her zaman hissettiğim, moralim bozulduğunda moral, cesaretim kırıldığında cesaret veren, her zaman yanımda olan eşim Gizem'e ve beni bugünlere getiren fedakâr anneme sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Kadir Uluç Anıl

II. İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	iv
IV. TABLOLAR.....	vi
V. ŞEKİLLER.....	vii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1 PANKREAS KİSTLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
4.2 PANKREAS KİSTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	6
4.3 BASİT KİSTLER (SERÖZ KİSTLER).....	7
4.4 PSÖDOKİSTLER.....	8
4.5 PANKREATİK KİSTİK NEOPLAZMLAR.....	9
4.5.1 İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm (İPMN).....	10
4.5.2 Müsinöz Kistik Neoplazm (MKN).....	13
4.5.3 Seröz Kistik Neoplazm (SKN).....	14
4.5.4 Solid Psödopapiller Neoplazm (SPPN).....	15
4.5.5 Kistik Nöroendokrin Neoplazm (KNN).....	16
4.6 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	16
4.6.1 Pankreas Kistlerinin Tanısında EUS.....	17

4.6.2 Pankreas Kistlerinde EUS ile İİAB Uygulaması.....	19
5. MATERYAL VE METOT.....	22
6. BULGULAR.....	23
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
8. KAYNAKLAR.....	43
9. ÖZGEÇMİŞ.....	48



III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER

BT: Bilgisayarlı tomografi

CEA: Karsinoembriyonik antijen

dl: Desilitre

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik ultrason

g: Gram

GA: Güven aralığı

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İPMN: İntraduktal papiller müsinöz neoplazm

KNN: Kistik nöroendokrin neoplazm

L: Litre

LDH: Laktat dehidrojenaz

med: Median

MEN1: Multipl endokrin neoplazi tip 1

mg: Miligram

MKN: Müsinöz kistik neoplazm

ml: Mililitre

MR: Manyetik rezonans

MRKP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

ng: Nanogram

OR: Odds ratio (tahmini rölatif risk)

ort: Ortalama

PET: Pozitron emisyon tomografisi

ROC: Receiver Operating Characteristics (alıcı işlem karakteristikleri)

SKN: Seröz kistik neoplazm

SPPN: Solid psödopapiller neoplazi

s.s. : Standart sapma

U: Ünite

VHL: Von Hippel-Lindau



IV: TABLOLAR**Sayfa No**

Tablo 1: Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması.....	6
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü Pankreas Kistik Neoplazileri Sınıflandırması.....	7
Tablo 3: Sık rastlanan pankreas kistlerinin özellikleri.....	9
Tablo 4 İPMN’de Malignite Açısından Riskli Özellikler.....	12
Tablo 5 Hastaların Demografik Özellikleri.....	23
Tablo 6 Sitolojik Tanılar.....	24
Tablo 7 EUS Tanıları.....	24
Tablo 8 EUS duyarlılık ve özgüllüğü.....	25
Tablo 9 Alkol, DM, Kontrastlanma ve Solid Nodül Varlıklarının Dağılımı.....	26
Tablo 10 Laboratuvar Parametrelerinin Kistlerin Sitolojik Tanıları ile İlişkileri.....	27
Tablo 11 Laboratuvar Parametrelerinin Kistlerin EUS Tanıları ile İlişkileri.....	28
Tablo 12 Sitolojik Tanı Parametre Özellikleri.....	34
Tablo 13 Sitolojik Tanı Odds Ratio.....	34
Tablo 14 EUS Tanı Parametre Özellikleri.....	36
Tablo 15 EUS Tanı Odds Ratio.....	37

V. ŞEKİLLER**Sayfa No**

Şekil 1 Psödokist EUS görüntüsü.....	17
Şekil 2 Seröz Kistik Neoplazi EUS görüntüsü.....	18
Şekil 3 İPMN EUS görüntüsü.....	19
Şekil 4 String Sign.....	20
Şekil 5 Kist Albumin ROC Eğrisi.....	30
Şekil 6 Kist Total Protein ROC Eğrisi.....	31
Şekil 7 Kist Glukoz ROC Eğrisi.....	31
Şekil 8 Kist CEA ROC Eğrisi.....	32
Şekil 9 Kist Kolesterol ROC Eğrisi.....	32
Şekil 10 Serum-Kist Albumin Farkı ROC Eğrisi.....	33
Şekil 11 Serum-Kist Glukoz Oranı ROC Eğrisi.....	33
Şekil 12 Kist Glukoz ROC Eğrisi – EUS.....	35
Şekil 13 Kist CEA ROC Eğrisi – EUS.....	36

1. ÖZET

Giriş: Neoplastik kistlerin malignite potansiyeli olduğundan tanısını erken koymak prognoz açısından önem taşır. Bu çalışmanın amacı, pankreas kist sıvısı örneğinde premalignite ile ilişkili bir belirteç bulmak ve malignite gelişmeden hastalara tedavi şansı sunmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 2020-2022 yılları arasında rutin endoskopi ünitesine pankreas kist aspirasyonu için yönlendirilen 18 yaş üzeri 100 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 53'ü İİAB için uygundu ve çalışmaya dahil edildiler. Hastaların demografik özellikleri, pankreatit öyküleri, alkol kullanım bilgileri, kistlerin görüntüleme özellikleri, pankreas kist sıvısında ve serumda bakılan albumin, LDH, total protein, glukoz, CEA, amilaz, lipaz, trigliserid, kolesterol, serum-kist albumin farkı, serum-kist glukoz oranı, kist sitolojisi ve EUS bulguları elde edildi. Hastalar kist sitolojileri ve cerrahi tanılarına göre premalign/malign ve benign olarak 2 gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 26.0 kullanıldı.

Bulgular: 53 hastadan 29'u erkekti (%54,7). Ortalama hasta yaşı 55 ± 15 yıl, ortalama takip süresi ise $11,1\pm 5,8$ aydı. Solid nodül varlığı, kontrast tutulumu, alkol kullanımını ve pankreatit öyküleri değerlendirildiğinde malign ve benign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kist sıvısında bakılan albümin, total protein, glukoz, CEA, kolesterol, serum-kist albümin farklarında ve glukoz oranlarında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. ROC analizi ile sınır değerler belirlendi. Tahmini rölatif risk oranları (OR) kist albumin <0.63 g/dl, kist total protein <1 g/dl, kist glukoz <100 mg/dl, kist CEA >24 ng/ml, kist kolesterol <4.5 mg/dl, serum-kist albumin farkı >2.5 ve serum-kist glukoz oranı >1.3 için sırasıyla: 29 (p:0.005, %95 GA: 2.7-306), 27 (p:0.006, %95 GA: 2.5-284), 8.4 (p:0.01, %95 GA: 1.6-42), 9.2 (p:0.003, %95 GA: 2.1-39.5), 17.5 (p:0.019, %95 GA: 1.5-191), 16 (p:0.022, %95 GA: 1.4-171) ve 13 (p:0.006, %95 GA: 2-81) olarak bulundu.

Sonuç: Kist sıvısında yüksek CEA, düşük glukoz, albumin, kolesterol ve total protein ile yüksek serum-kist albumin farkı ve serum-kist glukoz oranı pankreas kistlerinde maligniteyi ön görmede basit, pratikte kullanılabilir belirteçlerdir.

2. ABSTRACT

Background: Early diagnosis of neoplastic cysts is important for prognosis as they have the potential of malignancy. The aim of this study is to find a marker in pancreatic cyst fluids related to premalignancy and provide an opportunity of treatment before malignancy occurs.

Material and Methods: In our study, 100 patients above the age of 18 who were referred to endoscopy unit for pancreatic cyst aspiration between 2020-2022 were evaluated. 53 of these patients were eligible for FNA and were included in this study. Demographical features, history of pancreatitis, alcohol consumption, imaging features of cysts; LDH, total protein, glucose, CEA, amilase, lipase, triglyceride, cholesterol of serum and cystic fluid, serum-cyst albumin gradient, serum-cyst glucose rate, cyst cytology and EUS findings were obtained. Patients were divided into 2 groups as benign and premalign/malign cysts according to cytology or surgical specimen. SPSS 26.0 was used for statistical analysis.

Results: Of the 53 patients, 29 were male (54.7%). Mean age was 55 ± 15 years and mean follow-up period was 11.1 ± 5.8 months. There were no statistically significant differences between the malign and benign groups in terms of solid nodule presence, contrast enhancement, alcohol abuse and history of pancreatitis. Albumin, total protein, glucose, CEA, cholesterol of cystic fluid, serum-cyst albumin gradient and serum-cyst glucose rate were significantly different between malign and benign groups. Cut-off values were determined via ROC analysis. Odds ratios (OR) for cyst albumin < 0.63 g/dl, cyst total protein < 1 g/dl, cyst glucose < 100 mg/dl, cyst CEA > 24 ng/ml, cyst cholesterol < 4.5 mg/dl, serum-cyst albumin gradient > 2.5 and serum-cyst glucose rate > 1.3 were: 29 (p:0.005, %95 CI: 2.7-306), 27 (p:0.006, %95 CI: 2.5-284), 8.4 (p:0.01, %95 CI: 1.6-42), 9.2 (p:0.003, %95 CI: 2.1-39.5), 17.5 (p:0.019, %95 CI: 1.5-191), 16 (p:0.022, %95 CI: 1.4-171) and 13 (p:0.006, %95 CI: 2-81), respectively.

Conclusion: High CEA, low glucose, albumin, cholesterol and total protein levels in cyst fluid as well as high serum-cyst albumin gradient and serum-cyst glucose rate are simple, practically usable markers for predicting malignancy in pancreatic cysts.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreas kisti genel popülasyonda sık görülen rastlantısal bir bulgudur ve prevalansı %2,4 ile %13,5 arasında değişmektedir. Pankreas kanseri açısından yüksek riskli hastalarda (aile öyküsü olan, germline mutasyona sahip hastalar) prevalans daha da yüksektir. EUS veya MR ile görüntülenen yüksek riskli hastaların %40'ında en az bir pankreas kisti tespit edildiği raporlanmıştır [1].

Pankreas kistleri genel olarak neoplastik ve non-neoplastik; ve müsinöz ve müsinöz olmayanlar şeklinde gruplandırılabilir. Bunlar içinden intraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN), müsinöz kistik neoplazm (MKN), solid psödopapiller neoplazi (SPPN) ve kistik nöroendokrin neoplazmın (KNN) malignite potansiyelleri vardır. Ayırıcı tanıları görüntüleme ve örnekleme yöntemleri ile yapılır. Psödokistler genelde akut veya kronik pankreatit öyküsü olan hastalarda görülür, malignite potansiyelleri olmadığından izlem gerektirmezler. IPMN'ler yan dallardan, ana kanaldan veya kombine şekilde ortaya çıkabilirler; yan dal IPMN en sık görülen pankreas kistidir. MKN ve seröz kistadenomlar daha sıklıkla orta yaş kadınlarda görülmektedir, seröz kistadenomlar büyük boyutlara ulaşmaları nedeniyle nadiren semptomatik olsalar da genelde semptom ortaya çıkarmazlar. Nöroendokrin tümörler oldukça nadirdir ve genelde fonksiyon göstermezler, kesin tanıları için EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekir.

Pankreas kistleri için kullanılan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS)'dir. MR veya MRKP, radyasyon olmaması ve kist ile pankreatik kanal ilişkisini değerlendirmede daha üstün olmaları nedeniyle ilk tercih edilen yöntemlerdir. Pankreas kistlerinde görüntüleme modaliteleriyle ilgili bir sistematik incelemede BT benign-malign ayrımında %71-80 oranında başarılı bulunmuştur [2]. MR-MRKP ise bu ayrımı %55-76 oranında başarı ile yapabilmektedir. EUS, sıvı örnekleme olmadan da %65-96 oranında benign-malign ayrımı yapabilmektedir [3], ancak invaziv bir işlem olması nedeniyle ilk sırada tercih edilmez. MR ve EUS'un kombine kullanımının IPMN, MKN, yüksek-derece displazi ve pankreas kanserlerini saptamada, tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür [4].

EUS ile İİAB yapılabilen ve bu sayede sıvının laboratuvar ve sitolojik analizi yapılabilir. Bu özellikleri ile EUS-İİAB, tek başına diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında pankreas kistleri ile ilgili daha fazla bilgi sağlamaktadır [5]. Kist sıvısında

en çok bakılan belirteç CEA'dır ve İPMN ve MKN tanısında ortalama %63 duyarlılık, %93 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [6]. CA 125, CA 72-4 gibi başka belirteçler de daha önce araştırılmıştır ancak maligniteyi saptamadaki etkinlikleri düşük bulunmuştur [7]. Müsinöz ve müsinöz olmayan kistik neoplazileri ayırmada glukoz kullanılmış, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %91 ve %86 saptanmıştır [8].

Pankreas kanserleri, tedavisi zor ve mortalitesi yüksek kanserlerdir. Cerrahi olarak rezekte edilmiş kistlerle yapılan retrospektif bir seride kistlerin malignite oranı %15 bulunmuştur [9]. Yüksek mortalite, pankreas kistlerinin takibinde kullanılan MR ve EUS-İİAB'nin maliyeti, girişimsel işlemin zorluğu ve komplikasyon ihtimalleri göz önüne alındığında premaligniteyi daha erken gösteren bir belirteç ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı kist aspirasyon sıvısında premalignite açısından anlamlı bir belirteç bulmak ve pankreas kanseri sıklığının azalmasına katkı sağlamaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. PANKREAS KİSTLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Pankreas kistleri asemptomatik hastalarda artan oranlarda rastlantısal olarak görülmektedir ve prevalansı %2,4 ile %13,5 arasında değişmektedir. İleri yaş pankreas kistleri için bir risk faktörüdür. 40 yaşın altında prevalans %0-1.2 arasında iken [10, 11], 40 yaşın üzerinde geçen her yıl için pankreas kisti riskinin 1.06 kat arttığı gösterilmiştir [10]. 70 yaşın üzerinde hastaların yaklaşık %40'ında pankreas kistine rastlanmaktadır [12]. Ayrıca ilerleyen yaş ile birlikte kistlerin malignite oranları da artmaktadır. Çalışmaların çoğunda prevalans ve malignite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [10, 12-14].

Birinci derece yakınında pankreas kisti öyküsü olanlarda yaklaşık 3 kat daha fazla pankreas kisti görülmektedir [14]. Pankreas kanseri açısından yüksek riskli hastalarda, yani ailede pankreas kanseri öyküsü olanlar, herediter pankreatiti olanlar, ailesel atipik melanomu olanlar, ailesel meme-over kanseri öyküsü olanlar, herediter nonpolipozis koli kanseri, Peutz-Jeghers öyküleri olanlarda pankreas kist prevalansı daha yüksektir. Von Hippel-Lindau (vHL) tanılı hastalarda pankreas kistleri sıklıkla görülmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada vHL tanılı hastaların %77.2'sinde pankreas kisti görülmüştür [15].

Pankreatit geçirenlerde pankreas kisti prevalansı net olarak bilinmemektedir çünkü IPMN gibi bazı kistler pankreatite yol açabilmekteyken, pankreatit geçirenlerde de psödokist meydana gelebilmektedir.

Diyabet pankreas kistleri için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir [14]. Pankreas dışı kistlerin de pankreas kistleri ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [16]. En sık birliktelik böbrekler ve karaciğerdir. Alkol kullanımının pankreas kisti ile ilişkisi gösterilmemiştir.

Rastlantısal olarak saptanan pankreas kistlerinin çoğu subsantimetrik boyuttadır. İlerleyen yaş ile birlikte kist boyutu da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 90 yaş üzerindeki hastalarda ortalama kist boyutu 14mm iken, 39 yaş altındakilerde 3mm olduğu saptanmıştır [12].

4.2. PANKREAS KİSTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Pankreas kistleri neoplastik ve neoplastik olmayan veya müsinöz ve müsin olmayan şeklinde kategorize edilebilir. Bunların içinde malignite potansiyeli olanlar İPMN, MKN, SPPN ve KNN'dır. Bunlar içinden İPMN ve MKN müsinöz; SKN, SPPN, KNN non-müsinözdür. Genel olarak neoplastik olmayan kistler tüm pankreas kistlerinin %80'ini oluşturmaktadır. Pankreas kistlerinin sınıflandırılması Tablo 1'de, pankreas kistik neoplazilerinin dünya sağlık örgütü sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Pankreas Kistlerinin Sınıflandırılması

NEOPLASTİK OLMAYAN KİSTLER	
Psödokist	
Basit/Konjenital Kist	
Retansiyon Kisti	
NEOPLASTİK KİSTLER	
MÜSİNÖZ KİSTLER	NON-MÜSİNÖZ KİSTLER
İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm	Seröz Kistik Neoplazm
Müsinöz Kistik Neoplazm	Solid Psödo-papiller Neoplazm
	Kistik Nöroendokrin Neoplazm
	Asinar Hücreli Kistik Neoplazm
DİĞER KİSTLER	
Kistik Dejenerasyonlu Duktal Adenokarsinom	

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü Pankreas Kistik Neoplazileri Sınıflandırması

MÜSİNÖZ KİSTİK NEOPLAZİ
Müsinöz kistadenom İlımlı displazi ile seyreden müsinöz kistik neoplazi Müsinöz kistadenokarsinom (invaziv/non-invaziv)
SERÖZ KİSTİK NEOPLAZİ
Seröz kistadenom (mikrokistik/oligokistik) Seröz kistadenokarsinom
İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİ
İntraduktal papiller müsinöz adenom İlımlı displazi ile seyreden intraduktal papiller müsinöz neoplazi İntraduktal papiller müsinöz karsinom (invaziv/non-invaziv)
SOLİD PSÖDOPAPİLLER NEOPLAZİ
Solid psödopapiller neoplazi Solid psödopapiller karsinom

Kistlerin ayırıcı tanısı görüntüleme ve kist sıvı analizi ile yapılır. 851 hasta ile yapılan en geniş cerrahi serilerinden birinde opere olan pankreas kistli hastaların cerrahi tanıları karşılaştırılmış ve IPMN %38 ile en sık görülen pankreas kisti olmuştur [17]. Onu sırasıyla MKN (%23), SKN (%16), KNN (%7) ve SPPN (%3) izlemiştir.

4.3. BASİT KİSTLER (SERÖZ KİSTLER)

Seröz kistler %75 oranında orta yaş kadınlarda görülür. Genelde tektir ve pankreatik kanal ile bağlantısızdır. Santral kalsifikasyon veya skar içeren küçük kistlerden (mikrokist) oluşur. Müsin içermez, sıvı analizinde CEA düzeyi düşüktür. Malignite potansiyeli yoktur ve izlem veya tedavi gerektirmezler.

4.4. PSÖDOKİSTLER

Psödokistlerin çoğu bilinen akut veya kronik pankreatit öyküsü olan hastalarda ortaya çıkar. Pankreas çevresinde sıvı birikimi, akut ve kronik pankreatitin en sık komplikasyonudur. Akut dönemde granülasyon veya fibröz dokudan oluşan bir duvar olmaksızın sadece sıvı birikimi vardır [18]. Bu sıvı koleksiyonu ya kendiliğinden kaybolur ya da granülasyon dokusu veya fibröz dokudan zengin iyi sınırlı bir duvarla çevrili hale gelerek psödokiste dönüşür, bunun için en az 4 hafta geçmesi gerekir. Kistik lezyonun çevresinde epitelyal bir duvar yoktur ve gerçek bir kist değildir, bu sebeple psödokist olarak tanımlanmıştır. Genelde soliter olsalar da %10 vakada birden fazla psödokist görülebilir. Boyutları 2-20cm arasında değişkendir [18-20].

Psödokistler, solid materyal veya pankreatik nekroz içermezler. Neoplastik kistlere göre çok daha az oranda görülseler de malignite potansiyelleri olmadığından ve takip gerektirmediklerinden ayırıcı tanıda akılda tutulmaları gerekir. Neoplastik kistler pankreatite yol açabildiklerinden, psödokist tanısı koyarken altta yatan başka bir neoplastik kisti atlamamaya dikkat edilmelidir.

Genelde semptomla yol açmasalar da en sık görülen semptomlar karın ağrısı, erken doyma, bulantı ve kusmadır. Gastrik kompresyona bağlı olarak hastaların %20'sinde kilo kaybı görülebilir. Safra kanal basısına bağlı olarak hastaların %10'unda sarılık görülebilmektedir

Tanı genelde klinik ve görüntüleme yöntemleri ile konur. BT'nin psödokistleri saptamada duyarlılığı %90-100 aralığındadır. Pankreatit öyküsü olan bir hastada pankreas çevresinde kalın duvarlı içi sıvı dolu bir yapı pankreas psödokistleri için neredeyse tanısaldır [19]. Tanıdan şüphe duyulduğunda EUS eşliğinde İİAB kesin tanı için yeterlidir. EUS'ta psödokistler pankreasa bitişik, hiperekoik duvar ile çevrili içi sıvı dolu anekoik lezyonlar olarak görülürler. Kist içeriği genelde kahverengidir, yüksek düzeyde amilaz-lipaz ve düşük düzeyde CEA barındırır ancak bu her zaman kesin tanı koydurmaz çünkü ana pankreatik kanal ile bağlantılı IPMN'lerde de amilaz-lipaz seviyeleri yüksektir, CEA ise psödokiste göre daha yüksek düzeydedir. Psödokistler histolojik olarak fibrozis ve inflamatuvar dokudan oluşmaktadır. Eğer sıvıda epitelyal hücreler varsa bu kistik neoplazm şüphesi uyandırmalıdır.

4cm'in altındaki psödokistler genelde kendiliğinden geriler ve nadiren komplikasyon oluştururlar. Daha büyük psödokistler EUS sırasında drene edilerek tedavi edilebilir. Drenaj

endikasyonu genelde komplikasyon gelişmesidir (enfeksiyon, kanama, mide çıkışı veya safra obstrüksiyonu).

4.5. PANKREATİK KİSTİK NEOPLAZMLAR

Dört ana pankreatik kistik neoplazm çeşidi IPMN, MKN, SKN ve SPPN'dır. Bunlar arasında en sık görüleni %38 ile IPMN'dir, daha sonra sırası ile %23 ile MKN, %16 ile SKN, %7 ile KNN, %3 ile SPPN, <%1 ile duktal adenokarsinoma bağlı kistik dejenerasyon ve <%1 ile asiner hücreli karsinom gelmektedir. Tablo 3'te sık rastlanan pankreas kistlerinin özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 3: Sık rastlanan pankreas kistlerinin özellikleri

Parametre	IPMN	MKN	SKN	Psödokist
Demografik	Orta yaş ve yaşlılar	Orta yaş kadınlar	Yaşlı kadınlar	Alkol kullanımı, pankreatit öyküsü, orta yaş erkek
Lokasyon	Pankreas başında daha sık	Gövde ve kuyrukta genelde tek lezyon	Tüm pankreasta olabilir	Kuyrukta daha sık, soliter kist
BT/MRG	Ana dal: Ana pankreatik kanalın diffüz veya fokal tutulumu Yan dal: Kanalla bağlantılı, multifokal olabilen kist veya kist grubu	Kalın septalı büyük kistler, periferik kalsifikasyon, duvar kalınlığı artmış	Birden fazla mikrokist, kalsifikasyon ve santral fibröz skar	Genelde uniloküle kist, parankimal inflamatuvar değişiklikler
EUS	Ana dal: Ana pankreatik kanal dilatasyonu, hiperekoik nodüller Yan dal: Küçük dilatasyon grupları, mural nodüller	Septalı makrokistik lezyon, periferik kalsifikasyon, duktal dilatasyon yok. Atipik papiller çıkıntılar olabilir.	Birden fazla küçük anekoik kistler, bal peteği görünümü, santral fibrozis veya kalsifikasyon olabilir.	Kalın duvarlı anekoik uniloküle kistik lezyon.
Sitoloji	Kolloid benzeri müsin, müsinöz	Müsinöz epitelyal hücreler, kolloid	Genelde aselüler, müsin negatif	Dejeneratif debris, inflamatuvar

	epitelyal hücreler, benzeri müsin. değişken derecelerde atipi.	benzeri müsin. Visköz mukus, Visköz mukus, CEA genelde yüksek, genelde KRAS %80 (+).	Kuboidal morfolojide küçük hücre kümeleri	Berrak sıvı, Berrak veya kahverengi olabilir, CEA ve amilaz çok düşük	hücreler, histiyositler, epitelyal hücre yok
Kist sıvı analizi	Visköz mukus, CEA genelde yüksek, genelde KRAS %80 (+).	Visköz mukus, CEA genelde yüksek, (+).	Berrak sıvı, Berrak veya kahverengi olabilir, CEA ve amilaz çok düşük	Berrak sıvı, Berrak veya kahverengi olabilir, CEA çok düşük, amilaz ve lipaz genelde yüksek	

4.5.1. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazm (İPMN)

İPMN, pankreas kanal yüzeyinden çıkan müsin salgılayan neoplastik papiller hücrelerle karakterize kistik lezyonlardır. Ana pankreatik kanal veya onun yan dallarının epitelyal duvarından kaynaklanırlar. Müsin üreten kolumnar hücrelerin intraduktal proliferasyonu İPMN'nin ana histolojik özelliğidir. Genelde pankreas başında tek lezyon olarak görülseler de %20-30 vakada multifokal olabilirler [21, 22]. Multifokalitenin malignite ile bir ilişkisi bulunamamıştır [23].

İPMN'lerin, düşük derece displazili premalign lezyonlardan invaziv maligniteye kadar uzanan geniş bir çerçevesi vardır. Dünya Sağlık Örgütü İPMN'leri displazi derecesine göre düşük veya orta derece displazili İPMN, yüksek derece displazili İPMN ve invaziv karsinom ilişkili İPMN olarak 3 alt gruba ayırmıştır. Pankreatik kanal ilişkisine göre ise ana dal İPMN, yan dal İPMN ve hem ana dal hem de yan dalın dahil olduğu kombine tip İPMN olarak üçe ayrılmaktadır. En sık görüleni yan dal İPMN'lerdir. Neoplastik epitel özelliğine göre 4 alt tip belirlenmiştir: gastrik, intestinal, pankreatobilier ve onkositik. Yan dal İPMN'de en sık gastrik tip epitel görülürken, ana dal İPMN'de en sık intestinal tip görülür. Gastrik tip İPMN'nin prognozu iyiyken, intestinal ve pankreatobilier alt tiplerin prognozu kötüdür [24].

İPMN'ler genelde asemptomatiktir ve görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak farkedilirler. Hem yan dal hem de ana dal İPMN'ler, pankreas kanal orifisini tıkayan kalın müsinöz salgı nedeniyle nadiren de olsa pankreatite yol açabilmektedirler. İnvaziv karsinomlarda diyabetes mellitus, kilo kaybı ve sarılık görülebilmektedir. Genelde 50 yaş üzerinde görülürler.

Tanıda görüntülemenin büyük önemi vardır; yan dal/ana dal İPMN ayırımını sağlar, lezyonun çıkarılıp çıkarılmayacağı ve malignite riski konusunda fikir verir. Genelde başka bir sebep ile yapılan batın ultrasonu, tomografisi veya MR görüntülemesi sırasında rastlantısal

farkedilirler. Lokasyon, boyut, sayı, lokulasyon, septasyon, kalsifikasyon, kanal dilatasyonu gibi özellikler kist tipini belirlemede yardımcı olur. MRKP, kanal ve kist arasındaki ilişkiyi diğer yöntemlere göre daha iyi göstermektedir. Ayrıca invaziv karsinom gelişmişse metastazı belirlemede de hem BT hem MR yararlıdır. Tanıdan emin olunamadığında, malignite riski ekarte edilemediğinde veya cerrahi öncesi kesin tanı koyma amacıyla EUS kullanılabilir. EUS, internal septasyonları, debris, kist duvar kalınlığını, papiller çıkıntıları ve mural nodülleri efektif şekilde gösterir. Ana dal İPMN’de ana pankreatik kanal segmental veya diffüz dilate görünür (>5mm) ve intraduktal nodüller eşlik edebilir. Ana kanalın mukus ile tıkanmasına bağlı olarak pankreas büyüyebilir. Yan dal İPMN’de 5-20mm boyutlu birden çok kist görünür ve pankreasın herhangi bir yerinde olabilir. Yan dal İPMN’lerinde malignite potansiyelleri olsa da çoğu pankreas kanserine sebep olmazlar. Malignite açısından EUS kriterleri şöyledir: ana dal İPMN’de ana pankreatik kanalın 10mm’nin üzerinde dilatasyonu, yan dal İPMN’de düzensiz septalı 40mm’nin üzerinde tümörler, 10mm’nin üzerinde mural nodüller, geniş uniloküler kist içeriği, fokal hipoekoik kitle, kalın septasyonlar ve duvar kalınlık artışı. Malignite tanısı için EUS, diğer görüntüleme yöntemlerinden daha başarılıdır.

EUS aynı zamanda biyopsi ile biyokimyasal ve sitolojik çalışmalara da olanak sağlar [25, 26]. Aspire edilen sıvının visköz olması İPMN açısından önemlidir (MKN’da da aynı özelliğe sahiptir). Kist içeriğinde CEA oldukça yüksektir. Müsinöz kistleri müsinöz olmayanlardan ayırmak için CEA sınır değeri 192 ng/mL olarak belirlenmiştir ve %73 duyarlılık, %84 özgüllüğe sahiptir [27]. Pankreas kanal bağlantısı nedeniyle kist amilaz seviyesi de yüksek bulunabilir. Yüksek CEA ile birlikte görülen düşük kist glukozu da müsinöz kistleri müsinöz olmayanlardan ayırmak için önemlidir [8]. Sitolojik inceleme, düşük selülerite nedeniyle genelde tanısal olmamakla birlikte maligniteyi saptamada en iyi yöntemdir ve malignite saptandığında genelde %100 spesifiktir [28]. Yüksek dereceli atipi varlığı da malignite tanısı için %80 tutarlıdır [29]. DNA analizi sonucu KRAS mutasyonu, müsinöz kistler için %96 spesifiktir, ancak benign-malign kist ayrımı yaptırmaz. GNAS mutasyonu İPMN’lerin %66’sında görülürken, benign-malign ayrımı yaptırmaz [30]. İPMN’lerin %96’sında KRAS veya GNAS mutasyonlarından en az biri görülmektedir. Tablo 4’te malignite açısından yüksek riskli İPMN görüntüleme özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4 İPMN’de Malignite Açısından Riskli Özellikler

Yüksek Risk

- Pankreas başında kistik lezyonu olan hastada obstruktif sarılık
- Kist içinde büyüyen solid komponent
- Ana pankreatik kanal boyutunun 5mm’den büyük olması
- Kist boyutunun 3cm’den büyük olması
- Kist duvarının kalın olması
- Mural nodül
- Lenfadenopati

Ana dal İPMN’de ortalama malignite sıklığı %61.6, invaziv İPMN sıklığı ise %43.1’dir. Bu yüksek malignite oranı nedeniyle takipleri önemlidir. Rezekte yan dal İPMN’lerin ise ortalama malignite oranı %25.5’dir ve yıllık malignite artış oranı %2-3 kadardır. Takip sırasında malignite açısından ana faktör kist boyutudur. Boyut arttıkça malignite ihtimali artar. Amerika Gastroenteroloji Koleji’nin önerilerine göre [31] 1cm’in altındaki kistler 4 yıl boyunca 2 yılda bir MR ile, 1-2cm arasındaki kistler 3 yıl boyunca yılda bir MR ile, 2-3cm arasındaki kistler 3 yıl boyunca 6-12 ayda bir MR veya EUS ile takip edilmelidir. 3cm’in üzerindeki kistler 6 ayda bir MR veya EUS ile takip edilmelidir. Kist boyutunda artış olması durumunda (yılda 3mm veya daha fazla büyüme olması) EUS eşliğinde İİAB ve sitolojik çalışma önerilmektedir. Kist boyutlarının sabit kalması durumunda ise görüntüleme ile takip aralığı arttırılabilir. Birden fazla komorbiditesi olan yaşlı hastaların İPMN dışı sebeplerden mortalite oranları yüksek olduğundan semptomatik kist olmadığı sürece takip ve tedaviden görecekları fayda sınırlıdır. Neoplastik olmayan asemptomatik kistlerin takip edilmesine gerek yoktur.

Takiplerde boyut artışı olan, yüksek riskli ve malignite tanısı almış hastalar tedavi edilmelidir. 65 yaş altı hastalarda, 3cm’in üzerinde kisti olup başka yüksek risk özelliğine sahip olmayan hastalarda, cerrahi riski yüksek hastalarda ve cerrahi kabul etmeyenlerde ablasyon alternatif bir seçenektir. Kistin içine sitotoksik bir ajanın enjekte edilmesi ile ablasyon yapılabilir. Bunun için ilk kullanılan ajan etanoldür. Etanol ile karşılaştırıldığında, paklitakselin etkinliği daha fazla (paklitaksel %64, etanol %33), yan etki oranı ise daha düşük bulunmuştur (paklitaksel %15, etanol %22) [32, 33]. Bu çalışmalar sadece İPMN değil, çeşitli pankreatik kistik neoplazmları dahil etmişlerdir.

İPMN'lerin rezeksiyon sonrası rekürrens oranları %7-30 arasında değişmektedir. Genellikle multifokal olduklarından rezeksiyon sonrasında kalan pankreastan tekrar İPMN gelişebilir veya önceden var olan bir İPMN progrese olabilir. Yüksek derece displazili İPMN'lerin rekürrens oranları %13-31 arasında bildirilmiştir ve ortalama rekürrens süresi 19-47 ay arasındadır [34-39]. Bu hastaların 6 ayda bir MR veya EUS ile takipleri önerilmektedir. Düşük veya orta derece displazili İPMN'lerin rekürrens oranları %0-22 arasındadır ve 12 ayda bir MR veya EUS ile takipleri önerilmektedir.

4.5.2. Müsinöz Kistik Neoplazm (MKN)

Müsinöz kistik neoplazmlar, pankreatik kanalla ilişkisi olmayan, ovaryan tip stroma ile çevrili kolumnar, müsin üreten duktal epitelden oluşan kistik epitelyal neoplazmlardır. Neredeyse tüm MKN'ler progesteron ve östrojen reseptörleri içeren iğsi hücrelerle sarıdır. MKN'den oluşan malignitelerin kaynağı müsinöz epiteldir. İPMN gibi MKN de displazi derecesine göre sınıflandırılır: düşük veya orta derece displazi, yüksek derece displazi ve invaziv karsinom ilişkili MKN.

MKN'ler tek, küre şekilli lezyonlardır. Uniloküler veya multiloküler olabilirler. Vakaların %25'inde kalsifikasyon görülebilir [40, 41]. Kalın müsin veya müsinöz-hemorajik nekrotik materyal içerebilirler. Fistül olmadığı sürece pankreatik kanalla bağlantı içermezler. Beşinci dekattan itibaren neredeyse sadece kadınlarda görülürler (%95) [40, 41] ve genelde pankreas gövdesi ve kuyruğunda oluşurlar. MKN'lerin 1/3'ünde invaziv karsinom bulunduğu rapor edilse de bu oranın %10 olduğunu raporlayan çalışmalar da vardır [41]. Malignite için risk faktörleri tümör boyutu, ilişkili solid kitle veya mural nodül ve ileri yaşır. Ortalama boyutları 5-10cm arasındadır. 344 MKN'nin incelendiği bir çalışmada 3cm'in altındaki kistlerin hiçbirinde yüksek derece displazi veya pankreas kanseri saptanmamıştır [41, 42]. Hastaların %30'u asemptomatiktir [43]. Semptom oluşturduğunda ise genelde karın ağrısı, palpabl kitle, kilo kaybı, halsizlik, sarılık ve %5-10 sıklıkla pankreatite yol açarlar [40, 41]. Hastaların neredeyse %30-40'ı sigara içicisidir ve %7'si diyabetiktir [43].

BT'de kontrast enjeksiyonu sonrası ince septalı geniş kistler olarak görülürler. SKN'de görülen santral kalsifikasyonların aksine MKN'de kalsifikasyonlar genelde lezyonun periferinde görülür. MR'da T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünür. Periferik kalsifikasyon, kalın septa ve kalın duvar, malignite açısından riskli özelliklerdir. Bir çalışmada bu üç bulgunun birlikte varlığı %95 oranında malignite ile ilişkilendirilmiştir [44]. EUS'da ince duvarlı, septalı, 1-2 cm'den büyük çaplı sıvı dolu kaviteler olarak görülürler [45]. MR'da

olduğu gibi burda da büyük boyut, kist duvar düzensizliği, kist içi solid komponent veya solid kitle birlikteliği malignite açısından riskli özelliklerdir. EUS eşliğinde yapılan İİAB sonucu kist sıvısının analizinde, müsinöz epitelin üretimine bağlı olarak CEA yüksektir, glukoz düşüktür ve KRAS mutasyonu saptanabilir.

MKN tedavi ve takibi İPMN ile aynıdır. 4cm'in altında mural nodül içermeyen kistlerde laparoskopik rezeksiyon önerilmektedir. Cerrahi rezeksiyon, non-invaziv MKN'lerin neredeyse tamamında küratiftir ve bu hastalarda cerrahi sonrası tarama gerekmez. İnvaziv karsinom ilişkili MKN'lerde ise prognoz invazyonun derinliğine, tümör evresine ve tümörün çıkarılabilirliğine bağlıdır. Rezekte edilmiş invaziv karsinom ilişkili MKN tanılı hastaların 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %67 ve %50'dir [46]. Cerrahi yapılamayan hastalarda EUS eşliğinde ablasyon uygulanabilir.

4.5.3. Seröz Kistik Neoplazm (SKN)

SKN'ler sentroasiner hücrelerden meydana gelen, kuboidal glukojen zengin epitelyal hücrelerden oluşan kistik neoplazmlardır. Seröz sıvı ile doludurlar. Displazi derecesine göre seröz kistadenom ve seröz kistadenokarsinom olarak ikiye ayrılırlar. Daha sık 50-60 yaş civarı kadınlarda görülürler. Pankreasın gövde ve kuyruğunda görülürler. Diğer kistlere göre daha yavaş büyür ve çok büyük boyutlara ulaşabilirler [47]. Seröz kistadenomların %70'inde VHL gen mutasyonu varken, von Hippel-Lindau (VHL) tanılı hastaların da neredeyse %90'ında SKN gelişmektedir [48].

SKN'ler çok nadiren maligndir. 2500 SKN ile yapılan çok merkezli bir çalışmada seröz kistadenokarsinom riski %0.1 ile çok düşük bulunmuştur [49]. Genelde tek yuvarlak lezyon olarak görülürler ve boyutları 20cm'i geçebilir. Görüntüleme yöntemleri ile mikrokistlerden oluşan seröz sıvıyla dolu bir lezyon olarak görülür. Pankreatik kanalla bağlantısı yoktur. Kuboidal epitel ile çevrilidir ve lezyon ortasında aselüler hyalinize doku ve küçük kist kümelerinden meydana gelen bir skar olabilir. Lezyon, vasküler epitelyal büyüme faktörü reseptöründen zengindir ve vasküler bir yapıya sahiptir. SKN'lerin 4 adet varyantı vardır: makrokistik seröz kistadenom, solid seröz adenom, VHL ilişkili SKN ve mikst seröz nöroendokrin neoplazm. VHL tanılı hastalarda SKN'ler kistler pankreası diffüz veya yamasal şekilde tutarlar [50]. Mikst seröz nöroendokrin neoplazm ise pankreatik nöroendokrin neoplazmlarla ilişkili seröz kistadenomları tarif eder. Genelde VHL sendromunda görülen bir durumdur.

Genelde semptom oluşturmazlar ancak hastalar karın ağrısı, palpabl kitle, sarılık, kilo kaybı ile gelebilir [51]. Nadiren pankreatite yol açarlar ve hastaların yaklaşık %5'inde diyabetes mellitus vardır [49]. Görüntüleme yöntemleri ile SKN'ler klasik olarak mikrokistik (birden çok küçük kistler), nadiren de oligokistik görülürler. Santral fibröz skar patognomoniktir. Oligokistik SKN'leri MKN'den ayırmak zordur, lobüle konturlu uniloküle kistik lezyon olarak görülürler. MR'da T1 ağırlıklı kesitlerde sıvı komponent, fibröz matrikse göre daha hipointenstir. T2 ağırlıklı kesitlerde sıvı daha parlak hale gelir. EUS'da birden çok küçük anekoik kistler ve ince septasyonlar görülür (bal peteği görünümü). Vasküler lezyonlar olduğundan, aspire edilen sıvı hemorajik olabilir. Laboratuvar analizinde sıvı CEA seviyesi düşüktür.

SKN'nin prognozu çok iyidir. Cerrahi rezeksiyon semptomatik hastalarda, 4cm'den büyük kistlerde ve malignite şüphesi olan hastalarda uygulanabilir. Boyut ile malignite arasında net bir ilişki olmasa da büyük SKN'lerin daha hızlı büyüdüğü ve semptom oluşturma ihtimallerinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir [47, 50].

4.5.4. Solid Psödopapiller Neoplazm (SPPN)

SPPN'ler solid ve psödopapiller yapılar oluşturan monomorfik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Solid psödopapiller ve hemorajik-nekrotik psödokistik yapıların birleşiminden oluşurlar. Solid kısım monomorfik hücrelerden ve kan damarları içeren miksoid stromal bandlardan oluşur. Müsin içermezler. Büyük, yuvarlak, soliter kitle olarak görülürler ve ortalama boyutları 8-10 cm'dir. İyi sınırlıdır. Sık sık hemorajik kistik dejenerasyona uğrarlar [52].

SPPN'ler histolojik olarak perinöral invazyon, anjioinvazyon, parankim infiltrasyonu gibi malignite özellikleri göstermeseler de metastaz yapabilirler. Bu sebeple tüm SPPN'ler düşük derece malignite olarak kabul edilirler [53].

SPPN'ler genelde kadınlarda ve ortalama 20-30 yaşlarında görülür. Çoğunlukla asemptomatik olsalar da karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı-kusma, sarılığa sebep olabilirler. BT'de içinde yumuşak doku ve nekrotik alanlar barındıran iyi sınırlı kalın kapsüllü lezyonlar olarak görülürler. Periferik kalsifikasyon görülebilir. EUS'da hipoekoik belirgin sınırlı lezyon olarak görülürler. Solid, kistik veya kombinasyon şeklinde olabilirler. Aspire edilen sıvı nekrotik debris içerebilir. Aspire edilen sıvının laboratuvar analizinde CEA düşüktür.

Tedavi cerrahi rezeksiyondur. Tam rezeksiyon sonrası tedavi oranı %85-95'e kadar çıkmaktadır [46].

4.5.5. Kistik Nöroendokrin Neoplazm (KNN)

KNN nadir bir tümördür ve genelde fonksiyon göstermez. Solid, kistik veya mikst şekilde görülebilir. Sporadik olabildikleri gibi multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) tanılı hastalarda da görülebilir. 60'lı yaşlarda erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Boyutu ortalama 2-5cm arasındadır [54, 55]. Solid ve kistik komponent içeren soliter, hipervasküler lezyonlardır. Kalsifikasyon nadiren görülür. Vakaların %3'ünde pankreatit öyküsü vardır [55].

4.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Pankreas kistlerinde görüntülemenin amacı kistin çeşidini, yüksek derece displazi veya pankreatik kanser varlığını belirlemektir. Görüntüleme özelliklerine göre pankreas kistleri 4 ana gruba ayrılmaktadırlar: uniloküler (psödokist, İPMN, uniloküler makrokistik seröz kistadenom, lenfoepitelyal kist), mikrokistik (SKN), makrokistik (MKN, İPMN), solid komponentli kistler (MKN, İPMN, KNN, SPPN, kistik dejenerasyonlu duktal adenokarsinom, metastaz). Görüntüleme yöntemlerinin incelendiği sistematik bir çalışmada BT, ilk inceleme için yeterli bulunmuştur, MRKP'nin ise ek bilgiye ihtiyaç olduğunda kullanılması önerilmiştir [2]. BT'nin benign-malign ayrımındaki etkinliği %71-80 arasında bulunmuştur. Kist ile ana pankreatik kanal arasındaki bağlantıyı %80 duyarlılık ile saptayarak İPMN ile diğer kistler arasında ayırım yapılabilmesini sağlamıştır. Diğer yandan MR ve MRKP'nin benign-malign ayrımındaki etkinliği %55-76 arasında ve İPMN ile diğer kistler arasında ayırım yapmadaki duyarlılığı ise %96 bulunmuştur. BT'nin içerdiği radyasyon da hesaba katıldığında MR/MRKP de pankreas kistlerinde ilk tercih olarak kullanılabilir.

Sistematik bir çalışma pankreas kistlerinde benign-malign ayrımında PET'in yerini incelemiştir [2]. PET tek başına BT'ye üstün olmamakla beraber PET-BT kombinasyonu, tek başına BT'den daha üstün bulunmuştur. Başka bir çalışmada pankreas kistleri için PET-BT'nin tanısallık duyarlılığı %94 iken, MR'ın %87 bulunmuştur. Mevcut veriler şimdilik PET-BT'nin pankreas kistlerinde rutin kullanımı için yeterli değildir.

Eskiden ERCP de pankreas kistlerinin tanısında sıkça kullanılmıştır ancak girişimsel bir işlem olması, komplikasyon ihtimalleri ve EUS ve MRKP'nin ERCP'ye üstünlükleri

nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Nadiren ana dal İPMN değerlendirilmesinde kullanılabilse de tanıda ve rutin takipte önerilmemektedir.

4.6.1. Pankreas Kistlerinin Tanısında EUS

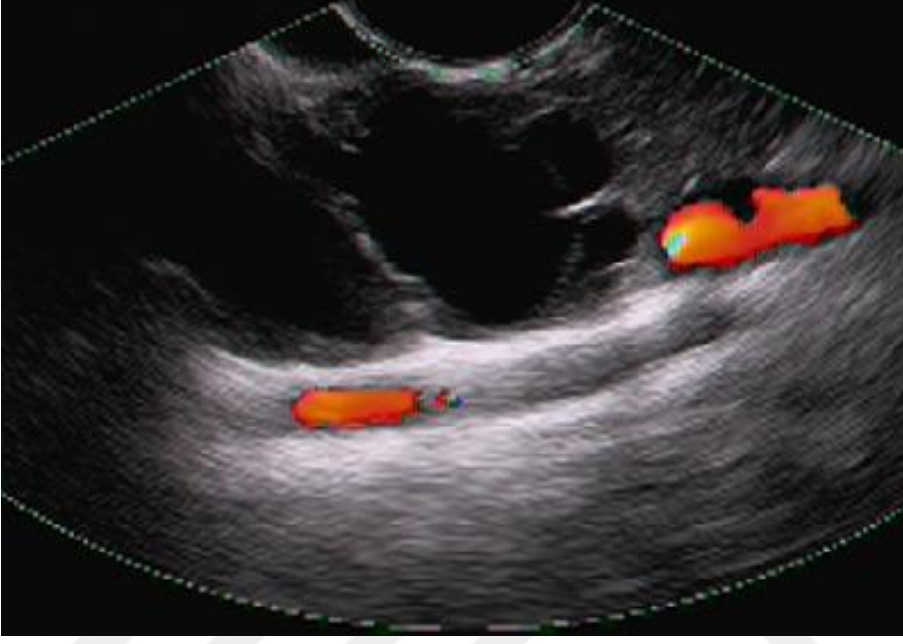
EUS genelde diğer görüntüleme yöntemleri ile fark edilmiş pankreas kistlerinin ileri değerlendirilmesi için kullanılır ve en çok psödokistleri diğer pankreatik kistik lezyonlardan ayırmada yarar sağlar [56]. Sadece görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığında benign-malign kist ayırımında etkinliği %65-96 aralığındadır [3]. Bu oran BT ve MR etkinliği ile aynıdır. EUS mural nodülleri saptamada MR'dan daha etkili olsa da invaziv bir işlem olduğundan tanısı net olan küçük kistler ve malignite açısından yüksek riskli olmayan kistler için ilk sıra görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir. MR ile EUS'un kombine kullanımının İPMN, MKN, yüksek derece displazili kistler ve pankreas kanserlerini tanımlamada, bu yöntemlerin tek başlarına kullanımları ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür [4, 57].

Psödokistler EUS'da septasız, uniloküle, solid komponent olmayan ve ince duvarlı kistler olarak görülürler. EUS'un psödokist saptamada duyarlılığı %94, özgüllüğü %85'tir [58]. Şekil 1'de çalışmamıza dahil edilen psödokist tanılı bir hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.



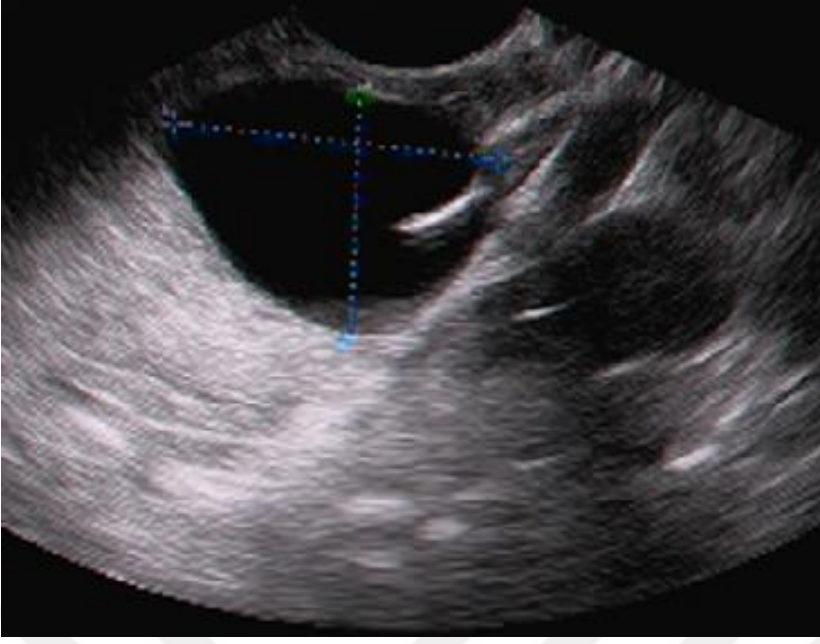
Şekil 1 Psödokist EUS görüntüsü (Prof. Dr. Filiz Akyüz'ün arşivinden alınmıştır)

SKN'ler EUS'da birden çok hipoekoik mikrokistlerden oluşan ve ince septasyonlar içeren bal peteği görünümü veren kistler olarak görülürler. Ancak nadiren de olsa makrokistik alt grupları da vardır. Şekil 2'de çalışmamıza dahil edilen SKN tanılı bir hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 2 Seröz Kistik Neoplazi EUS görüntüsü (Prof. Dr. Filiz Akyüz'ün arşivinden alınmıştır)

İPMN EUS'da dilate ana pankreatik kanal veya yan dal şeklinde görülür. Mural nodül barındırabilir. Dilate ana pankreatik kanal, solid lezyon, pankreatik kanal dolum defekti ve kist içinde kalınlaşmış septa malignite ile ilişkili bulunmuştur [59]. Ana dal İPMN'de ana pankreatik kanalın 10 mm'den daha geniş olması, yan dal İPMN'de ise 40 mm'den büyük düzensiz septalı tümörler malignite ile ilişkili bulunmuştur [60]. Ayrıca her iki İPMN tipinde de 10 mm'den büyük mural nodüller malignite riskini arttırmaktadır. Şekil 3'te çalışmamıza dahil edilen İPMN tanılı bir hastanın EUS görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 3 İPMN EUS görüntüsü (Prof. Dr. Filiz Akyüz'ün arşivinden alınmıştır)

SPPN EUS'da belirgin sınırlı, kapsüllü, solid-kistik alanlar barındıran kitleler olarak görülürler. Kistin içinde hemorajik veya nekrotik debris bulunabilir.

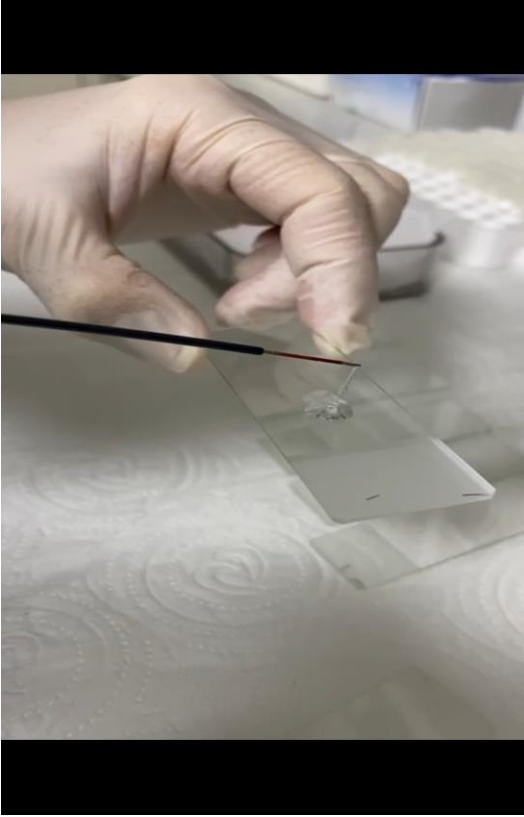
KNN ise EUS'da solid ve kistik komponent içeren soliter, hipervasküler lezyonlar olarak görünürler, kalsifikasyon nadiren görülür.

4.6.2. Pankreas Kistlerinde EUS ile İİAB Uygulaması

EUS, tanısal değerlendirmede ve pankreas kistlerinin malignite potansiyelini belirlemede değerli olsa da tek başına yeterli değildir. Cerrahi sonrası sitolojik tanı ile karşılaştırıldığında EUS'un tek başına tanısal duyarlılığı %40 ile %96 arasındadır. Bir çalışmada EUS'un müsinöz ve müsinöz olmayan kistleri ayırmada duyarlılığının %56, özgüllüğünün %45 olduğu gösterilmiştir [27].

İİAB, EUS'un tanı değerini arttıran önemli bir işlemdir. Laboratuvar analizi ve sitolojik inceleme için kist içinden materyal sağlar. Makroskopik olarak MKN'lerden aspire edilen sıvı berrak ve yüksek viskoziteli, psödokistlerden aspire edilen sıvı kahverengi ve çamurumsu, seröz kistadenomlar gibi vasküler lezyonlardan aspire edilen ise genellikle hemorajiktir. Aspire edilen sıvı iki parmak arasına alınıp parmaklar birbirinden ayrıldığında sıvının 1 cm'den fazla uzaması veya bozulmadan 1 saniyeden uzun kalması "string sign" olarak adlandırılır ve müsinöz lezyonlar için spesifiktir [61] (şekil 4). Alınan örneğin

laboratuvar analizi kist karakterizasyonu için önemli bilgiler sağlar. Sıvıda amilazın yüksek olması kistin pankreatik kanalla ilişkisini gösterir ve psödokist ve İPMN'de yüksek saptanır. Psödokist ile İPMN ayrımı için ise CEA kullanılabilir, psödokistte düşük iken İPMN'de yüksek saptanır. Ancak İPMN'de de bazen rölatif olarak düşük görülebileceği unutulmamalıdır. Uzun yıllar müsinoz ve müsinoz olmayan kist ayrımında CEA alt sınırı 192 ng/mL olarak kullanılmıştır [27]. Yıllar geçtikçe yapılan çalışmalarda bu alt sınır azalmıştır. Çeşitli çalışmalarda 105 ng/mL, 50 ng/mL hatta 7 ng/mL alt sınırları önerilmiştir [62-64]. Bu sebeple kist CEA seviyesi tek başına suboptimal bir belirteçtir. Müsinoz ve müsinoz olmayan kist ayrımında kullanılan bir diğer belirteç de glukozdur. Müsinoz kistlerde anlamlı derecede düşük iken müsinoz olmayan kistlerde daha yüksek bulunmuştur [8].



Şekil 4 String Sign (Prof. Dr. Filiz Akyüz'ün arşivinden alınmıştır)

Sitolojik inceleme ile kist çeşidi, laboratuvar incelemeye göre çok daha başarılı şekilde belirlenebilir. Psödokistlerde histiosit, makrofaj veya nötrofillerden zengin inflamatuvar hücreler görülür, SKN'de glukojenden zengin kuboidal hücreler görülürken MKN'de epitelyal müsinoz hücreler veya ekstraselüler müsinoz görülür. Bu yaklaşım tümörleri

belirlemede %100'e yakın spesifikken, duyarlılığı %54'tür [6]. Bu düşük duyarlılığın sebebi aspirattaki hücrelerin verimsiz olması, yetersiz örnek volümü ve alınan örneğin gastrointestinal duvar hücreleri ile kontamine olmasıdır.

EUS ile İİAB girişimsel bir işlemdir ve en sık görülen komplikasyonu enfeksiyondur. İkinci sıklıkta kanama görülür ve normal koagülasyon parametreleri olmayan veya aktif antikoagülan kullanan hastalarda yapılması önerilmez. Bazı kılavuzlarda aspirin veya non steroid inflamatuvar ilaçların kullanımlarının bile kontraendikasyon oluşturduğu belirtilmektedir [65].



5. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada 2020-2022 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı endoskopi ünitesinde pankreas kisti nedeniyle EUS için yönlendirilen 18 yaş üzeri 100 hasta değerlendirildi. İşlem uygulanan 100 hastanın 27'sinde kist boyutu 1cm'in altındaydı, 9'unda kistik komponent içermeyen solid lezyon vardı, 4'ünde yüksek sıvı viskozitesi nedeniyle aspirasyon yapılamadı, 2'sine mide gıda ile dolu olduğundan işlem yapılamadı ve 5'inde kist saptanmadı. Geri kalan 53 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, başvuru sırasındaki yaşı, takip süreleri, malignite öyküleri, pankreatit öyküleri, alkol kullanım bilgileri, komorbiditeleri, pankreas kistinin görüntüleme özellikleri, kist boyutları, pankreas kist sıvısında ve serumda bakılan albumin, LDH, total protein, glukoz, CEA, amilaz, lipaz, trigliserid, kolesterol, serum-kist albümin farkları, serum/kist glukoz oranları, kist sitolojisi, EUS bulguları, ameliyat olan hastaların ameliyat sonrası sitolojik tanıları incelendi. Hastaların laboratuvar tetkikleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya laboratuvarında, sitolojik incelemeleri ise İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Değerlendirmelerde 1 cm'den büyük pankreas kistleri EUS eşliğinde İİAB için uygun görüldü. Hastalar, İİAB ile alınan sıvının laboratuvar ve sitolojik incelemeleri ile cerrahi tanıları sonucuna göre benign ve premalign/malign şeklinde iki gruba ayrıldı. İPMN, MKN ve adenokarsinom tanıları olan hastalar premalign/malign gruba eklendi. Psödokistler ve neoplazi saptanmayan kistadenomlar benign grupta değerlendirildi.

İstatistiksel inceleme için verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Normal dağılımlı nicel veriler t test ile, nitel veriler ki kare ile, normal dağılımı olmayan nicel veriler Mann-Whitney U testi ile, nitel veriler ise Fisher testi ile değerlendirildi ve benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı farklılıkları olup olmadığına bakıldı. $P < 0.05$ olan parametreler anlamlı kabul edildi. Anlamlı farka sahip parametreler ROC analizi ile değerlendirildi ve duyarlılık ve özgüllüklerine bakılarak her biri için sınır değerler belirlendi. Belirlenen sınır değere göre nicel veriler kategorik hale getirildi ve lojistik regresyon analizi yapıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanıldı.

6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen İİAB uygulanan 53 hastanın %45,3'ü (n=24) kadın, %54,7'si (n=29) erkek idi. Hastaların ortalama başvuru yaşı 55 ± 15 yılıdır. Ortalama takip süresi $11,1\pm 5,8$ aydır. Son takipte hastaların %5,6'sı (n=3) vefat etmişti, %94,4'ü (n=50) yaşamaktaydı. Ölen hastalarımızdan 1 tanesi İPMN, 2 tanesi pankreas adenokarsinom tanılıydı. Hastaların demografik bilgileri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 Hastaların Demografik Özellikleri

	Min-Maks	Ort±s.s.
Başvuru Yaşı (yıl)	21-84	55±15
Takip Süresi (ay)	1-24	11.1±5.8
	Hasta Sayısı	%
Cinsiyet		
Erkek	29	54.7
Kadın	24	45.3
Tip2 DM Tanısı	12	22.6
Pankreatit Öyküsü	20	37.7
Alkol Kullanım Öyküsü	18	34

EUS eşliğinde İİAB ile alınan sıvıların sitolojik incelemesinde hastaların 3'ünde psödokist (%5.7), 16'sında seröz kistadenom (%30.2), 14'ünde İPMN (%25.5), 6'sında MKN (%11.3), 4'ünde adenokarsinom (%7.5) saptanmıştır. 10 tanesi ise non-diagnostik gelmiştir (%19.8). Kistlerin 19'u benign (%35.8), 24'ü ise premalign/maligndir (%45.3). Tablo 6'da sitolojik tanıları özetlenmiştir.

Tablo 6 Sitolojik Tanılar

	Hasta Sayısı	%
Psödokist	3	5.7
Seröz Kistadenom	16	30.2
İPMN	14	25.5
MKN	6	11.3
Nondiagnostik	10	19.8
Adenokarsinom	4	7.5
Toplam	53	100.0

	Hasta Sayısı	%
Benign	19	35.8
Premalign/Malign	24	45.3
Nondiagnostik	10	18.9
Toplam	53	100.0

Hastaların İİAB yapılmadan, EUS tanıları karşılaştırıldığında ise 24 adet seröz kistadenom (%45.3), 5 adet psödokist (%9.4), 11 adet İPMN (%20.8), 10 adet MKN (%18.9), 3 adet adenokarsinom (%5.7) saptanmıştır. Kistlerin 29'u benign (%54.7) ve 24'ü premalign/maligndir (%45.3). Tablo 7'de EUS tanıları özetlenmiştir.

Tablo 7 EUS Tanıları

	Hasta Sayısı	%
SerözKistadenom	24	45.3
Psödokist	5	9.4
İPMN	11	20.8
MKN	10	18.9
Adenokarsinom	3	5.7
Toplam	53	100.0

	Hasta Sayısı	%
Benign	29	54.7
Premalign/ Malign	24	45.3
Toplam	53	100.0

EUS ve sitolojik tanıları karşılaştırıldığında EUS'un İİAB olmadan pankreas kistlerinde premalign/maligniteyi saptamada duyarlılığı %66, özgüllüğü %68, pozitif prediktif

değeri %72, negatif prediktif değeri %61, premalign/maligniteyi saptamadaki doğruluğu %67 saptanmıştır. İki tanı aracı ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.022). Tablo 8’de bulgular özetlenmiştir.

Tablo 8 EUS duyarlılık ve özgüllüğü

		Sitoloji		Total
		benign	Premalign/ n/malign	
EUS	benign	13	8	29
	Premalign/ malign	6	16	24
Toplam		19	24	53

Hastaların 47’si ameliyat olmamıştır (%88.7). Ameliyat olan hastaların cerrahi tanıları karşılaştırıldığında 4 adet seröz kistadenom (%7.6), 1 adet İPMN (%1.9), 1 adet de MKN (%1.9) saptanmıştır.

Hastaların MR görüntülemeleri karşılaştırıldığında, hastaların 22’sinde (%41.2) pankreas kistinde kontrastlanma artışı olduğu görülmüştür. EUS tanıları ve sitolojik tanıları ile karşılaştırıldığında kontrastlanmanın benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Hastaların 44’ünde solid nodül saptanmamıştır (%83), 9’unda solid nodül saptanmıştır (%17). EUS tanıları ve sitolojik tanıları ile karşılaştırıldığında solid nodül varlığının benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Ayrıca diyabet varlığı ve alkol kullanımlarının da benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. Tablo 9’da detaylı veriler gösterilmiştir.

Tablo 9 Alkol, DM, Kontrastlanma ve Solid Nodül Varlıklarının Dağılımı

		ALKOL KULLANIMI		Toplam	
		YOK	VAR		
Sitoloji	benign	Sayı	12	7	19
		%	63.2%	36.8%	100.0%
	Premalign/malign	Sayı	16	8	24
		%	66.7%	33.3%	100.0%
	nondiagnostik	Sayı	7	3	10
		%	70.0%	30.0%	100.0%
Toplam	Sayı	35	18	53	
	%	66.0%	34.0%	100.0%	

		DM VARLIĞI		Toplam	
		YOK	VAR		
Sitoloji	benign	Sayı	14	5	19
		%	73.7%	26.3%	100.0%
	Premalign/malign	Sayı	18	6	24
		%	75.0%	25.0%	100.0%
	nondiagnostik	Sayı	9	1	10
		%	90.0%	10.0%	100.0%
Toplam	Sayı	41	12	53	
	%	77.4%	22.6%	100.0%	

		KONTRASTLAN MA		Toplam	
		YOK	VAR		
Sitoloji	benign	Sayı	14	5	19
		%	73.7%	26.3%	100.0%
	Premalign/malign	Sayı	10	14	24
		%	41.6%	58.4%	100.0%
	nondiagnostik	Sayı	6	4	10
		%	60%	40%	100.0%
Toplam	Sayı	30	23	54	
	%	55.5%	42.5%	100.0%	

		SOLID NODÜL		Toplam	
		YOK	VAR		
Sitoloji	benign	Sayı	18	1	19
		%	94.7%	5.3%	100.0%
	Premalign/malign	Sayı	17	7	24
		%	70.8%	29.2%	100.0%
	nondiagnostik	Sayı	9	1	10
		%	90.0%	10.0%	100.0%
Toplam	Sayı	44	9	53	
	%	83.0%	17.0%	100.0%	

Hastaların serumlarından ve aspire edilen sıvılarından gönderilen albümin, glukoz, LDH, total protein, CEA, amilaz, lipaz, trigliserid, kolesterol değerleri, sitoloji ve EUS tanıları ile karşılaştırılmış, benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Sitolojik tanıları ile karşılaştırmaları tablo 10'da, EUS tanıları ile karşılaştırmaları ise tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10 Laboratuvar Parametrelerinin Kistlerin Sitolojik Tanılarıyla İlişkileri

Parametre	Benign (ort±s.s.)	Benign [med(IQR 25-75)]	Premalign/Malign (ort±s.s.)	Premalign/Malign [med(IQR 25- 75)]	P değeri
Kist Glukoz	127±28	110 (85- 122)	68±60	3.7 (1.7-100)	0.007*
Kist Albumin	1.8±1.2	1.2 (0.6-2.3)	0.67±0.66	0.19 (0.05-1.3)	0.004*
Kist LDH	84±45	79 (50-151)	46±62	49 (3-162)	0.504
Kist Total Protein	3±1.7	2 (1.1-3.2)	1±0.8	0.75 (0.2-1.7)	0.006*
Kist CEA	1.1±0.5	1.46 (0.7- 1.8)	76±135	27 (2-174)	0.013*
Kist Amilaz	424±528	259(109- 869)	31116±67396	487(233-77313)	0.822

Kist Lipaz	1199±1655	385(216-2450)	55891±113910	1700(561-138317)	0.863
Kist Kolesterol	44±63	63(6-186)	7.2±11.1	3(1-15)	0.006*
Kist Trigliserid	14±8	14(9-22)	6±5.4	4(1-11)	0.053
Serum Glukoz	107.9±19.8	123(106-129)	130±63.3	104(103-130)	0.324
Serum Albumin	4.2±0.3	4.2(4.2-4.4)	4.1±0.6	4(3-4.4)	0.875
Serum LDH	199±40	197(190-204)	211±51	195(189-232)	0.796
Serum Total Protein	6.9±0.5	6.9(6.7-7.1)	6.7±0.9	6.6(5.4-7.1)	0.805
Serum CEA	2.1±0.5	1.49(0.86-4.3)	5.7±5.6	2.77(1,9-4)	0.203
Serum Amilaz	70±22	75(49-110)	104±63	62(47-97)	0.577
Serum Lipaz	36±14	27(20-46)	62±76	28(24-42)	0.921
Serum Kolesterol	187±28	158(148-178)	168±42	202(180-206)	0.095
Serum Trigliserid	145±80	104(94-186)	127±79	172(130-317)	0.257

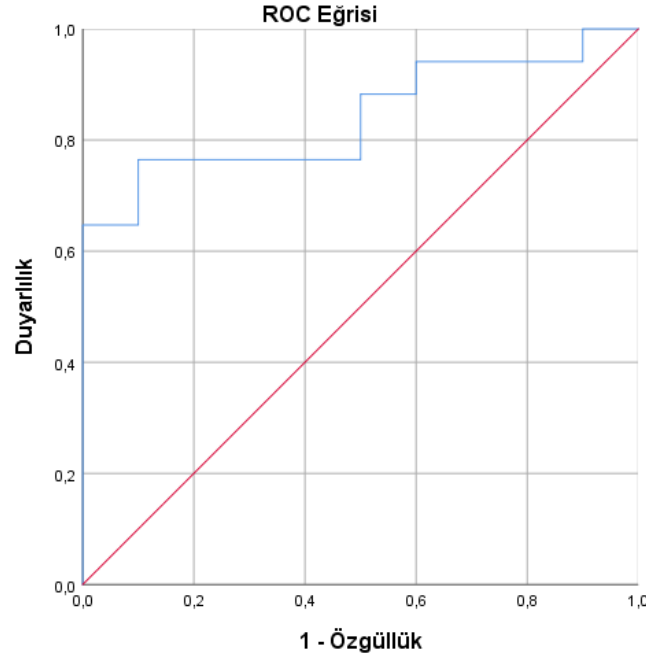
Tablo 11 Laboratuvar Parametrelerinin Kistlerin EUS Tanıları ile İlişkileri

Parametre	Benign (ort±s.s.)	Benign [med(IQR 25-75)]	Premalign/Malign (ort±s.s.)	Premalign/Malign [med(IQR 25-75)]	P değeri
Kist Glukoz	102±47	109(106-116)	59±81	59(2-117)	0.013*
Kist	1.1±1.1	1(0,4-1.5)	0.9±0.6	0.9(0.5-1.4)	0.620

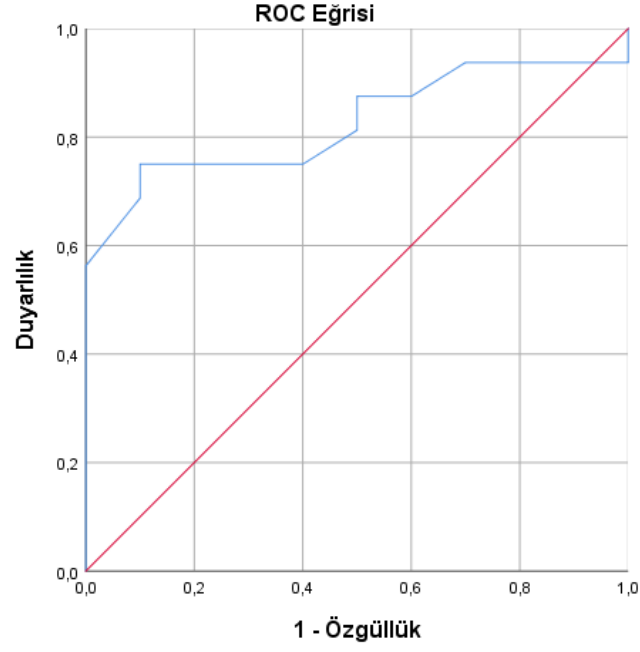
Albumin					
Kist LDH	58±47	75(23-75)	77±94	77(11-144)	0.330
Kist Total Protein	1.6±1.3	1.6(0.8-2)	0,78±0,70	1.5(0.8-2.2)	0.462
Kist CEA	9.1±14	1.3(0.5-14)	161±220	161(5-317)	0.001*
Kist Amilaz	21984±57182	426(120-760)	1504±2068	1504(41-2967)	0.803
Kist Lipaz	37954±97592	1032(244-2405)	8732±12222	8732(90-17375)	0.732
Kist Kolesterol	20±42	4(2-7.5)	15±16	15(3-27)	0.183
Kist Trigliserid	10.2±7.1	9.1(5.7-12.5)	8.3±9.5	8.3(1-15)	0.724
Serum Glukoz	133±81	123(98-132)	108±25	93(83-104)	0.240
Serum Albumin	4±0.6	4.2(3.5-4.3)	4.2±0.5	4.4(4-4.8)	0.373
Serum LDH	189±18	189(186-196)	212±48	253(232-275)	0.513
Serum Total Protein	6.6±0.7	6.9(6-7.2)	6.6±0.7	6.8(6.6-7.1)	0.718
Serum CEA	4.3±5.1	2.5(1.5-4)	3.2±0.05	3.2(3.2-3.3)	0.799
Serum Amilaz	85±54	67(47-122)	90±55	90(51-130)	0.463
Serum Lipaz	56±64	34(24-44)	27.7±4.6	27(24-31)	0.277
Serum Kolesterol	179±37	191(148-200)	168±36	193(180-206)	0.337
Serum Trigliserid	169±108	172(94-293)	94±22	126(122-130)	0.019*

Sitolojik tanılar ile karşılaştırıldıklarında, kist sıvısında glukoz, albümin, total protein, CEA ve kolesterol değerlerinde, serum-kist albumin farkında ve serum/kist glukoz oranlarında benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$).

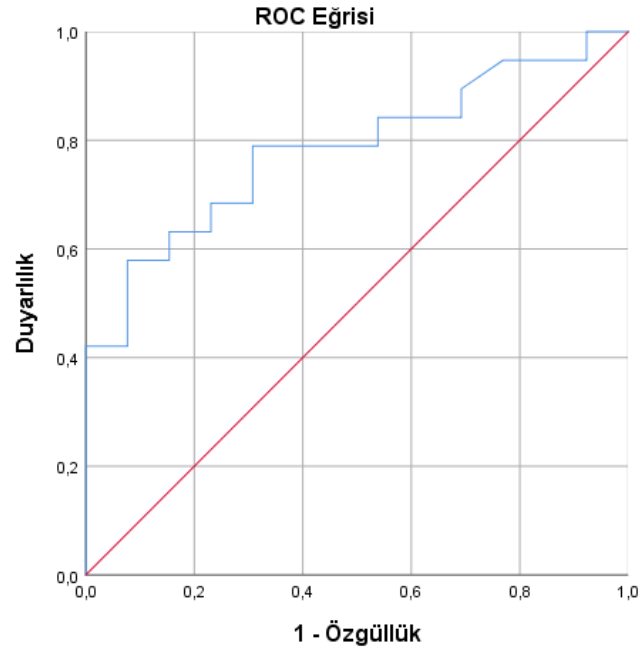
Maligniteyi saptamada anlamlı farklılığa sahip her parametre için ROC analizi uygulandı (şekil 5-11). Kist albümini için 0.63 g/dl'in altında olmasının maligniteyi belirlemede duyarlılığı ve özgüllüğü sırayla %76 ve %90 olarak saptandı. Diğer sınır değerler kist glukozu için 57.5 mg/dl'nin altında olması (duyarlılık %63, özgüllük %84), kist total proteini için 1 g/dl'nin altında olması (duyarlılık %75, özgüllük %90), kist CEA için 24 ng/ml 'nin üzeri olması (duyarlılık %73, özgüllük %76), kist kolesterolü için 4.5 mg/dl'nin altında olması (duyarlılık %71, özgüllük %87), serum-kist albumin farkı için >2.5 (duyarlılık %94, özgüllük %50) ve serum/kist glukoz oranı için >1.3 olması (duyarlılık %73, özgüllük %84) maligniteyi belirlemede sınır değerler olarak saptandı (tablo 12).



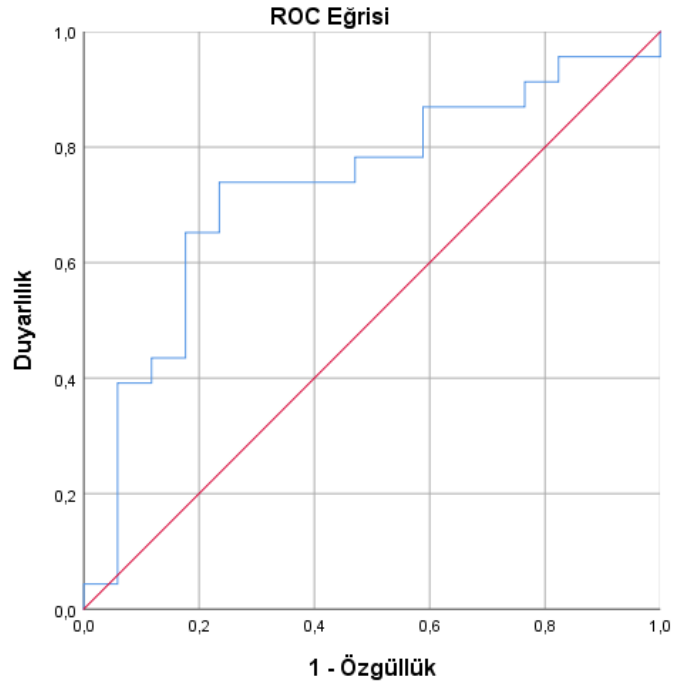
Şekil 5 Kist Albumin ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.841



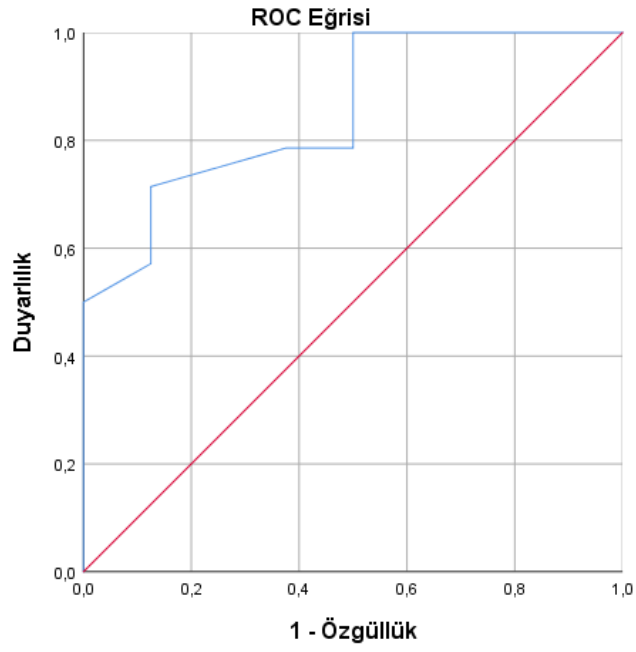
Şekil 6 Kist Total Protein ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.825



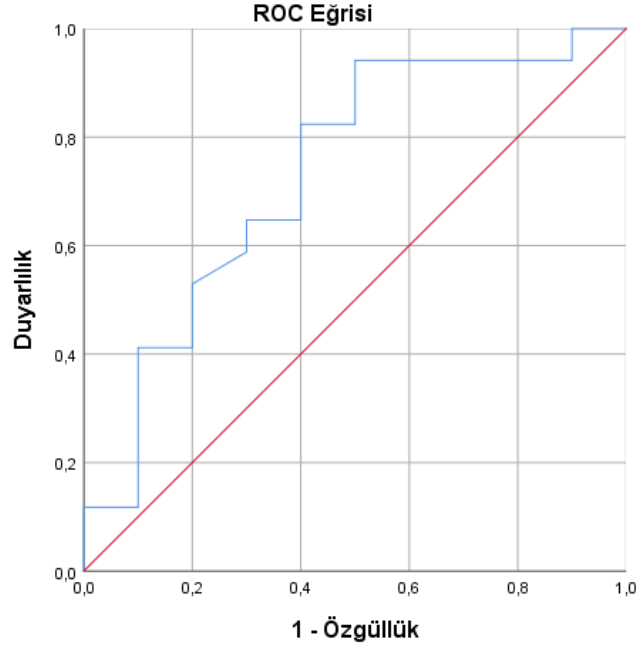
Şekil 7 Kist Glukoz ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.783



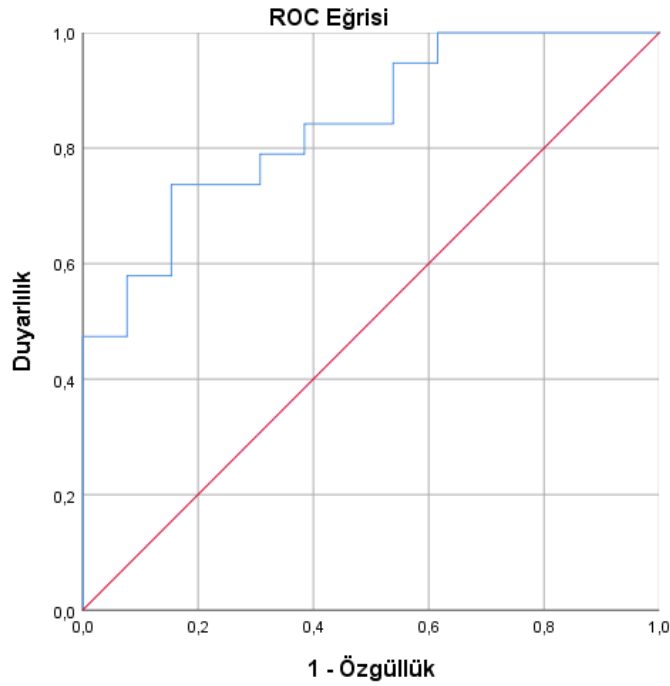
Şekil 8 Kist CEA ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.731



Şekil 9 Kist Kolesterol ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.853



Şekil 10 Serum-Kist Albumin Farkı ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.732



Şekil 11 Serum-Kist Glukoz Oranı ROC Eğrisi. Eğri altında kalan alan: 0.842

Tablo 12 Sitolojik Tanı Parametre Özellikleri

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif (%)	Negatif Prediktif (%)	Doğruluk (%)
Kist Albumin<0.63 g/dl	76	90	92	69	81
Kist Glukoz<57.5 mg/dl	63	84	85	61	71
Kist Protein<1 g/dl	75	90	92	69	80
Kist CEA>24 ng/ml	73	76	80	68	75
Kist Kolesterol<4.5 mg/dl	71	87	90	63	77
Albumin Fark>2.5	94	50	76	83	77
Glukoz Oran>1.3	73	84	86	66	76

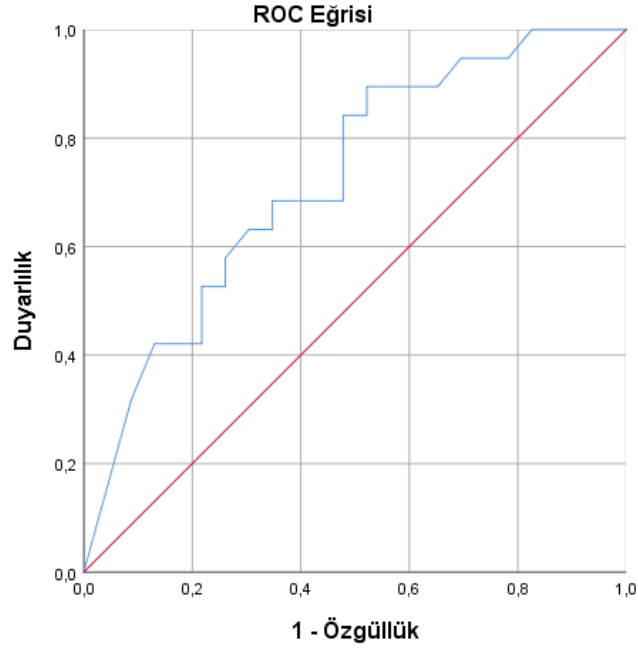
Belirlenen sınır değerler kullanılarak yapılan lojistik regresyon analizi sonrası kist albümininin 0.63 g/dl'nin altında malignite açısından tahmini rölatif riski (OR) 29 (%95 GA 2.7-306), kist total proteinin 1 g/dl'nin altında OR 27 (%95 GA 2.5-284), kist glukozunun 57.5 mg/dl'nin altında OR 9.4 (%95 GA 1.6-55), kist CEA'nın 24 ng/ml'nin üzerinde OR 9.2 (%95 GA 2.1-39), kist kolesterolün 4.5 mg/dl'nin altında OR 17.5 (%95 GA 1.5-191), serum-kist albümin farkının 2.5'in üzerinde OR 16 (%95 GA 1.4-171), serum-kist glukoz oranının 1.3'ün üzerinde OR 13 (%95 GA 2-81) saptandı. Tablo 13'te anlamlı sonuçların tahmini rölatif risk oranları özetlenmiştir.

Tablo 13 Sitolojik Tanı Odds Ratio

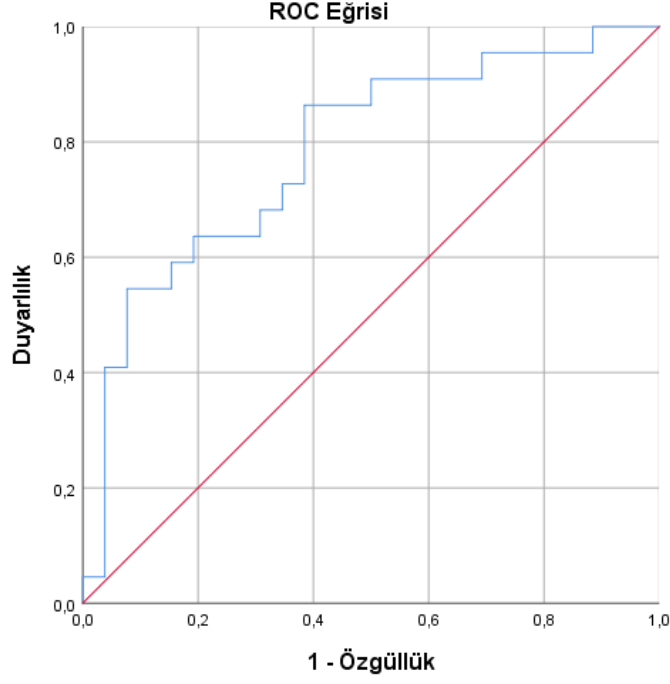
Parametre	Odds Ratio	P	%95 Güven Aralığı
Kist Albumini <0.63 g/dl	29	0.005	2.7-306
Kist Total Protein <1 g/dl	27	0.006	2.5-284
Kist Glukozu <57.5 mg/dl	9.4	0.013	1.6-55
Kist CEA >24 ng/ml	9.2	0.003	2.1-39
Kist Kolesterol <4.5 mg/dl	17.5	0.019	1.5-191
Serum-Kist Albumin Farkı > 2.5	16	0.022	1.4-171
Serum-Kist Glukoz Oranı >1.3	13	0.006	2-81

EUS tanıları ile karşılaştırıldıklarında, kist glukozu ve kist CEA değerleri arasında, benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$).

Anlamalı farklılığa sahip parametreler için ROC analizi uygulandı (şekil 12-13). Bulunan sınır değerler kist glukozu için 104 mg/dl (duyarlılık %89, özgüllük %47), kist CEA için 127 ng/ml (duyarlılık %86, özgüllük %61) (tablo 14) şeklindeydi.



Şekil 12 Kist Glukoz ROC Eğrisi – EUS. Eğri altında kalan alan: 0.724



Şekil 13 Kist CEA ROC Eğrisi – EUS. Eğri altında kalan alan: 0.783

Tablo 14 EUS Tanı Parametre Özellikleri

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif (%)	Negatif Prediktif (%)	Doğruluk (%)
Kist Glukoz <104 mg/dl	89	47	58	84	66
Kist CEA >127 ng/ml	86	61	85	70	75

Belirlenen sınır değerler ile yapılan lojistik regresyon analizi sonrası kist glukozunun 104 mg/dl'nin altında OR 7.7 (%95 GA 1.4-41.7), kist CEA'nın 127 ng/ml'nin üzerinde OR 14 (%95 GA 2.7-76.4) saptandı. Tablo 15'te anlamlı sonuçların rölatif risk oranları özetlenmiştir.

Tablo 15 EUS Tanı Odds Ratio

Parametre	Odds Ratio	P değeri	%95 Güven Aralığı
Kist Glukozu <104mg/dl	7.7	0.016	1.4-41.7
Kist CEA >127 ng/ml	14	0.002	2.7-76.4

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, ilk kez EUS ile pankreas kist aspirasyonu yapılan hastalarda klinik pratikte CEA ve glikoz dışından kullanılabilir basit belirteçlerin maligniteyi ön görmedeki klinik yararı araştırılmıştır. Aynı zamanda hastaların EUS görüntüleme sonuçlarını da sitolojik tanılarla karşılaştırıp İİAB olmadan EUS'un maligniteyi belirlemede ne kadar etkin olduğu değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile ilk kez düşük albumin, kolesterol ve total protein ile yüksek serum-kist albumin farkı ve serum-kist glukoz oranının pankreas kistlerinde maligniteyi ön görmede basit, pratikte kullanılabilir belirteçler olarak saptanmıştır.

Pankreas kistlerinin değerlendirilmesinde kontrastlı MR ve BT görüntülemeleri benzer doğruluğa sahiptir [66-68]. Kist ile pankreatik kanal arasındaki ilişkiyi belirlemek için, mural nodül varlığını saptamak için, septasyonları görmek için ve birden fazla kist olup olmadığını görmek için ise MR daha değerlidir [66, 69]. Ayrıca takip gerektiren kistlerde radyasyon barındırmadığından MR kullanımı daha yaygındır. Yapılan çalışmalarda mural nodül varlığının malign pankreas kistleri ile ilişkili olduğu görülmüştür [70]. Özellikle 5 mm'den büyük mural nodüllerin ve kontrastlanma varlığının İPMN ve yüksek derece displazi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [71]. Bizim çalışmamızdaki hastalarda MR sonuçlarına göre; 19 benign pankreas kistinin 1 tanesinde mural nodül saptanırken (%5.3), 24 premalign/malign kistin 6'sında (%25) mural nodül saptanmıştır. Ayrıca 19 benign kistin 5'inde (%26.3) kontrastlanma artışı varken, 24 premalign/malign kistin 14'ünde (%58.4) kontrastlanma artışı görülmüştür. Nodül varlığı ve kontrastlanma artışı istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p:0.059 ve p:0.065).

“American Collage of Gastroenterology “ (ACG) 2018 kılavuzunda kötüleşen veya yeni gelişen diyabetin pankreas kistlerinde malignite gelişimi açısından risk faktörü olabileceği belirtilmiştir ve MR/EUS ile kontrol görüntüleme önerilmiştir[31]. Bu öneriyi destekleyen çalışmalar olsa da kanıt düzeyi çok düşüktür [72-74]. Bizim çalışmamızda 19 benign pankreatik kist tanılı hastanın 5'i (%26.3) tip 2 diabetes mellitus tanılı iken, 24 premalign/malign pankreatik kistli hastanın 6'sı (%25) tip 2 diabetes mellitus tanılıdır. Benign ve premalign/malign gruplar karşılaştırıldığında, diyabet varlığı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p:0.9).

İİAB yapılmadan tek başına EUS benign-malign kist ayrımı için yeterli değildir. 65 hasta ile yapılan bir çalışmada EUS'un benign-malign kist ayrımında duyarlılığı %96, özgüllüğü %71.4 saptanmıştır [75]. Ancak bu çalışmada hastaların 39'una ve ön planda

malignite şüphesi yüksek hastalara EUS yapılmıştır. Çeşitli çalışmalarda çelişkili veriler sunulmaktadır [76, 77]. İşlemi yapan hekime göre de sonuçlar değişmektedir [78, 79]. Genel olarak incelendiğinde EUS'un maligniteyi saptamadaki duyarlılığı %36-91, özgüllüğü %45-81 arasındadır [4, 27, 80]. Bizim çalışmamızda EUS'un maligniteyi saptamada duyarlılığı %66, özgüllüğü %68 saptanmıştır. Sitolojik incelemesi non-diagnostik gelen kistlerin karşılaştırmaya alınamaması nedeniyle hasta sayısının düşük kalması bu yetersiz sonucun bir sebebi olabilir. Kontrastlı EUS görüntülemesi maligniteyi ve özellikle mural nodülleri saptamada kontrastsız EUS ve BT'ye göre çok daha başarılıdır [81], ancak bizim çalışmamızda bu görüntüleme yöntemi kullanılmamıştır.

EUS görüntüleme özellikleri, sitoloji ve kist sıvısı değerlendirmelerinin kombine kullanımını müsinöz-nönmüsinöz ve benign-malign ayrımında tek başına EUS'a göre çok daha başarılıdır. Çeşitli çalışmalarla pankreas kist sıvısında birçok belirteç çalışılmış, benign ve malign kistler arasında anlamlı farklılığa sahip olanlar aranmıştır. Literatür incelendiğinde en çok çalışılan belirteçler CEA, glukoz, amilaz ve moleküler belirteçlerdir (KRAS, GNAS). Moleküler belirteçler oldukça pahalı, sonuçlanması uzun süren ve birçok merkezde mevcut olmayan testlerdir. Şimdilik ölçümleri pratik olmasa da gelecekte kullanımları gündeme gelebilir.

İlk olarak 2004'te yapılan bir çalışmada kist sıvısında CEA için 192 ng/ml sınır değeri çalışılmış ve müsinöz-nonmüsinöz pankreas kisti ayrımında duyarlılık %75 ve özgüllük %84 saptanmıştır [27]. 2013'te yapılan bir meta analizde bu verilere benzer veriler doğrulanmıştır [6]. Ancak çok merkezli başka bir çalışmada bu sınır değer ile %40 oranında yanlış pozitif tanı gözlenmiştir [62]. Farklı çalışmalarda 800 ng/ml sınır değeri denenmiştir, %86-98 arasında yüksek bir özgüllüğe sahip olsa da sınır değer bu kadar yüksek olması %33-48 arasında çok düşük bir duyarlılığa neden olmuştur [7, 62, 82-84]. Oh ve ark'nın yaptığı bir çalışmada CEA sınır değeri 48.6 ng/ml gibi düşük bir değer alınmasına rağmen duyarlılık %94.7, özgüllük %81.3 saptanmıştır [85]. 5 ng/ml'nin altındaki CEA seviyeleri non-müsinöz kistler için yüksek derecede tanısaldır (%95 özgüllük, %44 duyarlılık) [7, 82, 83]. Bizim çalışmamızda premalign (müsinöz) ve malign kistler bir arada alındı ve benign (nonmüsinöz) kistlerle CEA seviyeleri karşılaştırıldı. Benign kistlerde medyan CEA 1.3 ng/ml iken premalign/malign kistlerde medyan CEA 161 ng/ml saptandı. Sınır değer 24 ng/ml alındı ve bu değer üzerindeki değerler için premalign/malign kistleri saptamada duyarlılık %73, özgüllük %76 saptandı. Bu sınır değer ile iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (kist CEA>24 ng/ml için OR:9.2, p:0.003, %95 GA 2.1-39). Bulduğumuz değer sık kullanılan 192 ng/ml'den oldukça düşük olsa da istatistiksel olarak

anlamlıdır. CEA ölçümü için kullanılan yöntemlerin plazma veya serum için onaylıyken kist sıvısı için onaylı olmaması ölçümler arasındaki bu farkı açıklayabilir.

Kist sıvısında glukoz müsinoz nonmüsinoz pankreas kisti ayırımında kullanılan bir başka belirteçtir. İlk olarak 2013'te çalışılmış ve müsinoz kistlerde anlamlı şekilde daha düşük görülmüştür. Park ve ark'nın yaptığı çalışmada 66 mg/dl sınır değeri alınmış ve müsinoz kistleri saptamada duyarlılık %94, özgüllük %64, tanısal doğruluk %84 saptanmıştır[86]. 2015'te yapılan bir kohort ile bu çalışmada bulunan değerler doğrulanmıştır[87]. Bu kohortta da müsinoz kistlerde glukozun daha düşük olduğu görülmüş, bu kez kist glukozu sınır değeri 50 mg/dl alınmış ve duyarlılık %88, özgüllük %78 saptanmıştır. Başka bir çalışmada kist glukoz ve kist CEA değerleri müsinoz nonmüsinoz kist ayırımı açısından karşılaştırılmıştır [88]. Kist glukozu<50mg/dl için müsinoz kistleri saptamada duyarlılık %92, özgüllük %87; kist CEA>192 ng/ml için müsinoz kistleri saptamada duyarlılık %58, özgüllük %96 görülmüştür. Bu çalışmalar kist glukozunun en az kist CEA kadar değerli olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda benign kistlerde glukoz median değeri 110 mg/dl iken, premalign/malign kistlerde medyan glukoz 3.7 mg/dl saptandı. Kist glukoz sınır değeri 57.5 mg/dl alındı. Bu değer altındaki premalign/malign kist saptamada duyarlılık %63, özgüllük %84 saptandı. Bu sınır değeri ile iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (kist glukoz <57.5 mg/dl için OR:9.4, p:0.013, %95 GA 1.6-55). Aynı zamanda hastaların serum glukoz değerleri de kaydedilerek serum-kist glukoz oranları hesaplandı. Bu oranın 1.3'ün üzerinde olmasının premalign/malign kistleri saptamada %73 duyarlı ve %84 özgül olduğu görüldü. Bu sınır değeri ile iki grup karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (serum-kist glukoz oranı>1.3 için OR:13, p:0.006, %95 GA: 2-81). Literatürde glukoz oranı ile ilgili bir çalışma olmadığından bulduğumuz sonuç oldukça değerlidir.

Literatürde glukoz ve CEA dışında pankreas kistlerinde premaligniteyi belirlemek için çalışılmış başka bir belirteç bulunmamakta. Çeşitli çalışmalarda kist amilazı çalışılmış ve psödokisti ekarte etmek için kullanılmıştır. Kist amilazı 250 U/l sınır değeri alınarak yapılan çalışmalarda bu değerin altında psödokistin ekarte edildiği; İPMN, SKN, MKN ve adenokarsinomun ise birbirinden ayırt edilemediği gösterilmiştir [27, 58, 84]. Bizim çalışmamızda pankreas kisti alt tipleri arasında bir araştırma yapılmamakla beraber benign ve premalign/malign grup arasında kist amilazı açısından bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Benign grupta median kist amilazı 259 U/l iken, premalign/malign grupta 487 U/l idi. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fark

bulunmamasının sebebi çalışmadaki psödokist (n=5) ve IPMN (n=11) hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda literatüre ek olarak kist albümini, total proteini, kolesterolü, trigliseridi, lipazı, LDH'ı ve serum-kist albumin farkı da çalışıldı. Benign grupta medyan kist albümini 1.2 g/dl iken, premalign/malign grupta 0.19 g/dl saptandı. Sınır değer 0.63 g/dl alınarak yapılan çalışmada bu değer altında premalign/malign grubu saptamada duyarlılık %63, özgüllük %90 bulundu. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (kist albümini<0.63 g/dl için OR:29, p:0.005, %95 GA: 2.7-306). Albuminle korele olarak total proteinde de benzer bir sonuç elde edildi. Benign grupta medyan total protein 2 g/dl iken premalign/malign grupta 0.75 g/dl idi. Sınır değer 1 g/dl'nin altında premalign/malign grubu saptamada duyarlılık %75, özgüllük %90 bulundu. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (kist total protein<1 g/dl için OR:27, p:0.006, %95 GA: 2.5-284). Aynı zamanda hastaların serum albümin değerleri de ölçüldü ve serum-kist albumin farkları hesaplandı. Sınır değer 2.5 g/dl'nin üzerinde premalign/malign grubu saptamada duyarlılık %94, özgüllük %50 bulundu. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (serum-kist albumin farkı >2.5 g/dl için OR:1.6, p:0.022, %95 GA:1.4-171). Kist kolesterolü değerlendirildiğinde, benign grupta median kist kolesterol 63 mg/dl iken premalign/malign grupta 3 mg/dl saptandı. Sınır değer 4.5 mg/dl alındığında bu değer altında premalign/malign grubu saptamada duyarlılık %71, özgüllük %87 saptandı. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü (kist kolesterol<4.5 mg/dl için OR:17.5, p:0.019, %95 GA:1.5-191).

Çalışmamızda kist trigliseridi, lipazı ve LDH'ı da incelendi ancak benign ve premalign/malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Detaylı baktığımızda benign grupta median kist trigliserid 14 mg/dl iken premalign/malign grupta 4 mg/dl, benign grupta median kist lipaz 385 IU/l iken premalign/malign grupta 1700 IU/l, benign grupta median kist LDH 79 IU/l, premalign/malign grupta 49 IU/l saptandı. Ayrıca ek olarak hastaların serum glukoz, albumin, total protein, kolesterol, trigliserid, LDH, amilaz, lipaz değerleri de karşılaştırıldı, benign ve premalign/malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

İİAB sonuçları dahil edilmeden sadece EUS görüntüleme özelliklerine göre de hastalar benign ve premalign/malign olmak üzere ayrı iki gruba ayrılmış ve laboratuvar değerleri bu iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Bu kez sadece kist glukoz ve kist CEA sonuçları iki grup arasında istatistiksel olarak farklı görülmüştür. Kist glukoz<104.5 mg/dl için

prealign/malign grubu saptamada duyarlılık %89, özgüllük %47, OR:7.7, p:0.016, %95 GA: 1.4-41.7; kist CEA>127.5 ng/ml için prealign/malign grubu saptamada duyarlılık %54, özgüllük %92, OR:14, p:0.002, %95 GA: 2.7-76.4 saptanmıştır.

Hasta sayımızın az olması ve hastaların birçoğunun henüz ameliyat olmaması nedeniyle cerrahi tanılarının olmaması çalışmamızın kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, pankreas kist sıvısında yüksek CEA ve düşük glikoz değerlerine ek olarak bu çalışma ile ilk kez saptanmış olan, düşük kist albümini, total proteini, kolesterolü ve artmış serum-kist albumin farkı maligniteyi ön görmede pratik bir belirteç olarak kullanılabilir. Benign ve prealign/malign gruplar arasında bu belirteçler açısından anlamlı fark saptanması, kist CEA ve glukoz değerleri ile birlikte kullanıldığında prealigniteyi saptamak için bir algoritma oluşturulmasına yardımcı olabilir. Daha yüksek hasta sayıları ile bu belirteçler bir arada kullanılarak duyarlılık ve özgüllükleri artırılarak prealign grubu belirlemek için sitolojiye benzer bir sonuç elde edilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Canto, M.I., et al., *Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(4): p. 796-804; quiz e14-5.
2. Jones, M.J., et al., *Imaging of indeterminate pancreatic cystic lesions: a systematic review*. *Pancreatology*, 2013. **13**(4): p. 436-42.
3. Tirkes, T., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas; findings on magnetic resonance imaging with pathological, surgical, and clinical correlation*. *Abdom Imaging*, 2014. **39**(5): p. 1088-101.
4. de Jong, K., et al., *Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions*. *Scand J Gastroenterol*, 2012. **47**(8-9): p. 1056-63.
5. 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*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2012. **22**(2): p. 169-85, vii.
6. Thornton, G.D., et al., *Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis*. *Pancreatology*, 2013. **13**(1): p. 48-57.
7. 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*. *Gastrointest Endosc*, 2005. **62**(3): p. 383-9.
8. McCarty, T.R., R. Garg, and T. Rustagi, *Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis*. *Gastrointest Endosc*, 2021. **94**(4): p. 698-712.e6.
9. Scheiman, J.M., J.H. Hwang, and P. Moayyedi, *American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts*. *Gastroenterology*, 2015. **148**(4): p. 824-48.e22.
10. Laffan, T.A., et al., *Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **191**(3): p. 802-7.
11. de Oliveira, P.B., et al., *Prevalence of incidental pancreatic cysts on 3 tesla magnetic resonance*. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0121317.
12. Lee, K.S., et al., *Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging*. *Am J Gastroenterol*, 2010. **105**(9): p. 2079-84.
13. de Jong, K., et al., *High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. **8**(9): p. 806-11.
14. Capurso, G., et al., *Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(6): p. 1003-9.
15. Hammel, P.R., et al., *Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease*. *The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(4): p. 1087-95.
16. Moris, M., et al., *Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(4): p. 585-593.e3.
17. Valsangkar, N.P., et al., *851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital*. *Surgery*, 2012. **152**(3 Suppl 1): p. S4-12.
18. Brun, A., N. Agarwal, and C.S. Pitchumoni, *Fluid collections in and around the pancreas in acute pancreatitis*. *J Clin Gastroenterol*, 2011. **45**(7): p. 614-25.
19. Habashi, S. and P.V. Draganov, *Pancreatic pseudocyst*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(1): p. 38-47.
20. Aghdassi, A., et al., *Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis*. *Pancreas*, 2008. **36**(2): p. 105-12.
21. Farrell, J.J. and W.R. Brugge, *Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **55**(6): p. 701-14.

22. Sahani, D.V., et al., *Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(3): p. 259-69.
23. Rosenblatt, R., et al., *Demographic features and natural history of intermediate-risk multifocal versus unifocal intraductal papillary mucinous neoplasms*. Pancreas, 2015. **44**(3): p. 478-83.
24. Furukawa, T., et al., *Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Gut, 2011. **60**(4): p. 509-16.
25. Kadayifci, A. and W.R. Brugge, *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the differential diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms and size stratification for surveillance*. Endoscopy, 2014. **46**(4): p. 357.
26. Lee, L.S., et al., *EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(3): p. 231-6.
27. Brugge, W.R., et al., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. Gastroenterology, 2004. **126**(5): p. 1330-6.
28. Michaels, P.J., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade*. Cancer, 2006. **108**(3): p. 163-73.
29. Pitman, M.B., et al., *Cytological criteria of high-grade epithelial atypia in the cyst fluid of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms*. Cancer Cytopathol, 2014. **122**(1): p. 40-7.
30. Molin, M.D., et al., *Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(12): p. 3802-8.
31. Elta, G.H., et al., *ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts*. Am J Gastroenterol, 2018. **113**(4): p. 464-479.
32. Moyer, M.T., et al., *The Safety and Efficacy of an Alcohol-Free Pancreatic Cyst Ablation Protocol*. Gastroenterology, 2017. **153**(5): p. 1295-1303.
33. Attila, T., V. Adsay, and D.O. Faigel, *The efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided ablation of pancreatic cysts with alcohol and paclitaxel: a systematic review*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019. **31**(1): p. 1-9.
34. Postlewait, L.M., et al., *Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study*. JAMA Surg, 2017. **152**(1): p. 19-25.
35. He, J., et al., *Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm?* J Am Coll Surg, 2013. **216**(4): p. 657-65; discussion 665-7.
36. Kang, M.J., et al., *Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance*. Ann Surg, 2014. **260**(2): p. 356-63.
37. Fujii, T., et al., *Prognostic impact of pancreatic margin status in the intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Surgery, 2010. **148**(2): p. 285-90.
38. Kim, S.C., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. **15**(2): p. 183-8.
39. Rezaee, N., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma*. HPB (Oxford), 2016. **18**(3): p. 236-46.
40. 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. 495-9.
41. Park, J.W., et al., *Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: is surgical resection recommended for all surgically fit patients?* Pancreatology, 2014. **14**(2): p. 131-6.

42. Goh, B.K., et al., *A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients*. *World J Surg*, 2006. **30**(12): p. 2236-45.
43. Crippa, S., et al., *Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients*. *Ann Surg*, 2008. **247**(4): p. 571-9.
44. Procacci, C., et al., *CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas*. *Eur Radiol*, 2001. **11**(9): p. 1626-30.
45. Moparty, B. and W.R. Brugge, *Approach to pancreatic cystic lesions*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007. **9**(2): p. 130-5.
46. Yoon, W.J. and W.R. Brugge, *Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012. **41**(1): p. 103-18.
47. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms*. *Surg Oncol*, 2011. **20**(2): p. e84-92.
48. Moore, P.S., et al., *Molecular characterization of pancreatic serous microcystic adenomas: evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 10q*. *Am J Pathol*, 2001. **158**(1): p. 317-21.
49. Jais, B., et al., *Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas)*. *Gut*, 2016. **65**(2): p. 305-12.
50. Farrell, J.J. and C. Fernández-del Castillo, *Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(6): p. 1303-15.
51. Bai, X.L., et al., *Pancreatic cystic neoplasms: a review of preoperative diagnosis and management*. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013. **14**(3): p. 185-94.
52. Papavramidis, T. and S. Papavramidis, *Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature*. *J Am Coll Surg*, 2005. **200**(6): p. 965-72.
53. Tipton, S.G., et al., *Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas*. *Br J Surg*, 2006. **93**(6): p. 733-7.
54. Gaujoux, S., et al., *The outcome of resected cystic pancreatic endocrine neoplasms: a case-matched analysis*. *Surgery*, 2012. **151**(4): p. 518-25.
55. Bordeianou, L., et al., *Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type?* *J Am Coll Surg*, 2008. **206**(6): p. 1154-8.
56. Brugge, W.R., *The use of EUS to diagnose cystic neoplasms of the pancreas*. *Gastrointest Endosc*, 2009. **69**(2 Suppl): p. S203-9.
57. 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. 717-21.
58. O'Toole, D., et al., *Macrocytic pancreatic cystadenoma: The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **59**(7): p. 823-9.
59. Pais, S.A., et al., *Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(4): p. 489-95.
60. Kubo, H., et al., *Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography*. *Am J Gastroenterol*, 2001. **96**(5): p. 1429-34.
61. Bick, B.L., et al., *The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts*. *Endoscopy*, 2015. **47**(7): p. 626-31.
62. Gaddam, S., et al., *Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study*. *Gastrointest Endosc*, 2015. **82**(6): p. 1060-9.

63. Oh, H.C., H. Kang, and W.R. Brugge, *Cyst fluid amylase and CEA levels in the differential diagnosis of pancreatic cysts: a single-center experience with histologically proven cysts*. *Dig Dis Sci*, 2014. **59**(12): p. 3111-6.
64. Oppong, K.W., et al., *EUS and EUS-FNA diagnosis of suspected pancreatic cystic neoplasms: Is the sum of the parts greater than the CEA?* *Pancreatology*, 2015. **15**(5): p. 531-537.
65. Polkowski, M., et al., *Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline*. *Endoscopy*, 2012. **44**(2): p. 190-206.
66. Sahani, D.V., et al., *Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions*. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. **200**(2): p. 343-54.
67. Chaudhari, V.V., et al., *Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high resolution CT features*. *J Comput Assist Tomogr*, 2007. **31**(6): p. 860-7.
68. 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. 278-82.
69. Sainani, N.I., et al., *Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts*. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. **193**(3): p. 722-31.
70. Zhong, N., et al., *Histologic and imaging features of mural nodules in mucinous pancreatic cysts*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012. **10**(2): p. 192-8, 198.e1-2.
71. D'Onofrio, M., et al., *Magnetic resonance (MR) for mural nodule detection studying Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of pancreas: Imaging-pathologic correlation*. *Pancreatology*, 2021. **21**(1): p. 180-187.
72. Ingkakul, T., et al., *Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. *Ann Surg*, 2010. **251**(1): p. 70-5.
73. Leal, J.N., et al., *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and the Risk of Diabetes Mellitus in Patients Undergoing Resection Versus Observation*. *J Gastrointest Surg*, 2015. **19**(11): p. 1974-81.
74. Mimura, T., et al., *Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. *J Clin Gastroenterol*, 2010. **44**(9): p. e224-9.
75. 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*. *Eur J Radiol*, 2012. **81**(11): p. 2927-35.
76. Donahue, T.R., et al., *Cystic neoplasms of the pancreas: results of 114 cases*. *Pancreas*, 2010. **39**(8): p. 1271-6.
77. Yamao, K., et al., *Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003. **10**(2): p. 142-6.
78. Ahmad, N.A., et al., *Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas?* *Am J Gastroenterol*, 2001. **96**(12): p. 3295-300.
79. Ahmad, N.A., et al., *Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions*. *Gastrointest Endosc*, 2003. **58**(1): p. 59-64.
80. Cizginer, S., et al., *Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts*. *Pancreas*, 2011. **40**(7): p. 1024-8.
81. Kamata, K., et al., *Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts*. *Endoscopy*, 2016. **48**(1): p. 35-41.
82. Park, W.G., et al., *Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts*. *Pancreas*, 2011. **40**(1): p. 42-5.
83. Linder, J.D., J.E. Geenen, and M.F. Catalano, *Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience*. *Gastrointest Endosc*, 2006. **64**(5): p. 697-702.

84. Frossard, J.L., et al., *Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(7): p. 1516-24.
85. Oh, S.H., et al., *The Combination of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen, Cytology and Viscosity Increases the Diagnostic Accuracy of Mucinous Pancreatic Cysts*. Gut Liver, 2017. **11**(2): p. 283-289.
86. Park, W.G., et al., *Metabolomic-derived novel cyst fluid biomarkers for pancreatic cysts: glucose and kynurenine*. Gastrointest Endosc, 2013. **78**(2): p. 295-302.e2.
87. Zikos, T., et al., *Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(6): p. 909-14.
88. Carr, R.A., et al., *Pancreatic cyst fluid glucose: rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts*. Surgery, 2018. **163**(3): p. 600-605.

